



HAL
open science

Synthèse d'hydrates de carbone, de sucres fluorés et d'analogues d'ivermectine

Christophe Bliard

► **To cite this version:**

Christophe Bliard. Synthèse d'hydrates de carbone, de sucres fluorés et d'analogues d'ivermectine. Chimie organique. Université de paris Sorbonne 11 (Paris-Sud.), 1987. Français. NNT : 1987PA112380 . tel-02091424

HAL Id: tel-02091424

<https://hal.science/tel-02091424>

Submitted on 21 May 2019

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

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

ORSAY
n° d'ordre :

UNIVERSITE DE PARIS-SUD
CENTRE D'ORSAY

THESE

présentée

Pour obtenir

Le grade de DOCTEUR en Sciences
de l'Université PARIS XI - ORSAY

PAR

Christophe BLIARD



SUIET: Synthèse d'hydrates de carbone, de sucres fluorés et
d'analogues d'ivermectine

soutenue le 10 Décembre 1987 devant la Commission d'examen

MM. <u>M. VILKAS</u>	Président
<u>A. LUBINEAU</u>	1er Rapporteur
<u>I. SZABŐ</u>	2ème Rapporteur
<u>G. LUKACS</u>	
<u>D. LUCAS</u>	

A mes parents,
A ma famille,
A tous mes amis.

Cette thèse a été réalisée à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif-sur-Yvette dirigé par Monsieur le Professeur Sir Derek BARTON puis par Monsieur le Professeur Guy OURISSON (Co-Directeur Monsieur Pierre POTIER). Je tiens à les remercier pour leur accueil.

Ce travail a été réalisé sous la direction de Monsieur Gabor LUKACS, Directeur de Recherche. Je tiens à lui exprimer ma grande reconnaissance pour son soutien, la patience et la compréhension avec lesquelles il a su diriger mon travail de recherche tout au long de ces années.

Je remercie également :

Monsieur le Professeur Michel VILKAS
qui a bien voulu présider le jury de cette thèse.

Monsieur le Professeur André LUBINEAU
pour ses suggestions et son aide,

Monsieur le Professeur Ladislav SZABO,

Monsieur LUCAS de la Société ORIL

qui ont accepté d'examiner et de juger ce travail.

Je tiens à remercier vivement Monsieur Alain OLESKER pour la bienveillance et la gentillesse avec lesquelles il m'a guidé pendant ce long travail.

Je tiens à remercier chaleureusement Monsieur Pierre SARDA pour l'aide constante qu'il m'a prodiguée dans la réalisation du travail de laboratoire.

Je tiens tout spécialement à exprimer ma plus profonde sympathie aux membres de l'équipe LUKACS : à Mesdemoiselles Aimée DESSINGES, Valentine ROCHEROLLE, Catherine BURNOUF, Mesdames Francisca CABRERA, Maria LABORDE, Messieurs Cristobal LOPEZ, Monsieur (et Madame) Ricardo ALVES, Monsieur Joachim ISAC, Monsieur (et Madame) Alberto GHINI et Monsieur Eric LAMEIGNERE pour l'ambiance cordiale, inoubliable dans laquelle ce travail a pu être réalisé.

Ce travail n'aurait pu être réalisé également sans la compétence du personnel des services communs de l'I.C.S.N. : les services de RMN, de spectrométrie de masse, de microanalyse. Je remercie en particulier Mesdames Corinne PASQUIER et Catherine FONTAINE pour l'enregistrement des spectres de RMN ainsi que Messieurs Pierre VARENNE et Christian GIRARD pour les spectres de masse.

Je remercie vivement Madame Marie-France COSSON pour la présentation de ce travail.

SUMMARY

The work presented in this thesis deals with the synthesis of various analogues of avermectin-B_{1a}, a recently discovered potent anthelmintic agent.

In the first chapter we describe the discovery, structure determination, chemical properties, and biological activity of the members of the avermectin family. The important role of the di-oleandrose disaccharide branched on the polycyclic macrolide, in the biological activity, is pointed out. The aim of this work was to synthesize a more resistant analogue in order to delay the metabolic hydrolysis of the terminal sugar unit, essential for a good activity. We attempted to increase the strength of the glycosidic linkage between the two oleandrose units by introducing electron withdrawing atoms at the C-2" position or by modifying the stereochemistry of the second oleandrose unit.

In the second chapter we disclose the synthesis of several fluorinated oleandrose derivatives and their glycosidation with the protected avermectin monosaccharide. A new migration process of the anomeric group is included in the synthesis as a key step. Unexpectedly, glycosyl fluorides appear to be stable under a variety of reaction conditions and we use them as synthetic intermediates. Oleandrose derivatives bearing C-2 geminal difluoro substituents are obtained by treating a C-2 fluoro glycal with either xenon difluoride or trifluoromethyl hypofluorite.

The third chapter deals with the synthesis of hydroxylated, aminated, and stereoisomeric analogues of oleandrose and their incorporation into the corresponding avermectin framework by glycosidation.

And finally the fourth chapter deals with the structure determination of different avermectin analogues on the basis of spectroscopic data. The biological activity of these new avermectin derivatives has been tested, however, due to patent problems only part of the results is revealed. Some of these compounds appear to have a higher activity against ectoparasites than the natural product.

Keywords : Avermectin analogues, fluorinated oleandrose anthelmintic activity, gem-difluor carbohydrates, glycosyl fluorides.

LISTE DES ABREVIATIONS

Å	: Angström
Ac	: acétyl
AC ₂ O	: anhydride acétique
AcEt	: acétate d'éthyle
AG	: aglycone
All	: allyle C ₃ H ₅
Avermectine (TABLEAU III)	: A ₁ a, A ₁ b, A ₂ a, A ₂ b B ₁ a, B ₁ b, B ₂ a, B ₂ b
Bn	: benzyle C ₇ H ₇
Br	: brome, bromo
Bu	: butyle
Bz	: benzoyl C ₇ H ₅ O
CCM	: chromatographie couche mince
DAST	: diéthylamino trifluorure de soufre SF ₃ N(Et) ₂
DMF	: diméthylformamide
DMAP	: diméthylaminopyridine
DMTHF	: diméthyltétrahydrofuranne
eq	: équivalent
Et	: éthyle
Et ₃ N	: triéthylamine
2FDG	: désoxy-2 fluoro-2 glucose
g	: gramme
h	: heure
Hex	: hexane
Hz	: hertz

IR	: infrarouge
Me	: méthyle
mg	: milligramme
MHz	: mégahertz
ml	: millilitre
m/m (%)	: pourcentage massique
mm	: millimètre
mn	: minute
mol.	: mole, molaire
mmol.	: millimole, millimolaire
μmol.	: micromole
Ms	: mésyle (méthane sulfonyle) CH_3SO_2^-
N	: (solution) normale
NBS	: N-bromo succinimide
nm	: nanomètre
p.a.	: pression atmosphérique
PCC	: chlorochromate de pyridinium
PF	: point de fusion
Ph	: phényle C_6H_5
PPM	: partie par million; ppb : partie par billion
PTSA	: acide paratoluène sulfonique
PY	: pyridine
resp.	: respectivement
RMN	: Résonance Magnétique Nucléaire :
	d : doublet ; dd : doublet dédoublé ;
	$(n)J$: constante de couplage d'ordre (n)
	l : élargi, large ; m : multiplet ;
	m-C-Ph : carbone phénylique méta
	o-C-Ph : carbone phénylique ortho
	p-C-Ph : carbone phénylique para

- q : quadruplet ; t : triplet
- SM : Spectrométrie de Masse :
IE : impact électronique
IC : ionisation chimique
HR : haute résolution
- T : température
- t.a. : température ambiante
- TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
- TBDMS : groupement ter-butyldiméthylsilyl
- TBDMSCl : chlorure de ter-butyldiméthylsilyl
- TBDMST : triflate de ter-butyldiméthylsilyl
- Tf : triflate : trifluorométhane sulfonyle CF_3SO_2^-
- THF : tétrahydrofuranne
- UV : ultraviolet

INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'ivermectine-B_{1a}, un macrolide polycyclique à 16 atomes de carbone auquel un disaccharide di- α -L-oléandrose est attaché, est un agent antiparasitaire extrêmement puissant obtenu par culture de micro-organismes. L'étude de ses propriétés chimiques ainsi que sa synthèse totale présentent un grand intérêt.

Des travaux de type "relation structure-activité biologique" ont indiqué le rôle essentiel joué par la partie hydrate de carbone et, tout particulièrement, celui de l'oléandrose terminal. Dans le but d'améliorer les propriétés biologiques de l'ivermectine-B_{1a} nous nous sommes proposé de synthétiser des analogues dont la liaison glycosidique terminale soit plus résistante à l'hydrolyse.

Dans le premier chapitre, nous présentons les propriétés chimiques, biologiques et structurales des ivermectines ainsi qu'une revue des travaux qui ont été réalisés autour de ces substrats.

La stratégie de synthèse partielle que nous avons utilisée ainsi que la liste des analogues qui ont été réalisés par cette voie sont ensuite exposées.

Dans le second chapitre, nous présentons la mise au point de trois synthèses originales et stéréospécifiques d'analogues d'oléandrose ayant un atome de fluor axial, un atome de fluor équatorial et deux atomes de fluor géminaux en position C-2.

A cette occasion, deux réactions nouvelles sont développées permettant l'introduction de fluor sur des hydrates de carbone. Ces réactions conduisent à des fluorures de glycosyle qui sont des composés de choix à la fois pour les méthodes modernes de glycosylation mais qui peuvent aussi être utilisées en tant qu'intermédiaires stables dans diverses conditions réactionnelles en chimie de synthèse.

Nous avons également obtenu par synthèse de nouveaux dérivés de l'oléandrosc portant, à l'instar des premiers dérivés fluorés, un atome électrophile en position C-2.

La préparation de ces analogues oxygénés ou azotés ainsi que celle d'analogues stéréochimiques de l'oléandrosc est présentée au chapitre III.

Ces dérivés nous ont permis de préparer de nouveaux analogues de l'avermectine-B_{1a} par glycosylation stéréosélective avec un dérivé de l'avermectine monosaccharide que nous avons obtenu par dégradation contrôlée de l'avermectine naturelle.

Les propriétés spectrales (RMN, spectrométrie de masse) permettant l'attribution des structures de ces analogues fluorés et des nouvelles avermectines sont exposées au chapitre IV.

Les premiers résultats de l'étude des propriétés biologiques des analogues de l'avermectine-B_{1a} que nous avons synthétisés sont présentés à la fin de ce travail.

CHAPITRE I

LES AVERMECTINES : STRUCTURE, PROPRIETES BIOLOGIQUES ET
CHIMIQUES - RELATION STRUCTURE-ACTIVITE ANTIPARASITAIRE
SYNTHESE D'ANALOGUES

I.A. DECOUVERTE ET INTERET DES AVERMECTINES

I.A.1. Introduction : L'inépuisable pharmacopée issue des micro-organismes

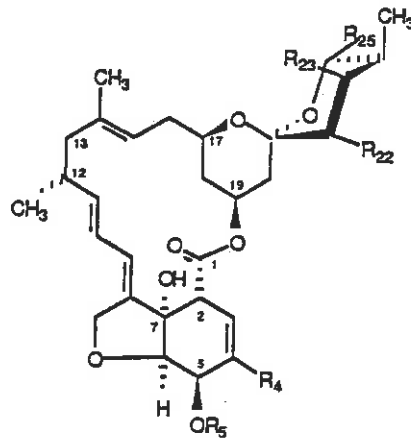
Depuis la découverte de la pénicilline par FLÉMING (1) puis les traitements spectaculaires des maladies infectieuses comme la tuberculose, apportés par la streptomycine de WASKMANN (2a) à la fin de la Seconde Guerre Mondiale, la microbiologie a connu un essor prodigieux. L'intérêt de l'étude des micro-organismes était devenu évident (2b).

En 1953, UMEZAWA (3) isola la sarkomycine qui est le premier agent antitumoral à avoir un effet réel sans être trop toxique. Très peu de temps après des dizaines de nouveaux composés ayant une activité antitumorale sont isolés des cultures de micro-organismes. Le plus célèbre restera l'adriamycine isolée par ARCAMONE (4).

I.A.2. Les actinomycètes source principale de composés actifs

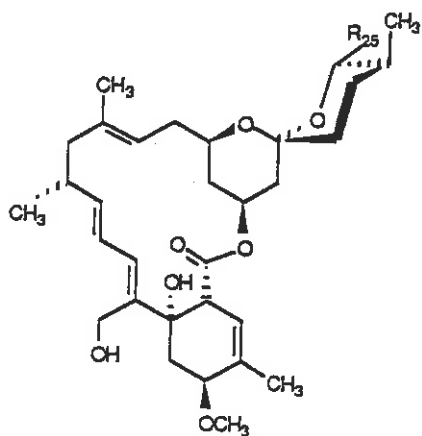
De nos jours encore, la plupart des substances actives, tant contre les bactéries pathogènes que pour le traitement des maladies tumorales, proviennent de cultures de micro-organismes isolés du sol.

La famille des actinomycètes fournit à elle seule 48% des antibiotiques d'origine naturelle connus et, parmi ceux-ci, 9/10^{èmes} proviennent du genre *Streptomyces* (4b), véritable corne d'abondance des microbiologistes.

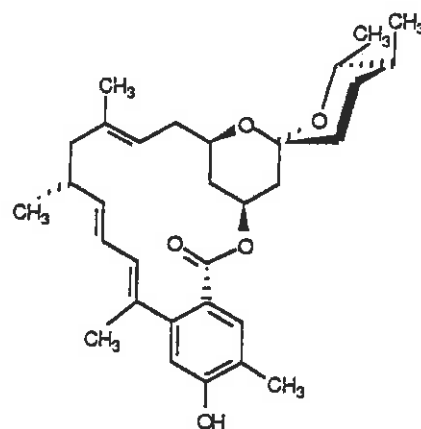


Milbemycine

	R ₄	R ₅	R ₂₂	R ₂₃	R ₂₅
α ₁	CH ₃	OH	H	H	CH ₃
α ₂	CH ₃	OCH ₃	H	H	CH ₃
α ₃	CH ₃	OH	H	H	C ₂ H ₅
α ₄	CH ₃	OCH ₃	H	H	C ₂ H ₅
α ₅	CH ₃	OH	OH	OCO-	CH ₃
α ₆	CH ₃	OCH ₃	OH	OCO-	CH ₃
α ₇	CH ₃	OH	OH	OCO-	C ₂ H ₅
α ₈	CH ₃	OCH ₃	OH	OCO-	C ₂ H ₅
α ₉		OH	H	H	CH ₃
α ₁₀		OH	H	H	C ₂ H ₅



β₁ R₂₅ = CH₃
 β₂ R₂₅ = C₂H₅



β₃

TABLEAU I

En effet, l'abondance et la diversité structurale des antibiotiques synthétisés par ces bactéries filamenteuses dont l'habitat naturel est le sol ne se retrouvent nulle part dans le monde microbien. Néanmoins, de nombreux microbiologistes industriels pensent que l'activité antibiotique que l'on tire de ces organismes n'est que la partie émergée de l'iceberg (4b).

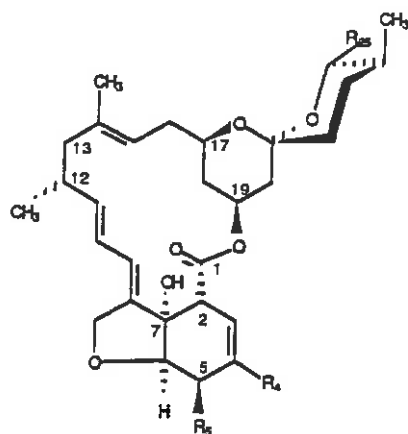
Grandement amorcée par UMEZAWA (5), une étude systématique des métabolites secondaires a déjà fourni de nombreuses substances, le plus souvent non-antibiotiques (14), mais d'un grand intérêt économique comme des régulateurs de croissance (5a) ou pharmacologiques comme des anti-histaminiques, immuno-stimulants, vasodilatateurs et inhibiteurs enzymatiques (6,7).

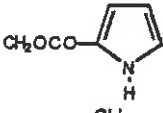
I.A.3. Découverte des milbémycines et des avermectines

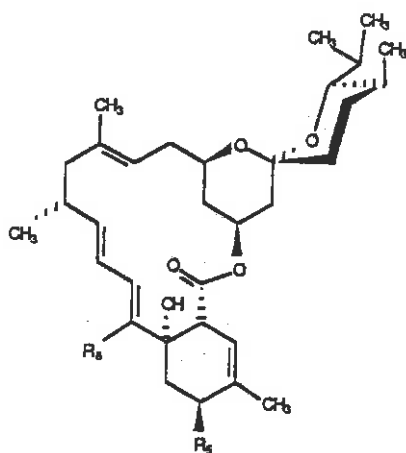
En parasitologie aussi, une recherche systématique a été menée afin d'isoler des métabolites secondaires actifs contre les diverses classes de parasites. Les pertes causées par les seules infections parasitaires dans le bétail ont été estimées à plus de 3 milliards de dollars par an pour les États-Unis seulement (8). Ces pertes sont essentiellement causées par les arthropodes (araignées, tiques) et les vers parasites (nématodes) (9).

Malgré le développement d'une foison de nouvelles substances synthétiques, le contrôle épimépidéologique de ces infections est grandement limité par la toxicité secondaire, l'utilisation de composés spécifiques à chaque parasite et enfin la résistance aux traitements, rapidement développées par chaque espèce.

Ce dernier point oblige notamment à renouveler constamment le stock des dérivés utilisés par des modifications structurales. En 1974, MISHIMA et coll. (10,11) isolent dans les laboratoires SANKYO, au Japon, un mélange de 13 macrolides nommés Milbémycines de α_1 à α_{10} et β_1 à β_3 (11') (Tableau I). Puis, peu de temps après, 7 autres, nommés D, E, F, G, H, J et K (12,13) (Tableau II).

**Milbemycine**

	R ₄	R ₅	R ₂₅
D	CH ₃	OH	CH(CH ₃) ₂
F		OH	CH(CH ₃) ₂
G	CH ₃	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂
J	CH ₃	=O	CH ₃
K	CH ₃	=O	C ₂ H ₅

**Milbemycine**

	R ₅	R ₈
E	OCH ₃	CH ₂ OH
H	=O	CH ₃

TABLEAU II

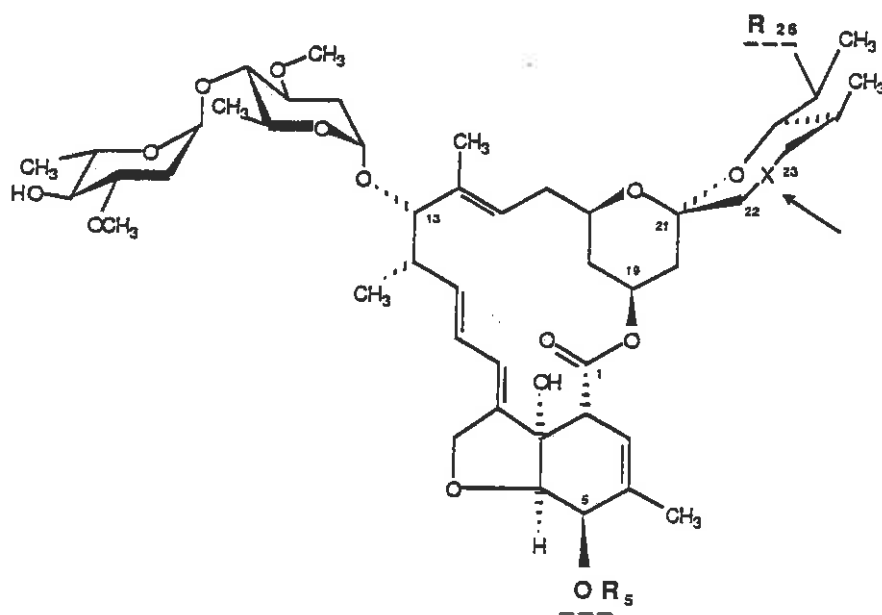
Les tests biologiques indiquent que toutes ces substances possèdent contre les acariens et autres insectes parasites une activité très supérieure à celle de tous les composés de synthèse connus. Le micro-organisme qui les produit est nommé "STREPTOMYCES HYGROSCOPICUS", sous-espèce "AUREOLACRIMOSUS" à cause des gouttelettes jaune d'or en forme de larmes qu'il exsude sur son mycélium aérien.

L'histoire de la découverte des avermectines est tout-à-fait parallèle, mise à part la routine des essais d'activité anti-parasitaire in vitro. Les chercheurs de MERCK, SHARP et DOHME (14), testant un actinomyces isolé à l'Institut KITASATO (Japon) de "STREPTOMYCES AVERMITILIS MA-4680 (NRRL 8165)", découvrent qu'un concentré du milieu de culture possède une activité spectaculaire, non seulement contre les ecto-parasites (arthropodes), mais surtout contre les endo-parasites (nématodes). L'essai était effectué sur des nématodes "NEMATOSPIROIDE DIBIUS" chez la souris, parasite dont il était, jusqu'alors, très difficile de se débarrasser. De plus, aucun effet toxique n'était décelable, même à des doses 10 fois supérieures aux doses actives.

La détermination de structure révèle aussitôt une parenté évidente avec les milbémycines (Tableau III). La différence majeure tient à la présence d'un disaccharide di-L-oléandrose sur les avermectines.

Grâce à leur activité exceptionnelle et à leur spectre d'action le plus large connu, les avermectines sont devenues les composés de choix dans le traitement et la prévention vétérinaire des infections parasitaires.

AVERMECTINES



Composés A : $R_5 = CH_3$ Composés 1 : $X = -CH=CH-$ Composés ■ : $R_{26} = C_2H_5$

B : $R_5 = H$

2 : $X = -CH_2-\underset{*}{\overset{OH}{|}}{CH}-$

b : $R_{26} = CH_3$

AVERMECTINE	R_5	R_{26}	X ($C_{22}-C_{23}$)
A1a	CH_3	C_2H_5	$-CH=CH-$
A1b	CH_3	CH_3	$-CH=CH-$
B1a	H	C_2H_5	$-CH=CH-$
B1b	H	CH_3	$-CH=CH-$
A2a	CH_3	C_2H_5	$-CH_2-CHOH-$
A2b	CH_3	CH_3	$-CH_2-CHOH-$
B2a	H	C_2H_5	$-CH_2-CHOH-$
B2b	H	CH_3	$-CH_2-CHOH-$

* toujours configuration "S" sur le carbone -23

TABLEAU III

I.B. PROPRIETES DES AVERMECTINES ET DES MILBEMYCINES

I.B.1. Spectre d'action, activité biologique

Les avermectines sont actives contre les deux classes majeures de parasites :

- ENDO-PARASITES (nématodes, vers, larves),
- ECTO-PARASITES (arthropodes, insectes)

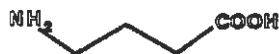
(Tableau IV).

Par contre, elles ne sont actives ni contre les cestodes (ténia) ni contre les trématodes (douve du foie et shistosome de la bilharziose).

Plus d'une centaine de publications sont apparues à ce jour sur l'action contre les seuls endo-parasites (35).

I.B.2. Mécanisme d'action : interaction avec le GABA, médiateur neuro-musculaire

Les avermectines agissent sur toutes les classes de parasites qui utilisent le GABA (Gamma-Amino-Butyric-Acid) comme neuro-médiateur dans la régulation de l'activité neuro-musculaire.



GABA

(gamma amino-butyric acid)

Les études du mécanisme d'action des avermectines (15) ont montré que celles-ci ont pour effet la libération du GABA des synapses, ce qui se traduit par une paralysie musculaire. Une des différences majeures entre les invertébrés et les mammifères est que ces derniers n'utilisent des neurones à médiateur-GABA que dans leur système nerveux central alors que les invertébrés l'utilisent aussi dans la régulation des muscles périphériques.

**Activité des dérivés d'ivermectine contre des parasites
gastrointestinaux de moutons par administration
orale dans des conditions expérimentales**

Structure ^a	Dose mg/Kg	efficacité ^a					
		H.c. ^b	O.c.	T.a.	T.c. ^c	C.spp.	O.C.
A ₁	0,1	2	2	0	0	2	0
A ₂	0 ,1	3	3	3	3	0	3
B ₁ (1)	0 ,05	3	3	3	3	3	3
B ₂	0 ,1	0	3	3	3	3	3
H ₂ A ₁	0 ,3	3	2	0	1	0	3
H ₂ B ₁ (4)	0 ,1	3	3	3	3	3	3
B ₁ MS (2)	0 ,15	2	2	3	3	3	0
B ₂ MS	0 ,2	1	1	3	3	3	3
H ₂ B ₁ MS	0 ,3	3	3	3	3	2	3
H ₂ B ₁ Ag	3,0	1	2	3	3	1	3
H ₄ B ₁	0 ,2	0	0	1	0	0	3

a) 0 = < 50%, 1 = 50-74%, 2 = 75-90%, 3 = >90% d'activité.

b) MS = monosaccharide , AG = aglycone , H₂ = dérivé dihydrogéné en C-22 - C-23,

H₄ = dérivé tétrahydrogéné en C-3 - C-4 et C-22 - C-23.

c) parasites résistants au benzimidazole

Abbreviations utilisées :

H.c.^b Haemonchus contortus

O.c. Ostertagia circumcincta

T.a. Trichostrongylus axei

T.c.^c Trichostrongylus colubriformis

C.spp. Cooperia spp

O.C. Oesophagostomum columbianum

Ainsi, ces composés présentent une grande marge de sécurité pour un mammifère tant qu'ils ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique.

Les études du métabolisme des avermectines ont montré qu'on ne retrouve que très peu de produits dans les tissus du cerveau (20 ppb) alors que la concentration monte à 90 ppb dans le sang et à plus de 300 ppb dans les tissus musculaires.

I.B.3. Doses actives, toxicité, posologie

Les doses actives sont les plus faibles connues (environ 20 microgrammes par kilogramme).

Les études de toxicité ont montré que les premiers effets toxiques apparaissent à des doses de cinq à dix milligrammes par kilogramme. Mais, même une dose de vingt milligrammes par kilogramme ne s'est pas révélée létale bien qu'elle corresponde à une concentration vingt mille fois supérieure à celle utilisée pour le traitement d'un ver parasite du cœur chez le chien (18).

Parmi les parasites les plus sensibles comme le *DIROFIARIA IMMITIS*, l'ivermectine (4) (dérivé 22-23 di-hydrogéné de l'ivermectine-B_{1a} (Figure 6) (19) est active à 0,001 milligramme par kilogramme.

D'autre part, il est intéressant de noter que les parasites ne semblent pas développer de résistances aux avermectines, probablement en raison de l'originalité du mode d'action.

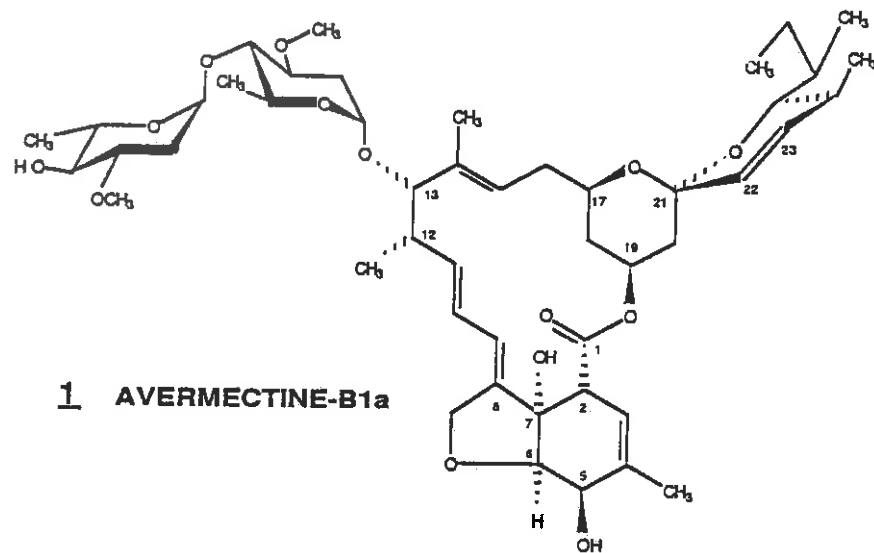


FIGURE 1

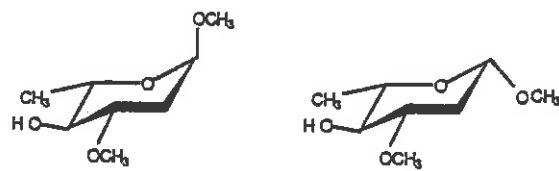
 α - et β -oléandrosides de méthyle

FIGURE 2

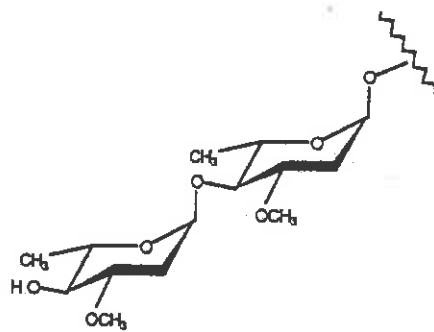
Disaccharide : (α -L-oléandrosyl)-4- α -L-oléandrosyl-

FIGURE 3

I.B.4. Activité contre les parasites chez l'homme, utilisation médicale

L'activité contre le ver du cœur chez les chiens et le parasite de la peau de l'espèce "ONCHOCERCA" (35a) chez les chevaux et le bétail a suggéré que les avermectines pouvaient aussi être actives contre l'onchocerciose chez l'homme.

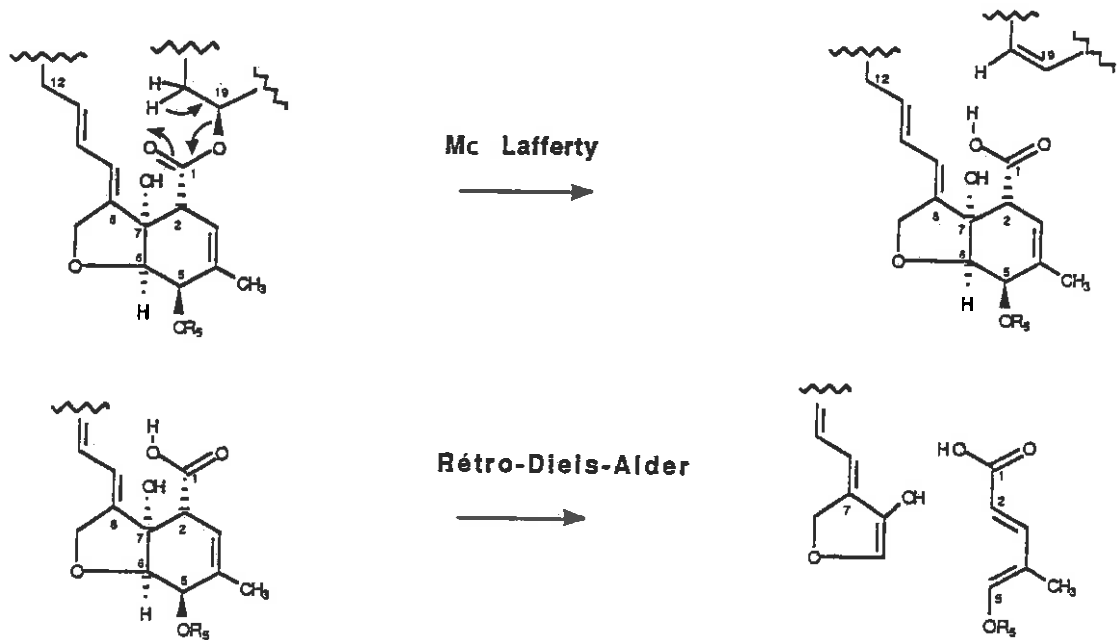
Des études cliniques initiales portant sur trente deux sujets sénégalais (17) ont démontré son activité contre "ONCHOCERCA VOLVULUS", l'agent responsable de l'onchocerciose humaine qui conduit, le plus souvent, à la cécité. D'autre part, la population des "MICROFILARIAE" a été considérablement réduite chez tous les sujets après une seule dose orale de trente ou quarante microgrammes par kilogramme et a été complètement éliminée chez six des huit sujets qui ont reçu une dose de cinquante microgrammes par kilogramme*.

I.B.5. Résumé

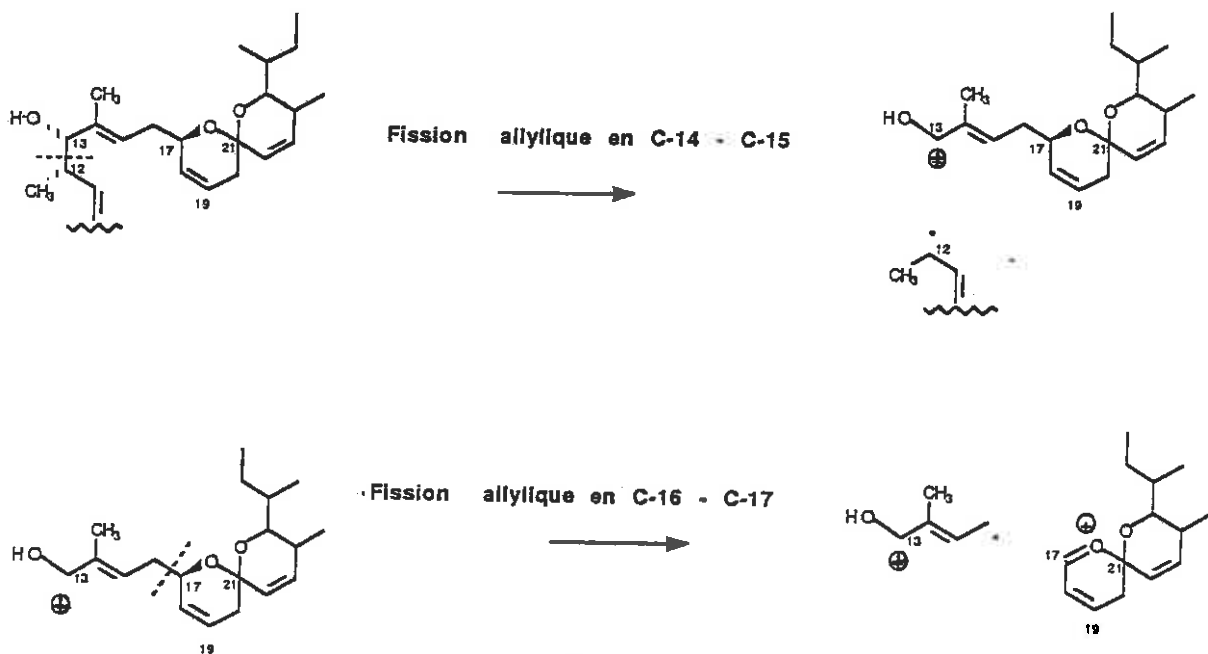
En résumé, les avermectines constituent une nouvelle classe d'anti-parasitaires. Issues des milieux de culture des "STREPTOMYCES AVERMITILIS", elles sont actives contre la plupart des endo- et des ecto-parasites et offrent une grande marge de sécurité pour les mammifères. Elles ne possèdent en outre aucune activité antibiotique sur les bactéries ou les champignons. Leur activité est de dix à mille fois supérieure à tous les anti-parasitaires de synthèse connus. Leur mécanisme d'action interfère avec le neuro-mé debateur GABA. Leur innocuité envers les mammifères semble en faire les composés idéals dans le traitement des parasites du bétail. Toutefois, il conviendra de noter que l'emploi abusif de ces substances pourrait avoir des effets secondaires néfastes sur l'environnement. En effet, au cours du traitement systématique du bétail par voie orale, une grande partie du composé se retrouve intacte dans les fèces. Il provoque alors la disparition des insectes (16) et des organismes chargés habituellement de dégrader ces dernières. Un travail récent (13) du

* Nota : L'utilisation médicale de l'ivermectine dans le traitement de cette maladie vient d'être autorisé très récemment.

Fragmentations spécifiques des avermectines
en spectrométrie de masse.



SCHEMA 1



SCHEMA 2

Département de Zoologie de l'Université de Bristol étudie la résistance à la dégradation des déchets des animaux traités ainsi que la disparition des classes d'insectes chargés de cette dégradation.

I.C. STRUCTURE DES AVERMECTINES ET DES MILBEMYCINES

I.C.1. Caractéristiques structurales des avermectines et des milbémycines

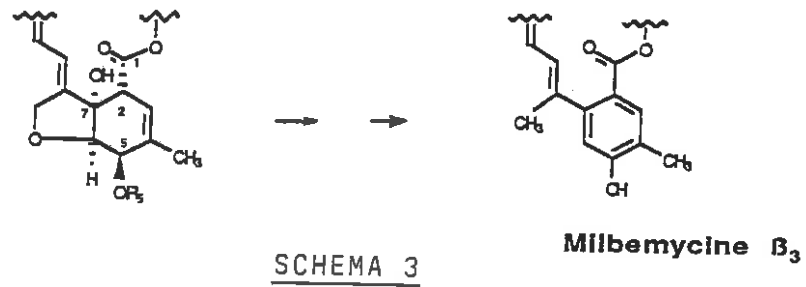
Les avermectines et les milbémycines sont des macrolides polycycliques. Elles ont toutes en commun un macrocycle à seize atomes (lactone intra-cyclique) comportant un diène conjugué C-8 - C-11 et une jonction spirocétale entre deux cycles à six atomes en position C-21 (Tableau III).

La corrélation entre toutes les données spectrales (IR, UV, RMN ^1H et ^{13}C et spectrométrie de masse) a d'abord permis de déterminer les structures des milbémycines- α_1 , α_2 et β_3 , en 1975 (22), complétée par un diffractogramme de rayons X du dérivé p-bromophénylurétane de la milbémycine- β_1 qui possède un alcool primaire (Tableau I).

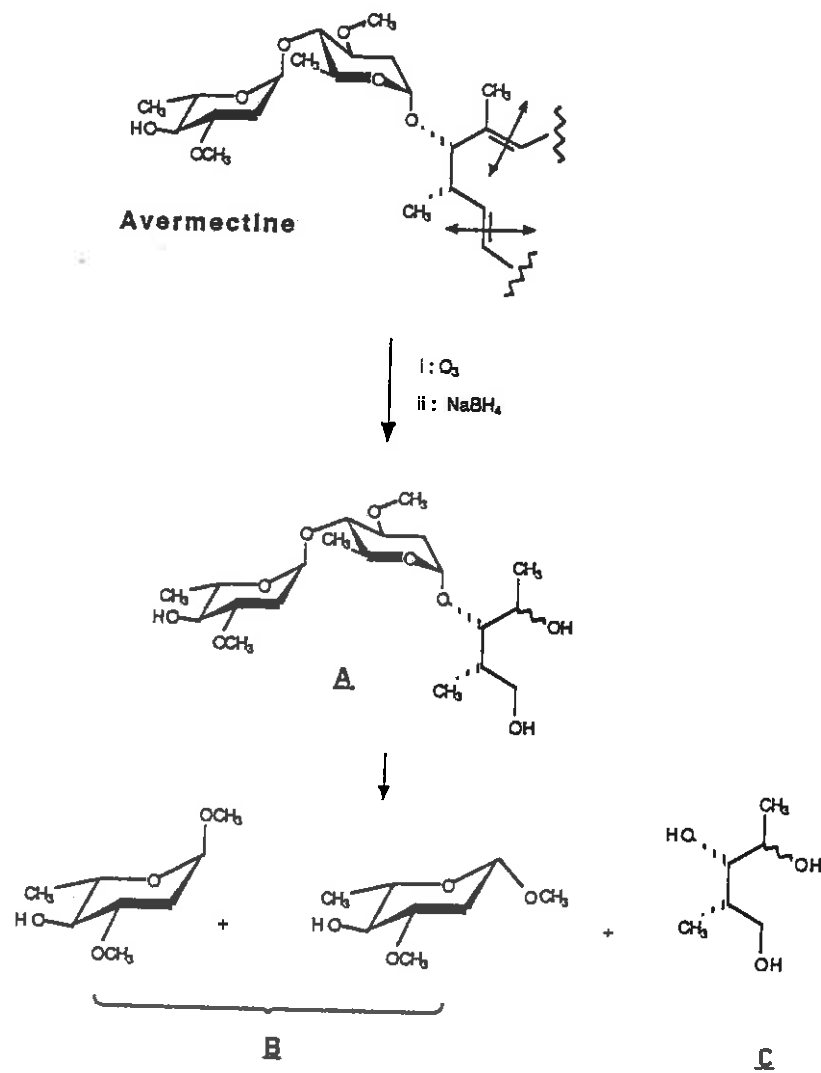
L'analyse des spectres de masse, particulièrement riche d'informations, est développée au chapitre IV.2 (Détermination de structure par spectrométrie de masse). Outre le pic moléculaire, on observe des fragments intenses provenant :

- d'une réaction de rétro-Diels-Alder (coupure des liaisons carbone-carbone 2-7 et 5-6) (Schéma 1), sauf pour la milbémycine- β_3 où le cycle est aromatisé ;
- un réarrangement de Mc LAFFERTY avec clivage entre C-19 et l'oxygène de la lactone ;
- une fission allylique entre C-12 et C-13 et une seconde fission allylique en α d'un oxygène entre C-16 et C-17 (Schéma 2).

Formation de la structure mibemycine - β
à partir d'une structure milbemycine- α



Preuve de structure du disaccharide en position C-13
par dégradation chimique.



SCHEMA 4

Les milbémycines α et les avermectines possèdent une structure commune : un système bicyclique hexahydrobenzofuranne (voir Tableaux I, II, III). Les milbémycines- β correspondent à l'ouverture du cycle tétrahydrofuranne (Tableau I). La structure β_3 correspond à l'aromatisation complète du cycle C-2 - C-7 par perte des fonctions oxygénées en positions 6 et 7 (Schéma 3).

Cette aromatisation conduit à un phénol conjugué à la fois à la lactone et au diène C-8 - C-11, très fluorescent dans les UV proches (38) (Cf Aureolacrimosus).

La méthanolyse des avermectines permet d'isoler plus d'un équivalent de mélange anomérique α - et β -oléandrosides de méthyle (Figure 2). Ce résultat est à l'origine de la détermination de la présence de deux unités identiques d'oléandrose sous la forme d'un disaccharide dans les avermectines (Figure 3).

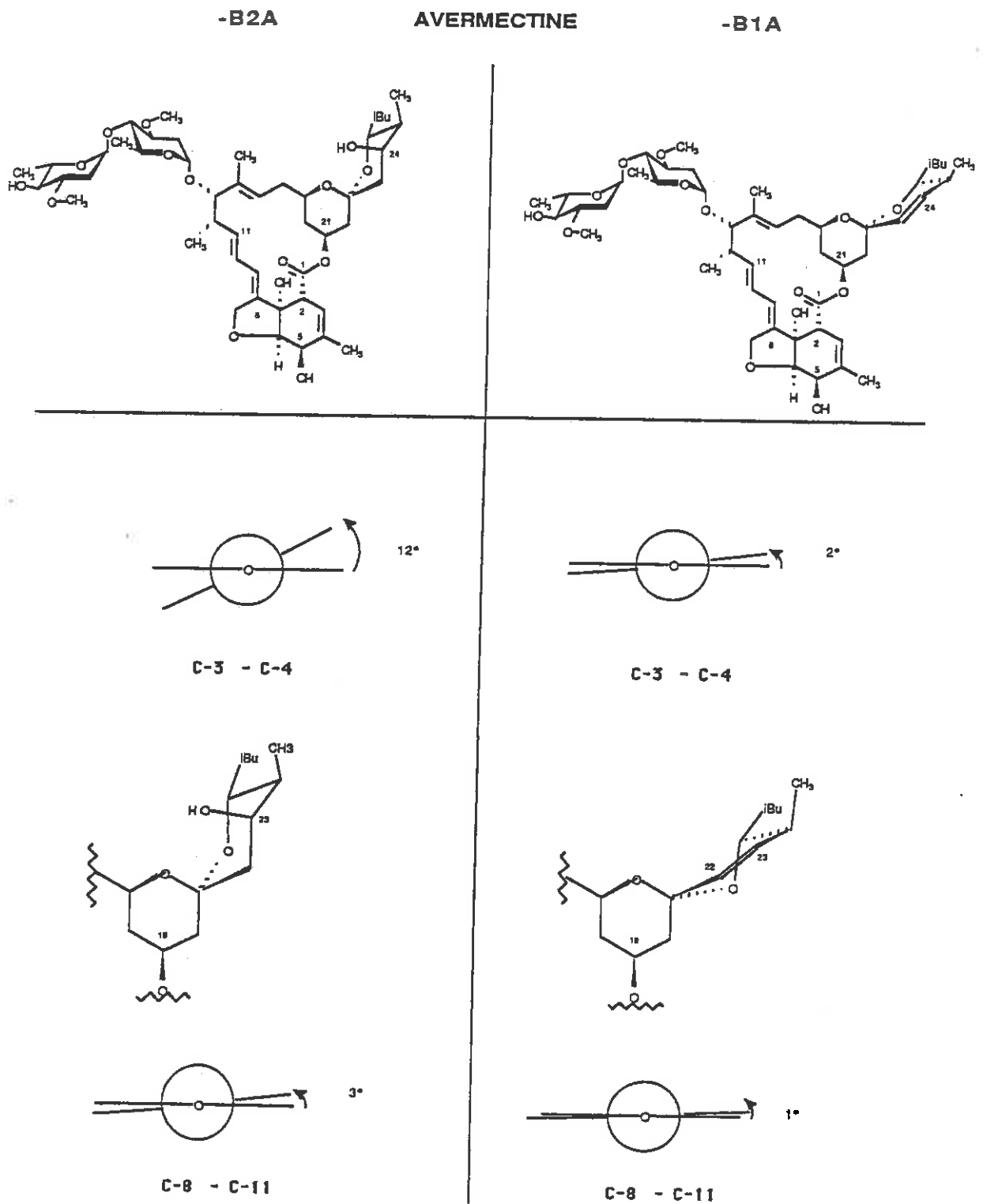
L'analyse des fragments issus des fissions allyliques permet de déterminer la position de ce disaccharide en C-13 (Cf Chapitre IV.2).

Une preuve de structure supplémentaire a été apportée par dégradation chimique (23). Tout d'abord, l'ozonolyse (C-10, C-14) (Schéma 4) conduit à un composé qui est réduit par le borohydrure de sodium pour conduire au mélange d'épimères A. Celui-ci, après une méthanolyse acide, fournira en plus du mélange des anomères B α - et β -oléandrosides de méthyle le mélange d'épimères du triol C.

I.C.2. Structure totale des avermectines par diffractométrie aux rayons X, configuration absolue, problèmes conformationnels

Les avermectines- B_1a et $-B_2a$ (Tableau III) cristallisent dans le méthanol et ont pu être analysées par diffraction des rayons X (24).

Le pouvoir rotatoire des sucres oléandrose isolés après la méthanolyse acide permet de leur assigner la configuration L, indépendamment de la configuration du reste de la molécule. C'est



Comparaison des conformations des avermectines-B2a et -B1a à l'état solide.

FIGURE 4

cette connaissance de la structure totale du résidu disaccharide de la molécule qui permet l'assignation de la configuration absolue du cycle macrolide sur le diffractogramme de rayons X de ces deux avermectines.

L'étude et la comparaison (24) des structures tridimensionnelles des avermectines- B_2a et B_1a révèlent plusieurs détails conformationnels intéressants. Par exemple : la rigidité totale de la structure du macrocycle B_2a impose un angle de torsion de 12 degrés à la double liaison C-3 - C-4 (Figure 4) du cyclohexényle C-2 - C-7, lequel adopte alors une conformation chaise très aplatie.

. Le cycle tétrahydrofuranne accolé à celui-ci adopte dans ce cas la conformation enveloppe classique.

. De leur côté, chacun des deux cycles liés par le groupe spirocétal adopte une conformation chaise normale.

. Enfin, le système trans-diénique C-8 - C-11 subit un angle de torsion de 3 degrés.

Dans le cas de l'avermectine- B_1a (correspondant à l'élimination du groupement hydroxyle en position C-23 pour conduire à la double liaison C-22 - C-23), la contrainte de torsion de la double liaison C-3 - C-4 est réduite à 2 degrés seulement.

. Le système trans-diénique voit lui aussi sa contrainte de torsion réduite à 1 degré.

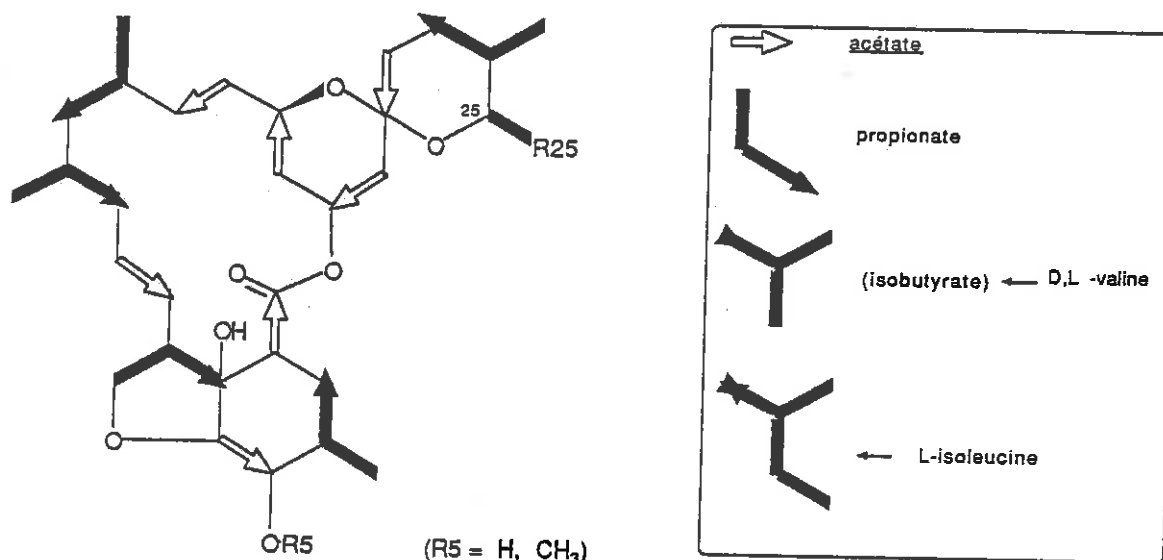
. Le cycle tétrahydrofuranne adopte une conformation enveloppe nettement plus tordue.

. Le cycle saturé C-17 - C-21 du système spirocétal est toujours en conformation chaise mais le cycle insaturé C-21 - C-25 exo adopte la conformation demi-chaise.

Dans ces deux molécules les deux oléandroses sont en conformation chaise, le premier se plaçant dans un plan perpendiculaire à l'aglycone et au second sucre.

BIOSYNTHESE DES MILBEMYCINES ET DES AVERMECTINES

origine des atomes de carbone du squelette macrolide



R25	
	Milbemycine : $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_5, \alpha_6, \alpha_9, \beta_1, \beta_3, J.$
	Milbemycine : $\alpha_3, \alpha_4, \alpha_7, \alpha_8, \alpha_{10}, \beta_2, K.$
	Milbemycine : D, E, F, G, H. Avermectine "b" : A1b, A2b, B1b, B2b.
	Avermectine "a" : A1a, A2a, B1a, B2a.

TABLEAU V

Une étude détaillée de RMN (23) du proton confirme non seulement la stéréochimie mais suggère aussi que la conformation que la molécule adopte en solution est très semblable à la structure tridimensionnelle à l'état solide.

En particulier, la conformation globale obtenue par l'analyse des diffractogrammes de rayons X explique une anomalie apparente du spectre de RMN du proton. Dans ce dernier, le proton H-16 axial apparaît à champ plus faible (2,36 ppm) que son homologue géminale (2,29 ppm). Cette inversion apparente de l'ordre habituel s'explique par la proximité de ce proton axial du plan de la double liaison C-14 - C-15 qui provoque un déblindage important.

I.C.3. Biosynthèse des avermectines et des milbémycines

Des études sur la biosynthèse des avermectines ont été menées par RMN du ^{13}C (25,26) sur des métabolites spécifiquement enrichis. La culture des différents Streptomyces dans des milieux contenant des acétates ou des propionates enrichis en ^{13}C a permis de démontrer que le squelette macrolide des milbémycines et des avermectines est constitué (Tableau V) à partir de sept acétates (C-1, 2 ; C-5, 6 ; C-9, 10 ; C-15, 16 ; C-17, 18 ; C-19, 20 ; C-21, 22) et de cinq propionates (C-3, 4, 4a ; C-7, 8, 8a ; C-11, 12, 12a ; C-13, 14, 14a ; C-23, 24, 24a).

Le C-25 provient :

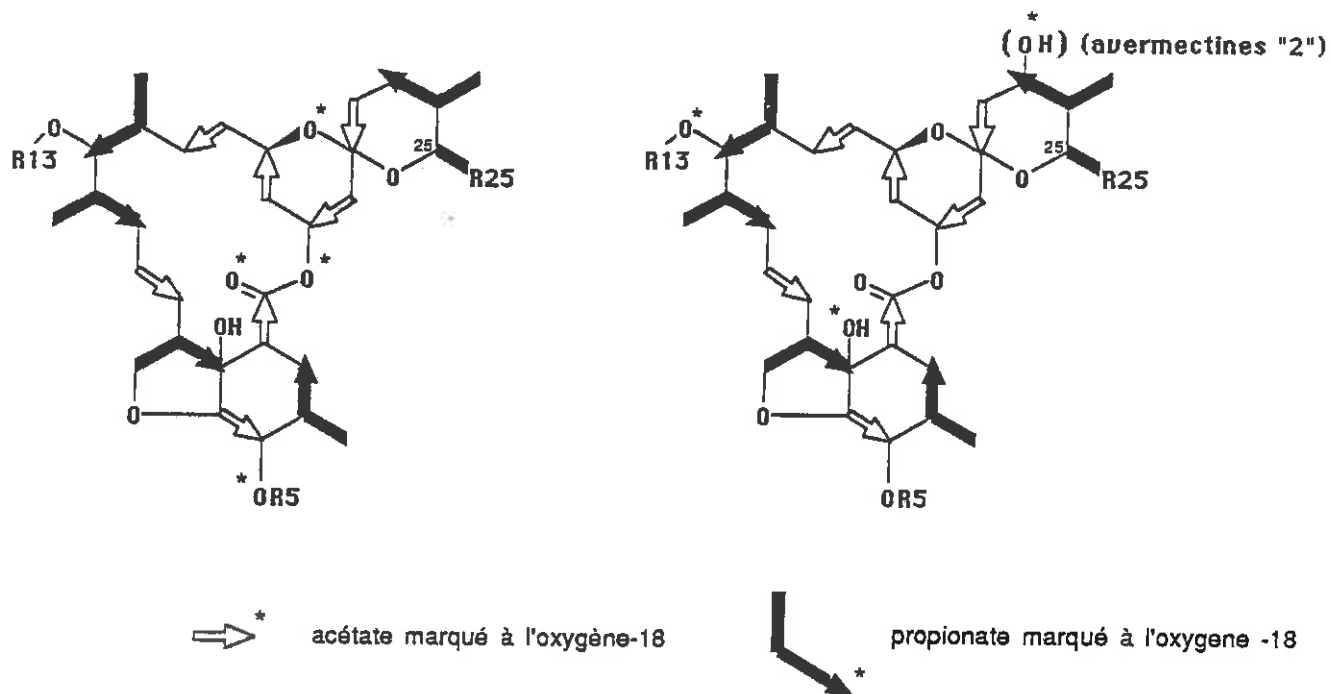
- d'un acétate lorsque le substituant en C-25 est méthyle (milbémycine- $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_5, \alpha_6$; β_1, β_3 ; J) ;
- d'un propionate lorsque le substituant est éthyle (milbémycine- $\alpha_3, \alpha_4, \alpha_7, \alpha_8, \alpha_{10}$; β_2 ; K) ;
- de D,L-valine (source métabolique d'isobutyrate) lorsque le substituant est isopropyle (milbémycine D, E, F, G, H ; avermectines "b" A_1b, A_2b, B_1b, B_2b)

et enfin

- de la L-isoleucine pour les avermectines de type "a" (A_1a, A_2a, B_1a, B_2a) qui portent un substituant isobutyle en C-25.

ORIGINE BIOSYNTHETIQUE DES ATOMES D'OXYGENE DU NOYAU MACROLIDE DES AVERMECTINES

PAR MARQUAGE DES ACETATES ET DES PROPIONATES A L'OXYGENE-18



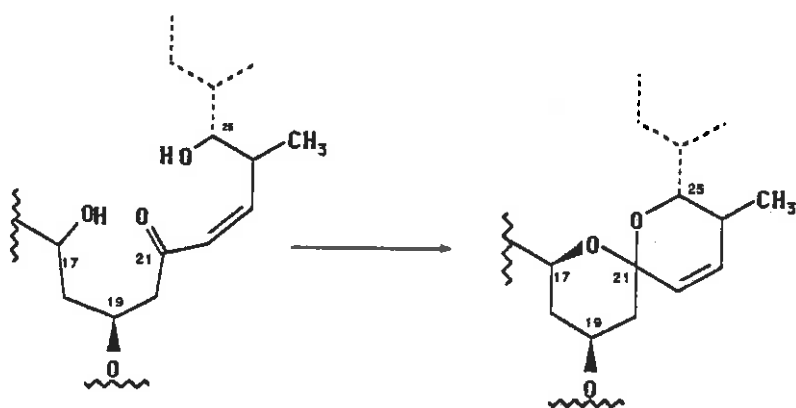
(R5 = H, CH₃)

(R13 = disaccharide di-oléandrose)

(R25 = iPr, iBu)

FIGURE 5

Formation de la fonction spiroacétale au cours de la biosynthèse.



SCHEMA 5

D'autres fermentations sur des milieux contenant des propionates marqués à l'oxygène ^{18}O (26) (Figure 5) ont permis de montrer l'origine des atomes d'oxygène en position C-7, C-13 (et C-23 pour les avermectines de la série "2" A₂ et B₂).

Une étude parallèle sur les acétates a montré l'origine des oxygènes en C-1, C-5, C-17 et C-19 mais pas C-25. Ce résultat suggère le mécanisme de formation du groupe spirocétal à partir du précurseur portant un groupement carboxyle en position C-21 par condensation avec les fonctions hydroxyles en position C-17 et C-25 (Schéma 5).

D'autre part, l'incorporation d'oxygène ^{18}O en position C-13 (issu du propionate marqué) démontre que les avermectines ne dérivent pas des milbémycines par oxydation du macrolide en position C-13 suivi de la glycosylation. Le schéma rétrosynthétique des deux groupes diverge au cours de l'élongation de la chaîne carbonée, nécessitant une étape supplémentaire de déshydratation ou de réduction de la double liaison dans le cas des milbémycines.

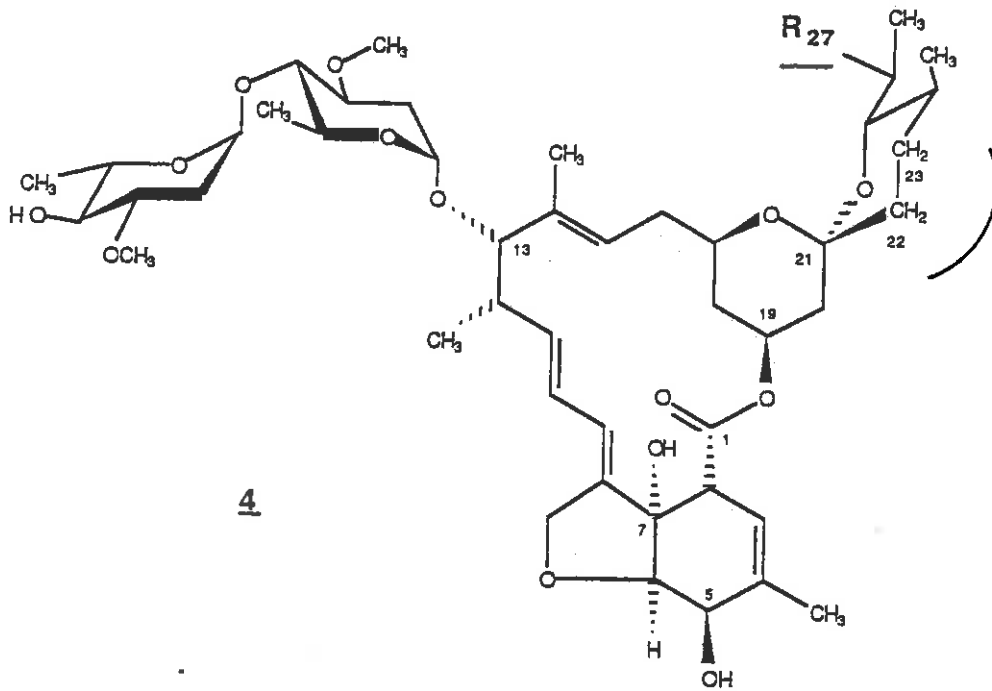
I.D. RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE

I.D.1. Activité comparée des différents métabolites relations structure-activité

Plusieurs travaux (35,28) ont été publiés sur l'activité des différents métabolites de la famille des avermectines.

On remarque tout d'abord qu'il existe de grandes différences de potentialité entre les composés et une spécificité liée aux parasites et au mode de traitement.

Globalement, il ressort que les composés de la série "B" (ceux possédant une fonction hydroxyle libre en position C-5, Tableau III) sont plus actifs que leurs homologues de la série "A" (possédant un groupement méthoxyle en position C-5). Les différences d'activité entre les classes de composés "a" ou "b"

IVERMECTINEFIGURE 6

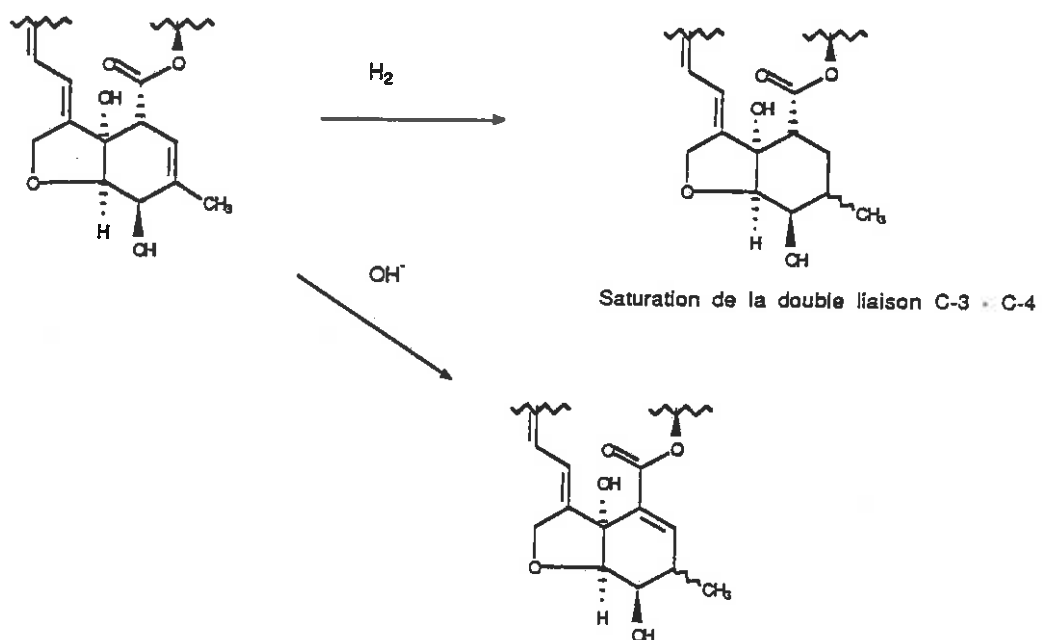
(portant respectivement un substituant isobutyle ou isopropyle en position C-25) sont infimes. Leur séparation par chromatographie n'étant pas très aisée, ce sont généralement des mélanges de "a" contenant moins de 10% de "b" qui sont commercialisés.

Par contre, les différences d'activité entre les séries "1" et "2" (contenant respectivement une insaturation C-22 - C-23 ou une fonction hydroxyle en C-23) sont plus subtiles et mettent en jeu la posologie.

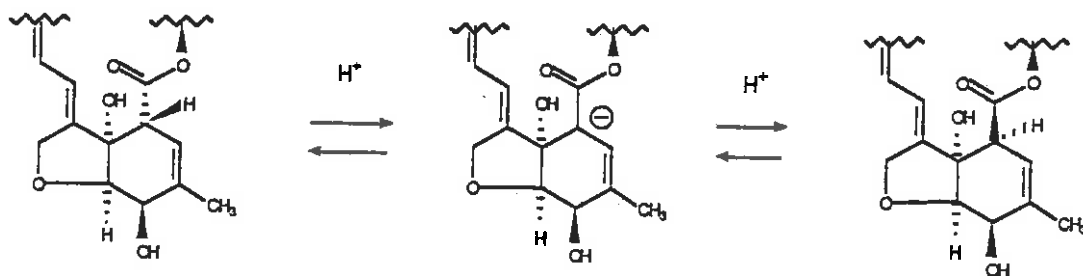
Outre la sensibilité spécifique à chaque espèce de parasite on a pu montrer par exemple que les avermectines-B₁ sont plus actives que les avermectines-B₂ par administration orale alors que le contraire est vrai (avermectines-B₂ plus actives que les avermectines-B₁) par administration parentérale. On a d'autre part pu montrer qu'il existait une corrélation entre ces différences d'activité, l'absence de fonction hydroxyle en position C-23 et la conformation chaise du cycle saturé exo du système spirocétal (Cf I.C.2 : structure tridimensionnelle des avermectines-B_{1a} et B_{2a}). Un dérivé qu'il semblait alors logique de synthétiser était le composé dihydrogéné saturé en C-22 - C-23 possédant la configuration active des avermectines-B₂ sans le groupement hydroxyle qui semblait responsable de la différence d'activité entre les deux séries. On a effectivement montré que ce dérivé, nommé Ivermectine (4) (Figure 6) (18,19) additionnait, ce qui est rare, les avantages des deux séries, étant aussi actif que l'ivermectine-B_{1a} administré aussi bien par voie parentérale que par la voie orale moins dangereuse et plus simple de mise en œuvre.

L'aromatisation du cyclohexényle C-2 - C-7 (par élimination de deux molécules d'eau pour l'ivermectine-B_{1a}) conduit à une structure conjuguée (Schéma 10) présentant des analogies avec la structure de la milbémycine-β₃ et provoque une chute d'activité considérable.

De même, la saturation ou l'isomérisation en lactone conjuguée C-2 - C-3 (Schéma 6) de la double liaison C-3 - C-4 inactive les avermectines (Cf Chapitre I.E.4).



SCHEMA 6



(épimérisation du carbone C-2 par arrachement basique du proton H-2)

SCHEMA 7

Enfin, l'arrachement du proton H-2, labile en milieu basique, conduit soit à l'épimérisation du carbone C-2 (Schéma 7), soit à la migration de la double liaison en C-2 - C-3 (29) et dans les deux cas conduit à un composé inactif.

I.D.2. Activité liée au disaccharide

Sur l'avermectine-B₁a qui est le composé le plus actif de la famille et autour duquel les recherches se focalisent, l'importance de la présence du disaccharide a été démontrée (11).

En effet, si le monosaccharide de l'avermectine-B₁a (2) ne possède que 25% d'activité (Tableau IV) (20) par rapport à l'avermectine-B₁a, l'aglycone (B₁AG), quant à lui, ne retient plus que 5% de l'activité originelle, ce qui revient à l'ordre de grandeur ou au type d'activité des milbémycines (activité sur les ecto-parasites seulement).

D'autre part, on a montré que la présence d'un trisaccharide tri-oléandrose à la place du disaccharide existant n'améliorait en rien l'activité (137).

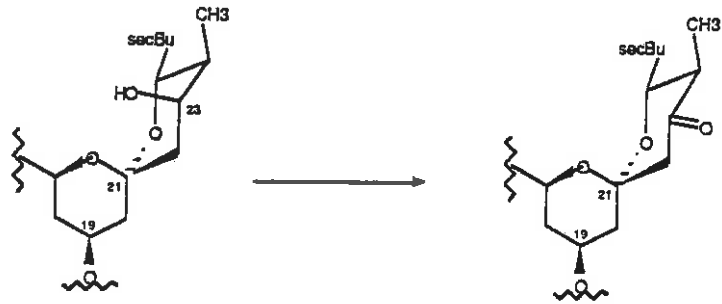
I.D.3. Métabolisation des avermectines

Le métabolisme des avermectines a été étudié dans le sol, in vitro et in vivo.

I.D.3.1. Métabolisation dans le sol

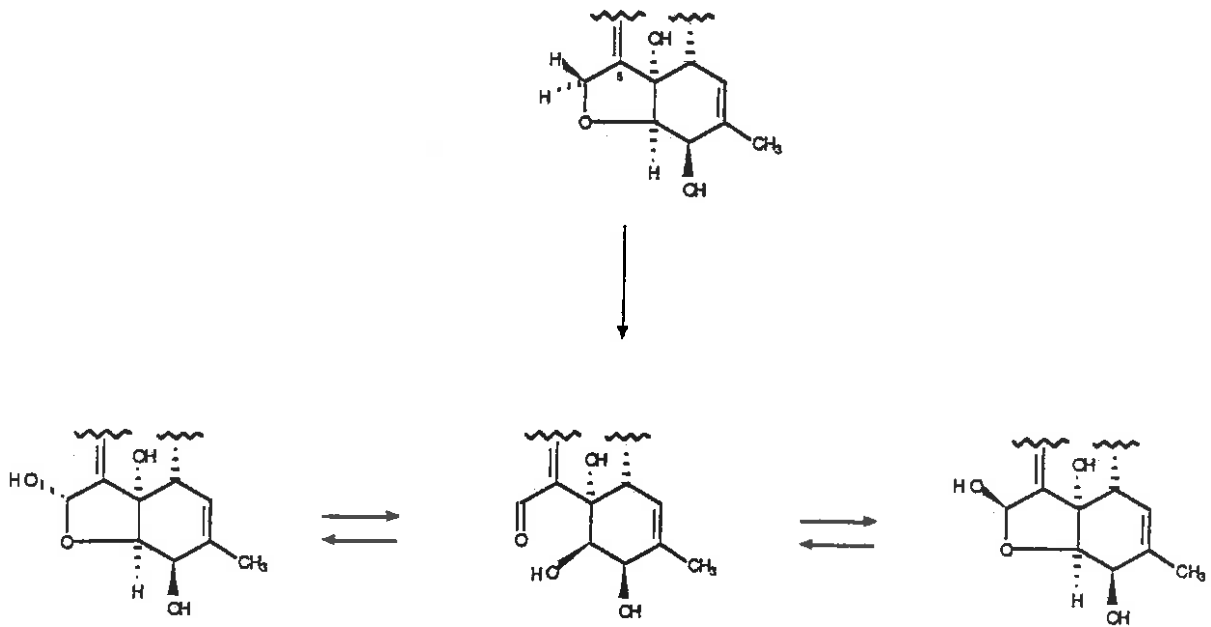
Des essais effectués avec l'avermectine-B₂a (30) ont montré qu'une incubation de 13 jours dans un sol stérile provoque moins de 1% de dégradation contre 44% pour un sol non stérile.

Dans des conditions naturelles, l'expérience a montré que la demi-vie de l'avermectine-B₂a est de 2 à 5 jours selon les conditions ambiantes. Dans un sol argileux, la protection des plantes contre les nématodes a été efficace pendant 2 mois.



(métabolisation de l'ivermectine-B2a par oxydation de la fonction hydroxyle en position C-23)

SCHEMA 8



(Métabolites de l'ivermectine dans le sol obtenu par oxydation de la position C-8a.)

SCHEMA 9

L'examen d'extraits du sol a montré que le métabolite principal était le dérivé céto-23 avermectine-B₂a (Schéma 8) (35) qui possède aussi une activité contre les nématodes. La demi-vie de ce dérivé est de un mois dans les mêmes conditions expérimentales.

L'avermectine-B₁a qui ne peut pas former directement le dérivé d'oxydation céto-23 suit un chemin catabolique plus complexe (32,33).

Dans des conditions aérobies on a obtenu des demi-vies allant de deux semaines à deux mois selon la nature du sol. On a pu isoler 13 métabolites différents, parmi lesquels on n'a pas trouvé le dérivé d'oxydation du groupement hydroxyle en position C-5. Par contre, on a isolé les deux anomères d'un composé "de type furannose" portant un groupement hydroxyle en position C-8a en équilibre avec la forme ouverte aldéhyde alcool (Schéma 9).

Le monosaccharide de l'avermectine-B₁a est aussi un métabolite secondaire qui a été analysé parmi les résidus.

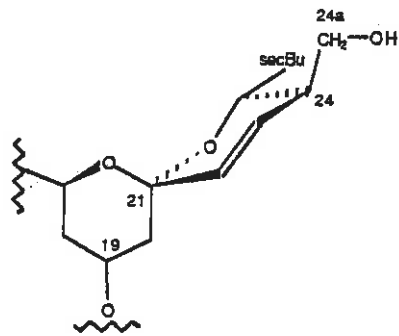
I.D.3.2. Métabolisation in vitro et in vivo

Des études de métabolisation ont été menées, aussi bien in vitro que in vivo avec des avermectines marquées au tritium ou au deutérium en position C-22 - C-23 (34)*.

Les essais in vitro ont tout d'abord montré que la métabolisation des avermectines est extrêmement faible.

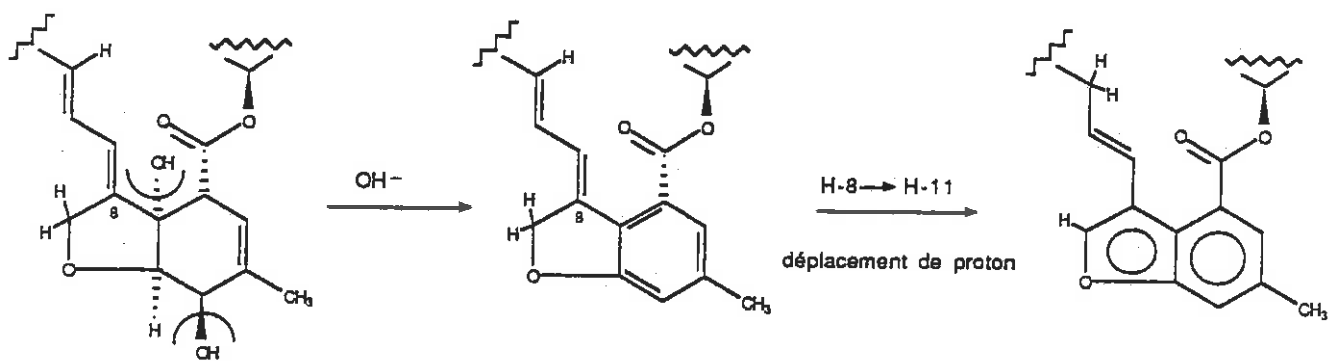
Des études menées in vivo sur des mammifères (bétail, rats) il ressort que, indépendamment du mode d'administration, le substrat est très stable dans l'organisme. On ne retrouve que 0,5 à 2% de la radioactivité dans les urines.

* Nota. Parmi les auteurs associés de ce travail (34), on notera la présence étonnante de S. AVERMITILIS (sic) à propos duquel DAVIES et GREEN (21) se demandent s'il s'agit d'une "remarquable coïncidence ou d'un hommage généreux rendu par les auteurs à tout organisme vivant associé au travail".



(métabolite principal de l'ivermectine-B1a dans le foie : dérivé hydroxy-24a ivermectine-B1a)

FIGURE 7



(Dégradation basique de l'ivermectine-B1a par élimination de deux molécules d'eau.)

SCHEMA 10

En effet, après deux semaines, le foie, les tissus adipeux et les reins contiennent encore plus de la moitié du substrat non altéré et les muscles plus de 85% !

Le métabolite principal du foie a été identifié comme le dérivé hydroxyméthyl-24 (Figure 7) (pour 20% du total) ainsi que son monosaccharide.

D'autre part, après 28 jours on a pu isoler des tissus adipeux une fraction d'un mélange apolaire non résolue qui, après hydrolyse acide ou enzymatique, a fourni le monosaccharide, comme précédemment (hydroxyméthyl-24) (Figure 7).

I.E. PROPRIETES CHIMIQUES DE L'AVERMECTINE-B_{1a}

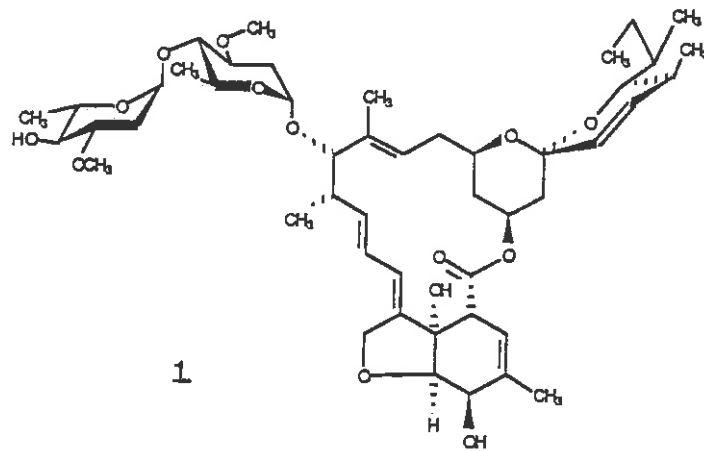
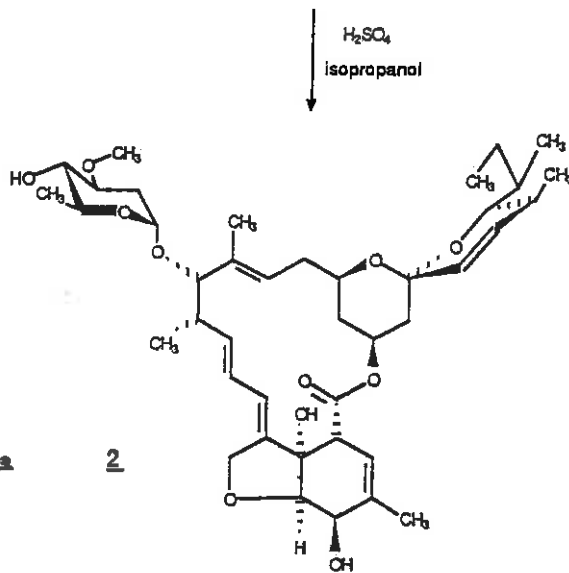
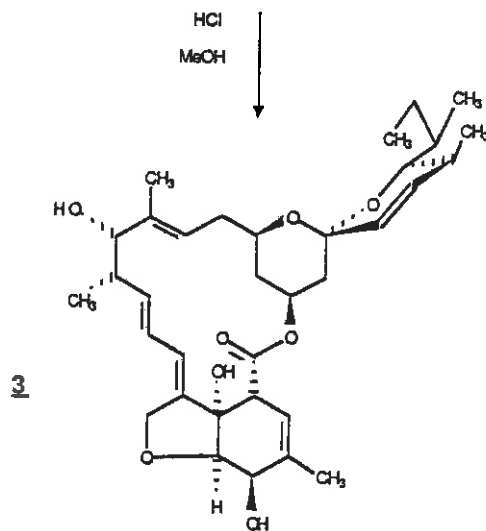
I.E.1. Stabilité chimique, réactivité de l'avermectine-B_{1a}

L'avermectine est une molécule dont la structure totale est plus stable que la somme de chacune des structures partielles qui la composent.

FRASER REID (36) souligne à ce propos, au cours de la synthèse de la partie sud de la molécule, "la stabilité de ce composé (avermectine-B_{1a}) est assez surprenante quand deux β -éliminations d'eau sur le cyclohexène conduiraient à un cycle aromatique puis un simple déplacement prototropique du système diénique conduirait à un benzofuranne" (Schéma 10).

Cette isomérisation est assez lente, même dans des solutions méthanoliques de HCl (24) ou H₂SO₄/isopropanol (37) (hydrolyse des sucres).

L'acétylation avec Ac₂O/pyridine à 100°C pendant 24 h ne provoque que 30% de l'aromatisation (28).

AVERMECTINE-B1aAVERMECTINE-B1a monosaccharideAVERMECTINE-B1a aglycone

(Dégradation acide, hydrolyse successive des deux unités déoxyose de l'avermectine-B1a)

Cette stabilité vis-à-vis de la conjugaison peut être imputée aux contraintes de structure du macrocycle (Chapitre I.C.2).

Malgré cette relative stabilité, l'ivermectine reste une molécule délicate à manipuler.

Fragiles tant en milieu acide fort (hydrolyse des oléandroses) qu'en milieu basique (épimérisation de H-2, conjugaison C-3, C-4, aromatisation (38)), les ivermectines sont sensibles à l'hydrogénation (systèmes insaturés) et à l'oxydation (39) (hydroxyles secondaires allyliques).

Les acides forts dilués conduisent rapidement au monosaccharide par perte de l'oléandrose terminal (37), un traitement plus énergique conduit à l'aglycone relativement stable (Schéma 11).

En milieu acide faible les ivermectines restent inchangées. En solution dans l'acide acétique glacial l'ivermectine B₁a est stable à température ambiante.

Si les bases faibles comme la pyridine les affectent peu, les bases fortes provoquent une épimérisation rapide au niveau du carbone C-2 (38) (Schéma 7, p. 40).

Interconversion des ivermectines

MROZIK et coll. (40) ont montré qu'il est possible, par pyrolyse, d'éliminer la fonction hydroxyle en position C-23 de l'ivermectine-B₂a protégée afin d'obtenir l'ivermectine-B₁a. Il est ensuite possible d'hydrogéner sélectivement cette double liaison en présence de catalyseur de Wilkinson ou bien réduire le dérivé (méthyl-4)-phényl thiocarbonate-23 de l'ivermectine-B₂a avec l'hydrure de tri-n-butylétain afin d'obtenir directement le dérivé ivermectine (4) (Figure 6) (18,19) (Schéma 12).

INTERCONVERSION DES AVERMECTINES

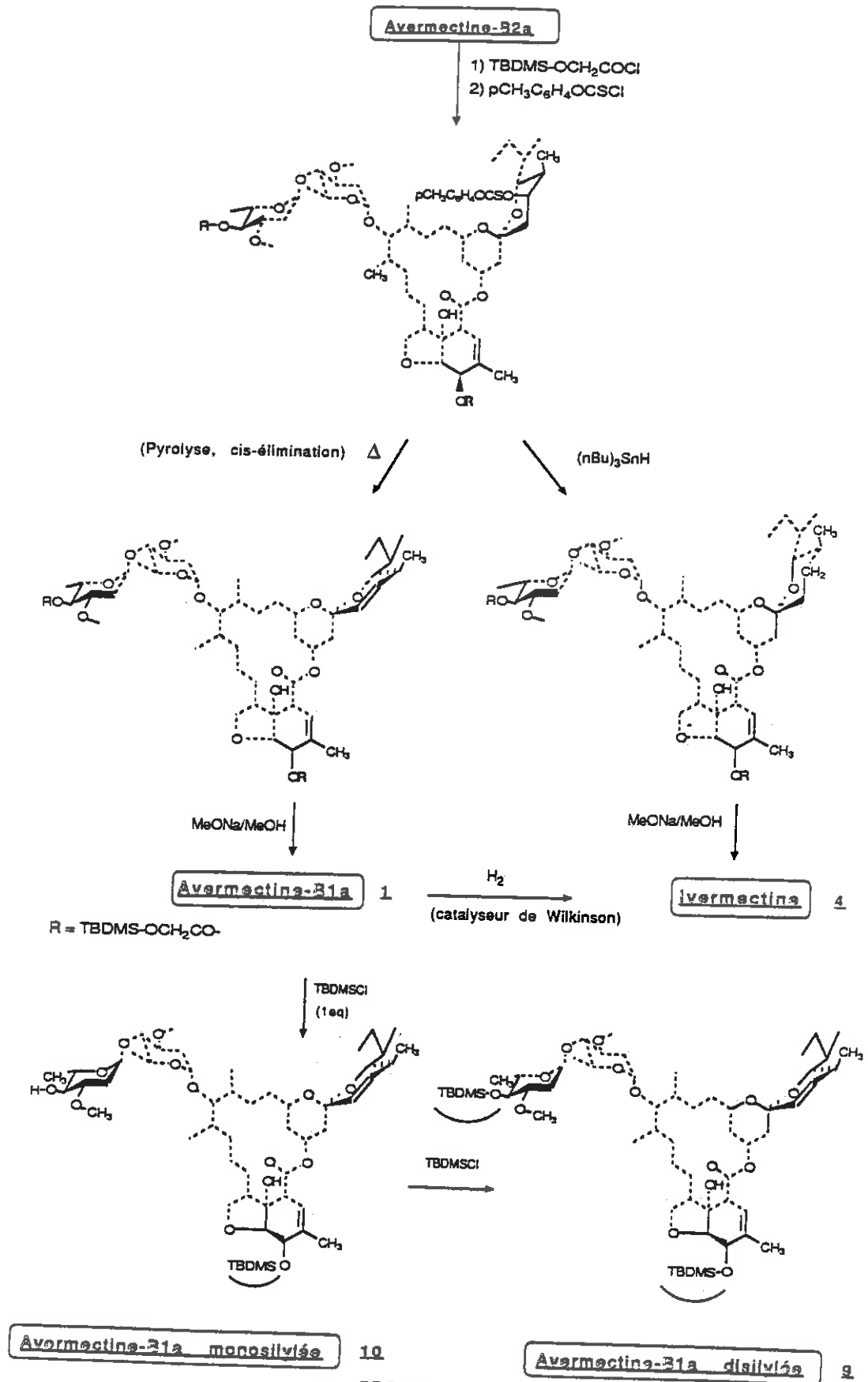


FIGURE 12

I.E.2. Réactivité chimique des fonctions hydroxyles de l'avermectine-B₁a

L'avermectine-B₁a (1) comporte un groupe hydroxyle tertiaire très encombré et très peu réactif, deux groupes secondaires dont l'un est allylique (Figure 1).

La réactivité relative de ces fonctions hydroxyles a été étudiée en vue d'une protection sélective et d'une multifonctionnalisation (28).

La réactivité du groupe hydroxyle tertiaire en position C-7 est négligeable. Par contre, celle des deux autres en position C-4" et C-5 est comparable ; ainsi la mono-acétylation sélective n'a pu être réalisée. Néanmoins, la réactivité de l'hydroxyle en C-5 s'est révélée supérieure vis-à-vis de la protection par le groupement ter-butyldiméthylsilyle.

La réaction de mono-silylation de l'avermectine-B₁a conduit sélectivement au composé O-silylé en position C-5 (10) avec de bons rendements (Schéma 12) (28).

I.E.3. Etudes synthétiques, synthèse d'HANNESSIAN

L'abondance de la littérature concernant les études synthétiques et le nombre des équipes de recherche impliquées dans la synthèse des avermectines (plus particulièrement de l'aglycone) ou des mylbémécines sont impressionnants (41-48).

Les efforts intellectuels et financiers réalisés autour de ces substrats mesurent l'importance biologique et économique du contrôle épidémiologique des infections parasitaires.

Il n'est pas possible de commenter ici la diversité, l'originalité et la spécificité des nombreuses stratégies d'approche synthétiques de chacun des métabolites secondaires de la famille des avermectines.

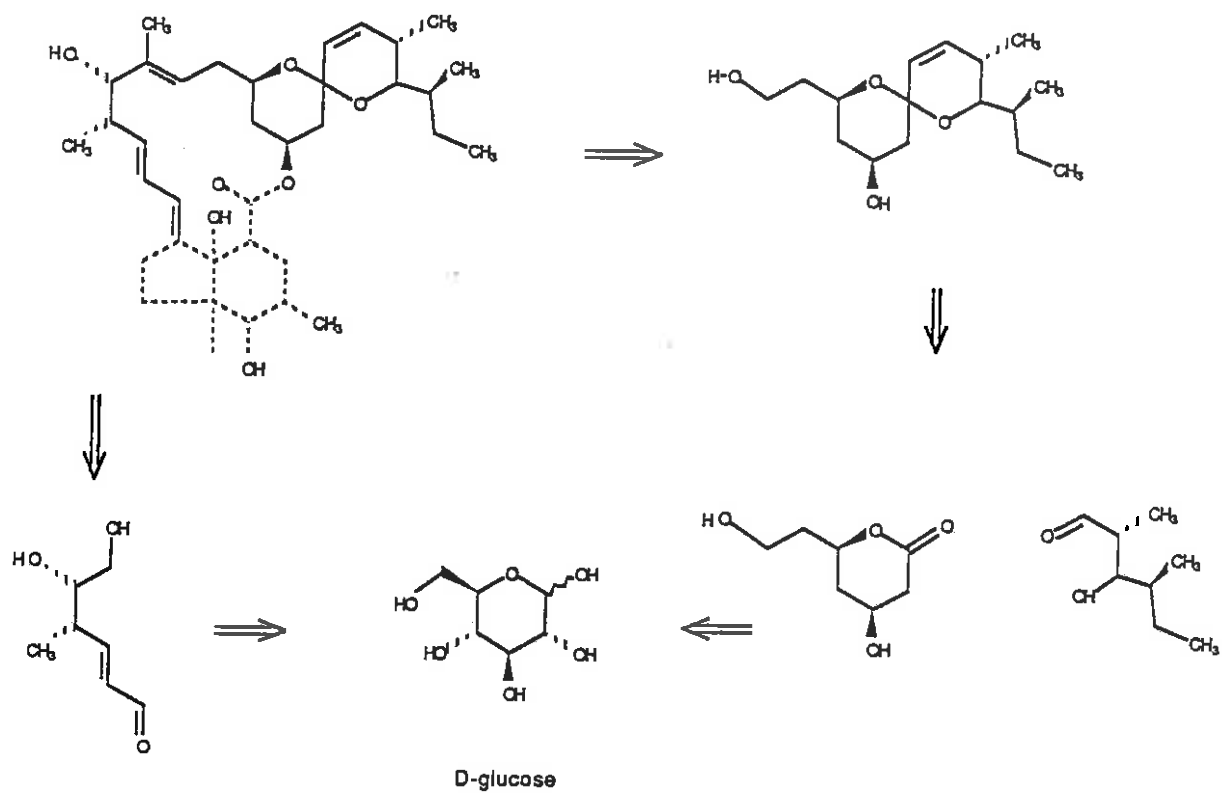
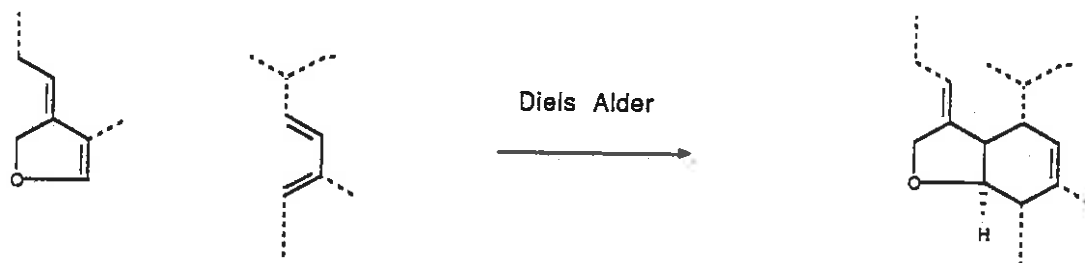


Schéma rétrosynthétique de la partie nord de la molécule à partir du D-glucose par Hanessian (49)

SCHEMA 13



(Synthèse de la partie hexahydro benzofuranne par une réaction de Diels-Alder)

SCHEMA 14

HANNESSIAN et coll. (49) ont publié une stratégie de synthèse de l'avermectine-B_{1a} où l'on retrouve le résumé des principales voies d'approche dans la construction des différents résidus de la molécule.

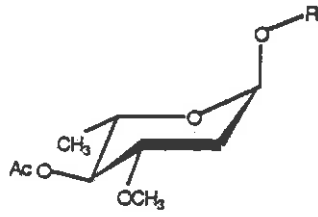
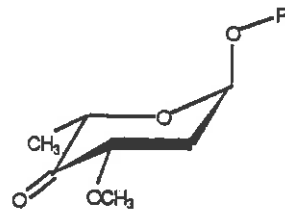
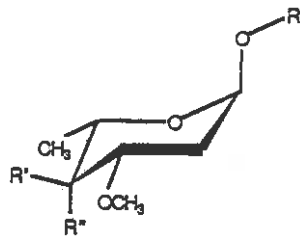
L'analyse rétrosynthétique assistée par ordinateur y fait apparaître que les centres chiraux de la partie nord de la molécule de C-9 à C-26 peuvent être issus par une approche simple du glucose (Schéma 13) ou de l'acide (S)-malique et la L-isoleucine.

La partie hexahydrobenzofuranne est construite par une réaction de Diels-Alder (Schéma 14) (55).



Outre la formation des centres chiraux, la compatibilité des groupements protecteurs, les étapes délicates dans la synthèse des différentes sous-unités, restent :

- la formation de la structure spirocétale (50-53,44) (Schéma 5, p. 36) ;
- le contrôle de la localisation de la double liaison C-3 - C-4 du cycle hexahydrobenzofuranne (36,54-58) (problème de conjugaison avec la lactone) (Schéma 6, p. 40) ;
- l'empêchement de l'isomérisation de C-2 (H-2 labile en α du groupe carbonyle d'une lactone, d'une fonction alcool et en position allylique) (Schéma 7, p. 40) ;
- et, enfin, le contrôle stéréochimique de la jonction des sous-unités entre elles.

567 R = H, R'' = NH₂7' R = NH₂, R'' = H8 R = H, R'' = NHAc8' R = NHAc, R'' = H

(R = monosaccharide de l'ivermectine-B1a)

TABLEAU VI

I.E.4. Fonctionnalisation - Analogues d'ivermectine-B_{1a} de la littérature

Parmi les dérivés synthétiques ou métaboliques dont un certain nombre a déjà été cité (Schémas 6, 7, 8, 10 et 12 et Figure 7), seule l'ivermectine (4) (Figure 6) possède une activité intéressante.

Il ressort des études de relations structure-activité que c'est l'ensemble de la structure et de la stéréochimie qui est nécessaire à l'activité de la molécule (Tableau IV).

Un certain nombre d'autres dérivés de l'ivermectine ont été obtenus par voie de synthèse ou par fermentation (60,61,62).

La présence du groupement hydroxyle libre en position C-5 et de la double liaison C-3 - C-4 semble particulièrement indispensable à l'activité biologique (Tableau IV).

La fonctionnalisation de l'oxygène en position C-5 par un groupement acétyle ou méthyle (ivermectines-"A") réduit de 5 à 8 fois l'activité de base de l'ivermectine-B_{1a}. La fonctionnalisation par le groupe ter-butyldiméthylsilyl conduit à un composé inactif (28).

Cependant, la fonctionnalisation du groupement hydroxyle en position C-4" (sucre terminal) par acétylation 5, oxydation 6, remplacement par un groupement amino 7 ou acétamido 8 ne semble affecter en rien l'activité (Tableau VI) (59). On a toutefois noté l'existence d'une activité anti-bactérienne dans le cas des dérivés amino- et épiamino-C-4" (7) et (7') (Tableau VI).

Le groupement disaccharide constitue l'élément majeur responsable de l'activité très supérieure des ivermectines par rapport aux milbémycines. Il nous a semblé important d'étudier les effets des modifications structurales sur cette partie de la molécule.

<u>liaison</u>	<u>énergie</u> (KCal/mol)	<u>composé</u>
C—C	83	organique
C—O	86	organique
C—H	99	organique
C—F	117	CF ₄
Si—C	73	Si(CH ₃) ₄ , SiC
Si—H	76	Si _n H _{2n+2}
Si—O	111	SiO ₂
Si—F	143	SiF ₄

TABLEAU VII

I.F. SYNTHÈSE D'ANALOGUES D'EVERMECTINE, CONTRIBUTION PERSONNELLE

I.F.1. Justification de la structure des analogues synthétisés

Les modifications de structure que nous avons envisagées portent sur l'environnement de la liaison glycosidique reliant les deux résidus de la partie disaccharide (Figure 3).

Jusqu'à présent, aucun groupe de recherche ne s'est intéressé aux modifications de structures de la partie sucre des avermectines. Les résultats biologiques démontrent pourtant que 95% de l'activité antiparasitaire réside dans la présence du disaccharide. Le monosaccharide de l'ivermectine-B_{1a} (2) (B_{1a} MS) (Schéma 11) perd, quant à lui, 75% de l'activité de B_{1a} (Cf I.D.2).

Nous avons, dans ce sens, réalisé la synthèse de plusieurs analogues d'ivermectine en tentant de renforcer la liaison glycosidique entre les deux sucres, dans le but de retarder la dégradation par hydrolyse des unités saccharide.

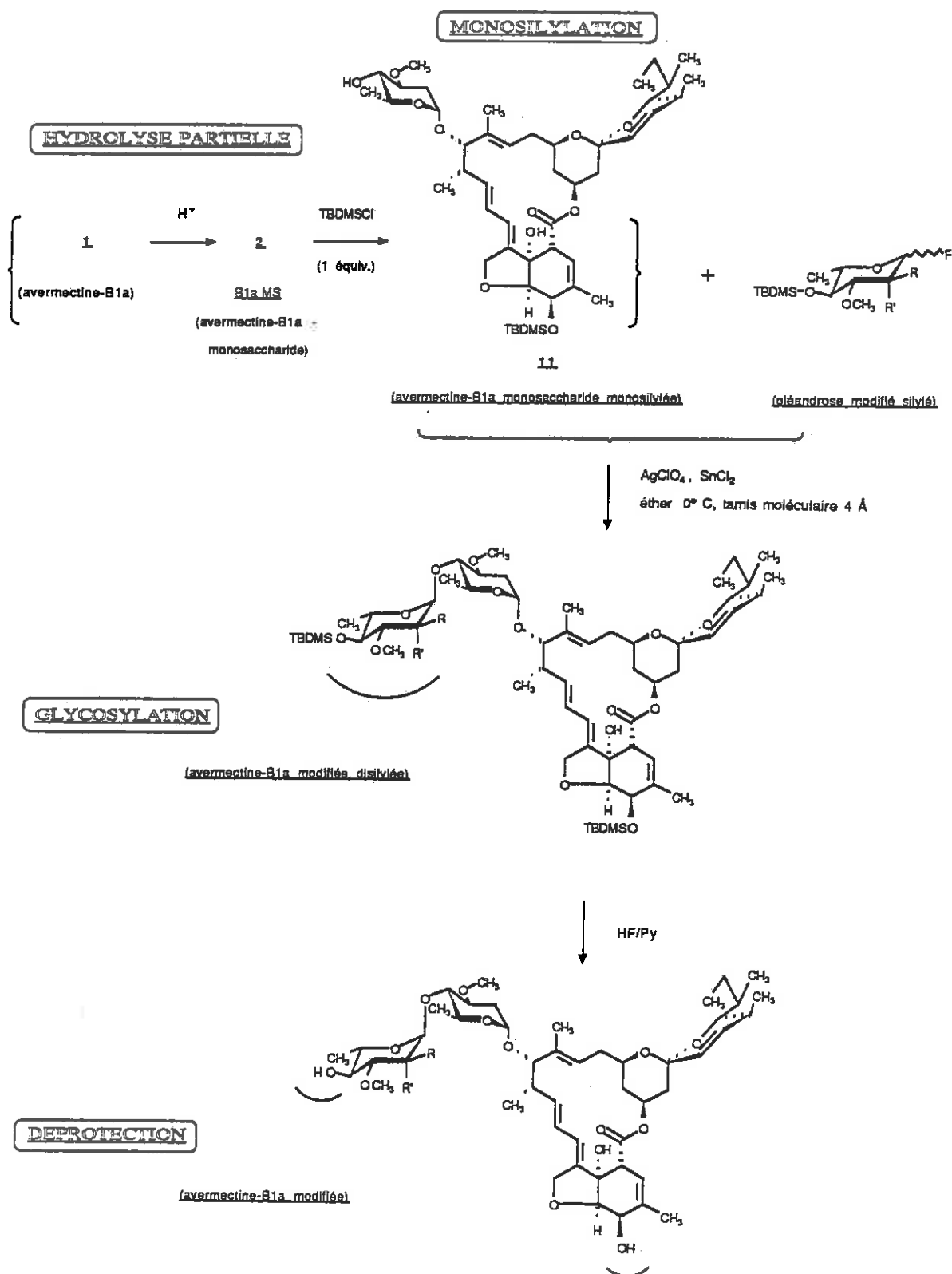
La fragilité de la liaison glycosidique des désoxy-2 sucres en milieu acide est bien connue en chimie des hydrates de carbone. Il est clairement établi que la présence d'un atome électro-attracteur en position C-2 renforce la stabilité de la liaison glycosidique (63).

L'introduction de fluor sur cette position nous a semblé idéale :

- d'une part, le fluor est le plus électronégatif des éléments (Tableau VII) ;
- d'autre part, le rayon atomique du fluor est le plus voisin de celui de l'hydrogène qu'il remplacera et la longueur de liaison est semblable (C-F = 1,27 Å au lieu de C-H 1,12 Å).

On peut donc raisonnablement penser que la modification conformationnelle apportée par l'encombrement du fluor sur son environnement sera la plus faible possible.

Principe de l'hémisynthèse des analogues d'avermectine-B1a.



I.F.2. Stratégie générale des hémisynthèses réalisées

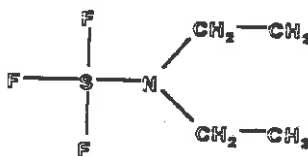
La stratégie de synthèse employée (Schéma 15) utilise :

- 1) l'hydrolyse spécifique d'une unité oléandrose permettant d'obtenir l'avermectine monosaccharide (B₁a MS (2)) ;
- 2) la protection sélective de l'hydroxyle allylique en position C-5 fournissant le dérivé monosaccharide monosilylé (11) ;
- 3) la synthèse d'analogue d'oléandrose modifié, convenablement protégé et prêt pour le couplage glycosidique ;
- 4) le couplage du sucre modifié avec l'aglycone monosaccharide protégé ;
- 5) la libération de l'avermectine modifiée par coupure des groupes protecteurs.

Cette stratégie appelle quelques remarques. Par exemple : le choix des groupements protecteurs de l'aglycone et du sucre modifié est conditionné à la fois par les conditions de la réaction de couplage glycosidique et par la fragilité de l'analogue d'avermectine obtenu aux conditions de déprotection finale.

D'autre part, l'utilisation de fluor comme groupement activant du carbone anomérique dans les réactions de glycosidation est récemment apparue dans la littérature (64-66).

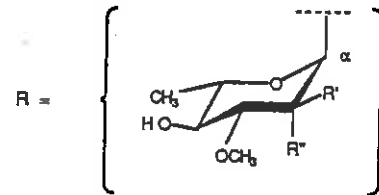
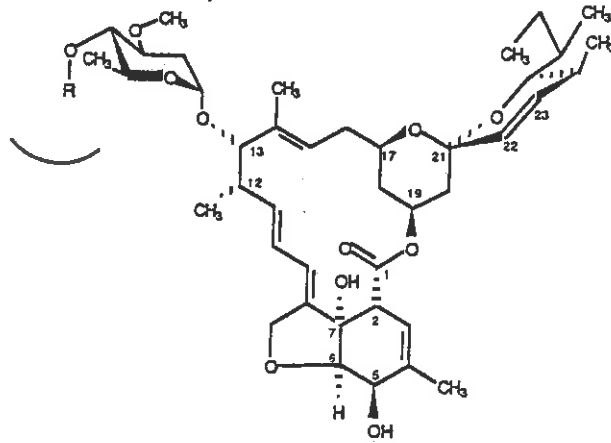
Les conditions réactionnelles neutres (II.A.5.4) et relativement douces utilisées pour réaliser ces glycosidations ont paru idéales à notre objectif. Le choix des groupes protecteurs ter-butyldiméthylsilyles a également semblé idéal. D'une part, leur formation est simple, d'autre part, ils sont assez résistants à la fois aux conditions de glycosidation, mais aussi à l'introduction du fluor sur la position anomérique par le DAST (Figure 8). Ils sont facilement libérés en milieu F[⊖] (méthode H, Partie Expérimentale).



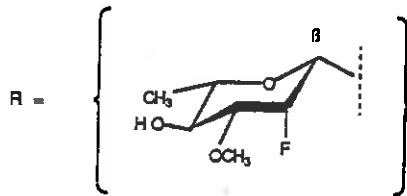
(diethyl aminotrifluorure de soufre) **DAST**

FIGURE 8

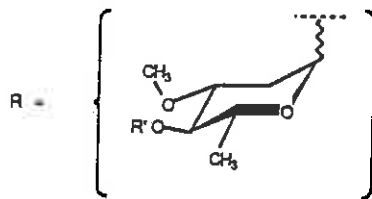
Dérivés de l'ivermectine-B1a synthétisés



- $\frac{13}{\text{---}}$ R' = F, R'' = H
 $\frac{16}{\text{---}}$ R' = H, R'' = F
 $\frac{19}{\text{---}}$ R' = H, R'' = OH
 $\frac{20}{\text{---}}$ R' = H, R'' = OTBDMS
 $\frac{26}{\text{---}}$ R' = H, R'' = NHAc



- $\frac{17}{\text{---}}$ (β-glycoside)



- $\frac{22}{\text{---}}$ R' = H (D-oléandrosyl)
 $\frac{24}{\text{---}}$ R' = Ac

TABLEAU VIII

I.F.3. Résumé des analogues d'ivermectine-B_{1a} synthétisés

Au cours de ce travail nous avons synthétisé plusieurs analogues fluorés, oxygénés et azotés de l'ivermectine-B_{1a} ainsi que des analogues portant deux résidus oléandroses énantiomères :

- β-fluoro-2" ivermectine-B_{1a} (13) (Tableau VIII),
- α-fluoro-2" ivermectine-B_{1a} (α-glycoside) (16),
- α-fluoro-2" ivermectine-B_{1a} (β-glycoside) (17),
- α-hydroxy-2" ivermectine-B_{1a} (19),
- α-O-ter-butyl-diméthylsilyl-2" ivermectine-B_{1a} (20)
- (D-oléandrose) - (L-oléandrose) ivermectine-B_{1a} (22)
- ((O-acétyl-4" D-oléandrosyl)-4' α-L-oléandrosyl-13) ivermectine-B_{1a} (24),
- α-acétamido-2 ivermectine-B_{1a} (26).

Les synthèses de ces composés sont exposées aux chapitres II et III.

Les preuves structurales de ces composés apportées par les méthodes spectroscopiques sont rassemblées au chapitre IV.

CHAPITRE II

SYNTHESE DE DERIVES DE L'OLEANDROSE FLUORES EN POSITION C-2,
DE DERIVES DIFLUORES EN POSITION C-1 et C-2 ET GEM DIFLUORES EN
POSITION C-2 - SYNTHESE D'ANALOGUES FLUORES DE L'AVERMECTINE-B_{1a}

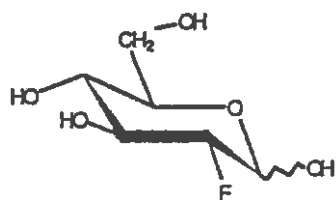
II.A. SYNTHESE DES DERIVES DU β -FLUORO-2 OLEANDROSE -
REVUE DES METHODES DE FLUORATION DES POSITIONS C-1
ET C-2 DES HYDRATES DE CARBONE

L'énergie de la liaison carbone-fluor est très grande (Tableau VII, p. 54). C'est la plus forte des simples liaisons avec le carbone dans les composés organiques. Le remplacement d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor conduit parfois à des analogues possédant des propriétés diamétralement opposées comme par exemple l'acide fluoroacétique (67).

Les méthodes d'introduction de l'atome de fluor sur le carbone C-2 d'un sucre peuvent être résumées comme suit :

II.A.1. Cis-addition d'un réactif contenant un atome de fluor
à caractère électrophile sur la double liaison Δ^1 d'un
sucre insaturé de type glycal

L'importance de la synthèse du désoxy-2 fluoro-2 glucose ou 2FDG (Figure 8') (68,69) en médecine nucléaire (tomographie par émission de positrons) (70,71) a conduit à la mise au point de nouvelles méthodes et de nouveaux réactifs de fluoration. Parmi ceux-ci, les réactifs contenant un fluor à caractère électrophile comme les hypofluorures ont connu un renouveau important (72,73).

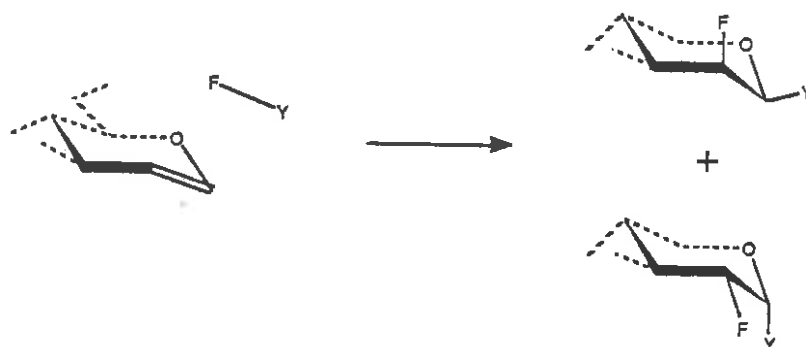


2FDG (Désoxy-2 fluoro-2 D-glucose)

FIGURE 8'

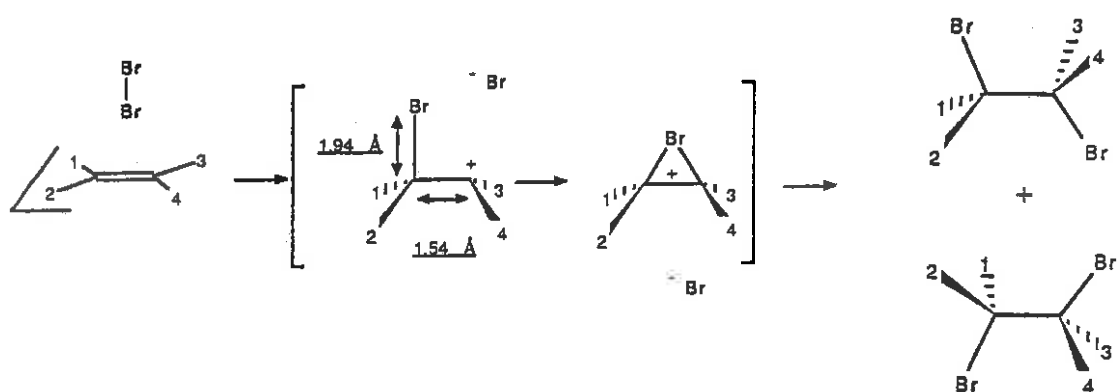
Le fluor est le plus électronégatif de tous les éléments. Pour pouvoir libérer un fluor électrophile, le groupement d'atomes auquel il est lié doit être plus électronégatif que le fluor seul. On peut atteindre ce résultat en additionnant l'effet de plusieurs atomes électronégatifs. Par exemple : aucun des fluorures d'halogène (98) n'a conduit (sauf F_2) à un fluor positif mais par contre on utilise des réactifs comme ClO_3F (74), CH_3COOF (75) (Schéma 16).

Le mécanisme de ces réactions procède par syn-addition électrophile régiospécifique de type Markownikoff. La diastéréosélectivité faciale dépendra d'autres facteurs comme l'encombrement stérique, les effets électroniques voisins, etc.



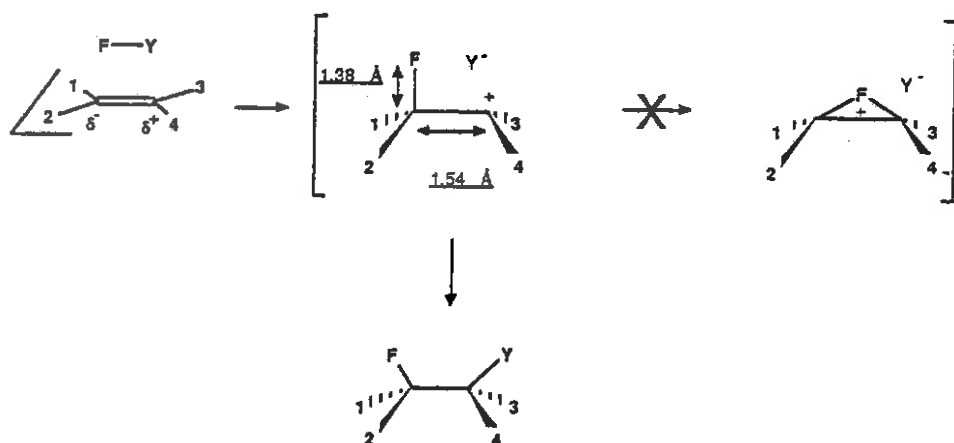
SCHEMA 16

Les additions électrophiles sur les doubles liaisons sont le plus souvent de type anti (par exemple : addition de brome (Schéma 17)) à cause du pontage stabilisant de l'intermédiaire qui obligera l'approche anti de l'anion.



SCHEMA 17

Dans le cas de l'addition électrophile du fluor (76), la liaison carbone-fluor (1,38 Å) est trop courte pour permettre la stabilisation du carbocation voisin par pontage et l'attaque de l'anion a lieu sur la même face (Schéma 18).



SCHEMA 18

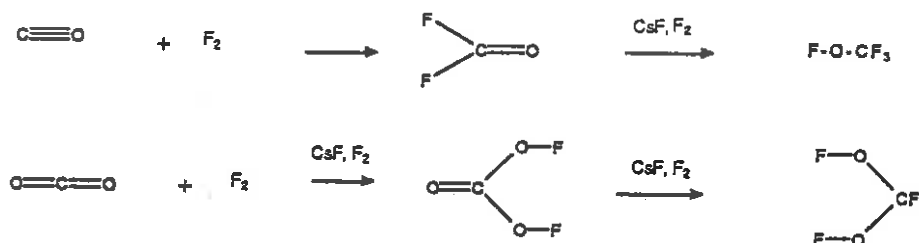
Syn-addition de fluor électrophile

II.A.1.1. Addition du chlorate de fluoryl (ClO_2F)

Ce réactif a été l'une des premières sources de fluor électrophile (76). Malheureusement, il a l'inconvénient de former de l'acide chlorique comme sous-produit de réaction. Son utilisation dans les solvants organiques conduit alors à des mélanges potentiellement explosifs qui ont provoqué des accidents.

II.A.1.2. Addition des hypofluorures : fluoroxytrifluorométhane et bis-(fluoroxy)-difluorométhane (CF_3OF et $\text{CF}_2(\text{OF})_2$)

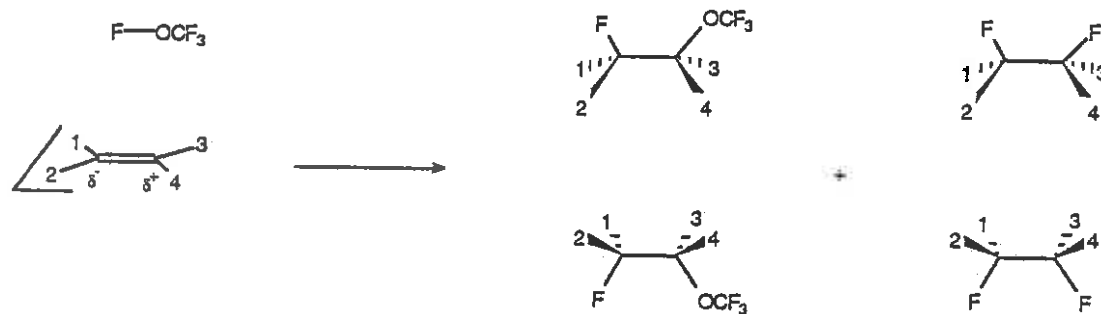
Ces deux réactifs sont des gaz préparés par réaction du fluor gaz respectivement sur le monoxyde et le dioxyde de carbone catalysée par le fluorure de césium (77) (Schéma 19).



SCHEMA 19

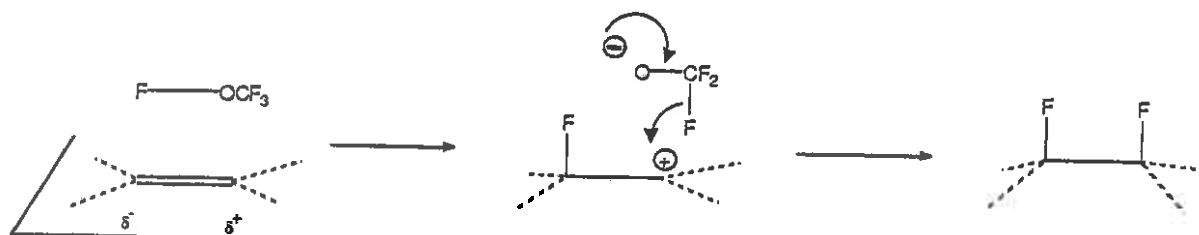
L'utilisation de ces deux hypofluorures a été développée par BARTON (76) en chimie organique.

L'addition régiospécifique d'hypofluorure de trifluorométhane conduit normalement à un mélange de 4 produits de syn-addition (Schéma 20).



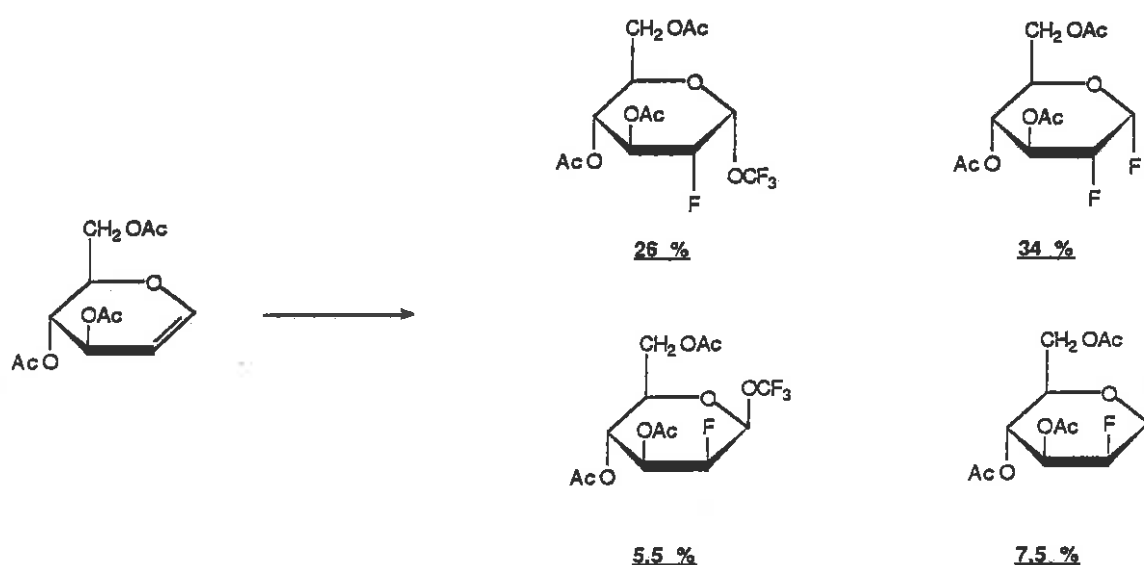
SCHEMA 20

La formation des produits correspondant à l'addition de deux atomes de fluor provient d'un réarrangement de l'ion trifluorométhanoate intermédiaire (Schéma 21).



SCHEMA 21

Au cours de la synthèse du désoxy-2 fluoro-2 glucose et du désoxy-2 fluoro-2 mannose (Schéma 22) FOSTER (78) additionne l'hypofluorure de trifluorométhane sur la double liaison du triacétylglucal pour obtenir les quatre isomères dans les rendements indiqués ci-dessous.

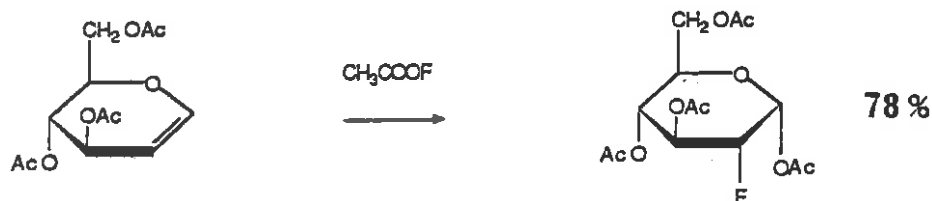


SCHEMA 22

II.A.1.3. Addition d'hypofluorure d'acétyle (CH₃COOF)

Ce réactif a été utilisé comme source de fluor électrophile par ADAMS (79). Le réactif est fabriqué à partir d'une solution d'acétate de sodium-acide acétique par réaction avec le fluor-gaz à -78°C dans le fréon 11.

Au cours de la synthèse du 2FDG ADAMS additionne une solution du peracétylglucal dans le fréon 11 à la solution de réactif hypofluorure d'acétyle et obtient 78% de rendement du stéréoisomère de configuration gluco.



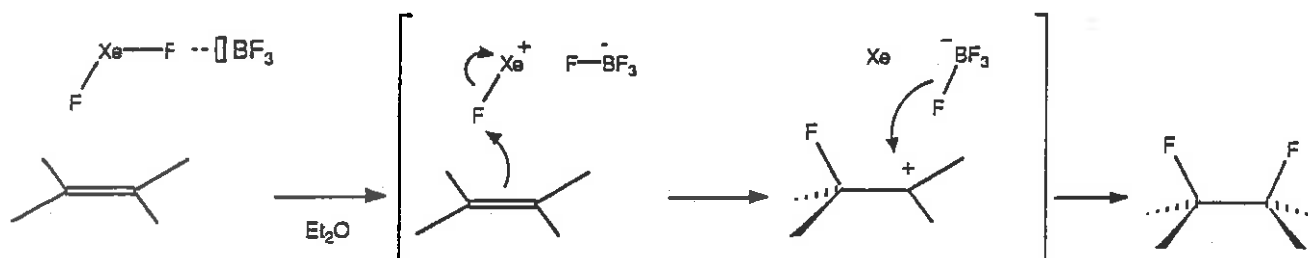
SCHEMA 23

II.A.1.4. Addition de fluor moléculaire (80)

L'addition directe de fluor moléculaire gazeux nécessite des précautions draconiennes d'utilisation et l'usage d'un matériel de laboratoire sophistiqué (tuyaux et joints teflon, verrerie spéciale). D'un autre point de vue, la législation française en limite l'utilisation.

II.A.1.5. Addition du bifluorure de xénon (XeF₂)

Le bifluorure de xénon est une source de remplacement du fluor moléculaire très bien adaptée à l'usage en laboratoire (81). La simplicité de sa mise en réactions (réactif solide) et sa stabilité en milieu anhydre en font le substitut de F₂ idéal pour la synthèse (82) (Schéma 24).



SCHEMA 24

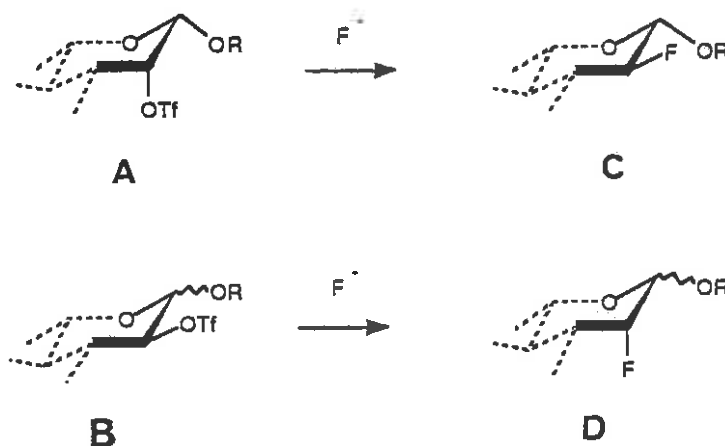
Mécanisme d'addition du bifluorure de xénon à une double liaison

II.A.2. Introduction du fluor par substitution nucléophile S_N2

Dans tous les exemples qui viennent d'être exposés, l'addition du réactif de fluoration électrophile sur la double liaison Δ^1 d'un sucre de type glycal est régiospécifique. La diastéréosélectivité est par contre moins importante.

Parmi les autres méthodes d'introduction d'un atome de fluor, la substitution nucléophile S_N2 permet une approche stéréospécifique.

On devra partir des substrats épimères A (type "L-manno") et B) (type "L-gluco") afin d'obtenir stéréospécifiquement les dérivés C) fluoro-2 "L-gluco" ou D) fluoro-2 "L-manno" (Schéma 25).



SCHEMA 25

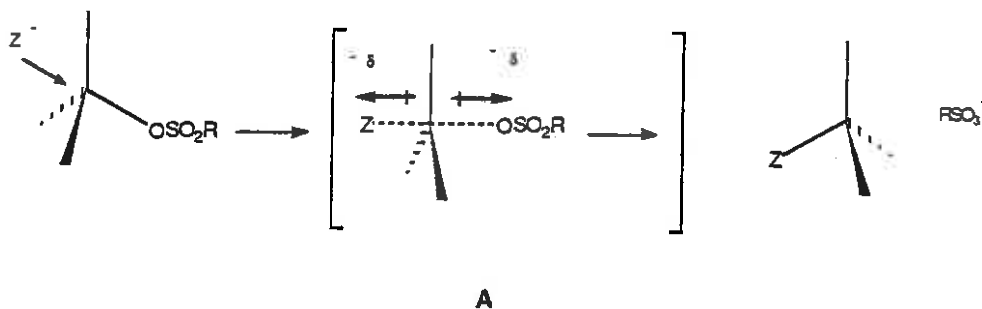
II.A.2.1. Interactions dipôle-dipôle mises en jeu au cours de la réaction de substitution nucléophile S_N2

Les réactions de substitution nucléophile S_N2 sont connues en chimie des sucres pour être largement dépendantes de la position et de la configuration générale du substrat (83,84).

Du fait de la rigidité du système cyclique, le déroulement de la réaction subit, en plus des effets d'encombrement stérique, des effets de répulsion électro-statique importants.

Le cours de la réaction implique la formation de deux liaisons très fortement polarisées, l'une lors de l'attaque du nucléophile Z^- (Schéma 26), l'autre au départ du groupe partant ($^-O-SO_2R$).

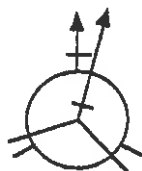
Lors de la formation de l'intermédiaire (A) (Schéma 26) on se trouve en présence d'une entité extrêmement polaire.



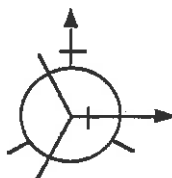
SCHEMA 26

Moments dipolaires créés au cours de la S_N2

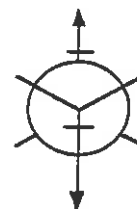
Cette entité subira des effets électroniques de type dipôle-dipôle émanant des substituants électro-négatifs voisins. Les effets électroniques sont résumés dans le tableau IX.



Interaction forte



Interaction faible



Interaction nulle

(Interaction dipôle-dipôle entre des substituants électro-négatifs portés par deux atomes de carbone voisins)

TABLEAU IX

RICHARDSON (85) montre qu'on peut même expliquer ainsi de manière très simple les différences de réactivité observées vis-à-vis de la réaction de S_N2 des esters sulfoniques primaires en position C-6 des hexopyranoses.

La substitution des esters sulfoniques par S_N2 sur un carbone primaire est connue pour être facile. Néanmoins, les esters sulfoniques en position C-6 des dérivés galacto-pyranosides (B) (Figure 9) sont particulièrement résistants à la substitution nucléophile comparés à leurs analogues gluco (A).



FIGURE 9

Cette différence de réactivité était généralement attribuée à "l'effet de champ polaire" (86,87) provoqué par un doublet d'électrons libre du substituant en position C-4 de l'ester de configuration galacto, malgré la libre rotation autour des liaisons C-5 - O-5 et C-5 - C-6.

RICHARDSON (85) montre qu'on peut de manière beaucoup plus précise expliquer cette différence par la considération des forces de répulsion de type dipôle-dipôle mises en jeu au cours de l'état de transition.

Le dipôle permanent associé à l'oxygène du cycle bisecte l'angle C-1 - O - C-5 dans le plan formé par ces trois atomes (Figure 10).

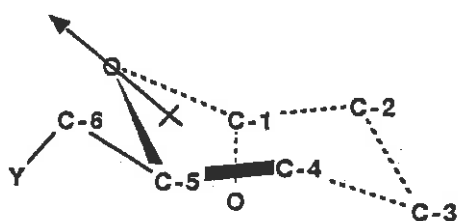


FIGURE 10

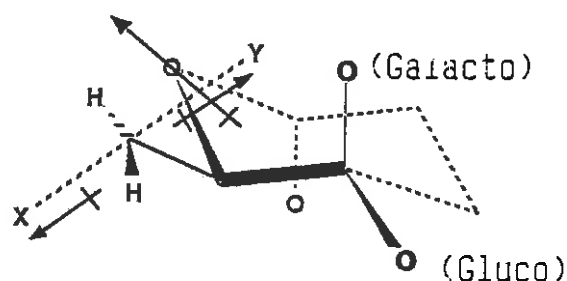
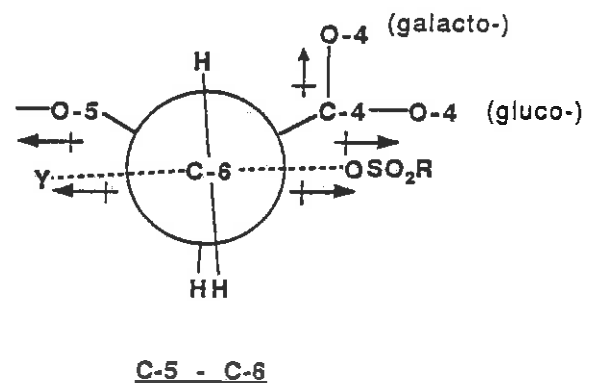
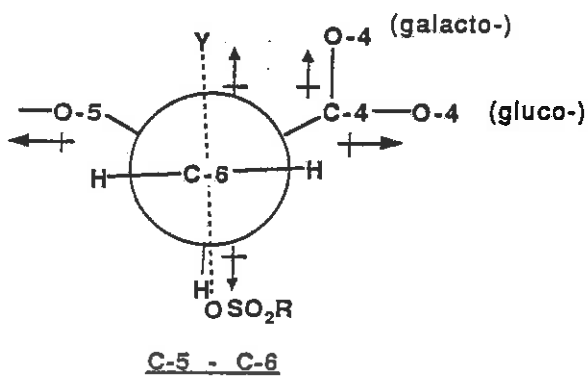


FIGURE 11

L'interaction de ce dipôle avec les dipôles de l'état de transition en C-6 se traduit par une force répulsive. Celle-ci sera minimale si la libre rotation amène l'axe des dipôles de l'intermédiaire à 90° du dipôle permanent (Figure 11).

Dans le cas d'un hexopyrannose de configuration "gluco-" la présence du substituant équatorial en position C-4 (Figure 11) créera un dipôle permanent C-4 - O-4 dans le plan du cycle et du

dipôle permanent créé par l'oxygène du cycle. Cependant, pour un hexopyrannose de configuration "galacto-", le dipôle associé au substituant axial en position C-4 (Figure 13) sera perpendiculaire au plan du premier dipôle permanent. Dans ce cas, quelle que soit la rotation autour de la liaison C-5 - C-6 (Figure 12), il existera toujours une interaction forte entre un dipôle de l'intermédiaire et l'un des dipôles permanents du cycle (Figure 13).



Rotation de l'intermédiaire de S_N2 en position C-6 :

interaction avec les dipôles permanents en série gluco- et galacto-

FIGURE 12

(Interaction dipôle-dipôle de l'intermédiaire de configuration galacto)

FIGURE 13

II.A.2.2. La substitution nucléophile S_N2 en position C-2 des hexopyrannoses

La réaction de S_N2 en position C-2 des hexopyrannoses est connue pour être difficile, voire impossible dans certains cas. Elle est surtout extrêmement dépendante de la configuration anomérique du sucre de départ.

L'encombrement stérique à l'état de transition n'est pas très important dans les deux séries (Figure 14).

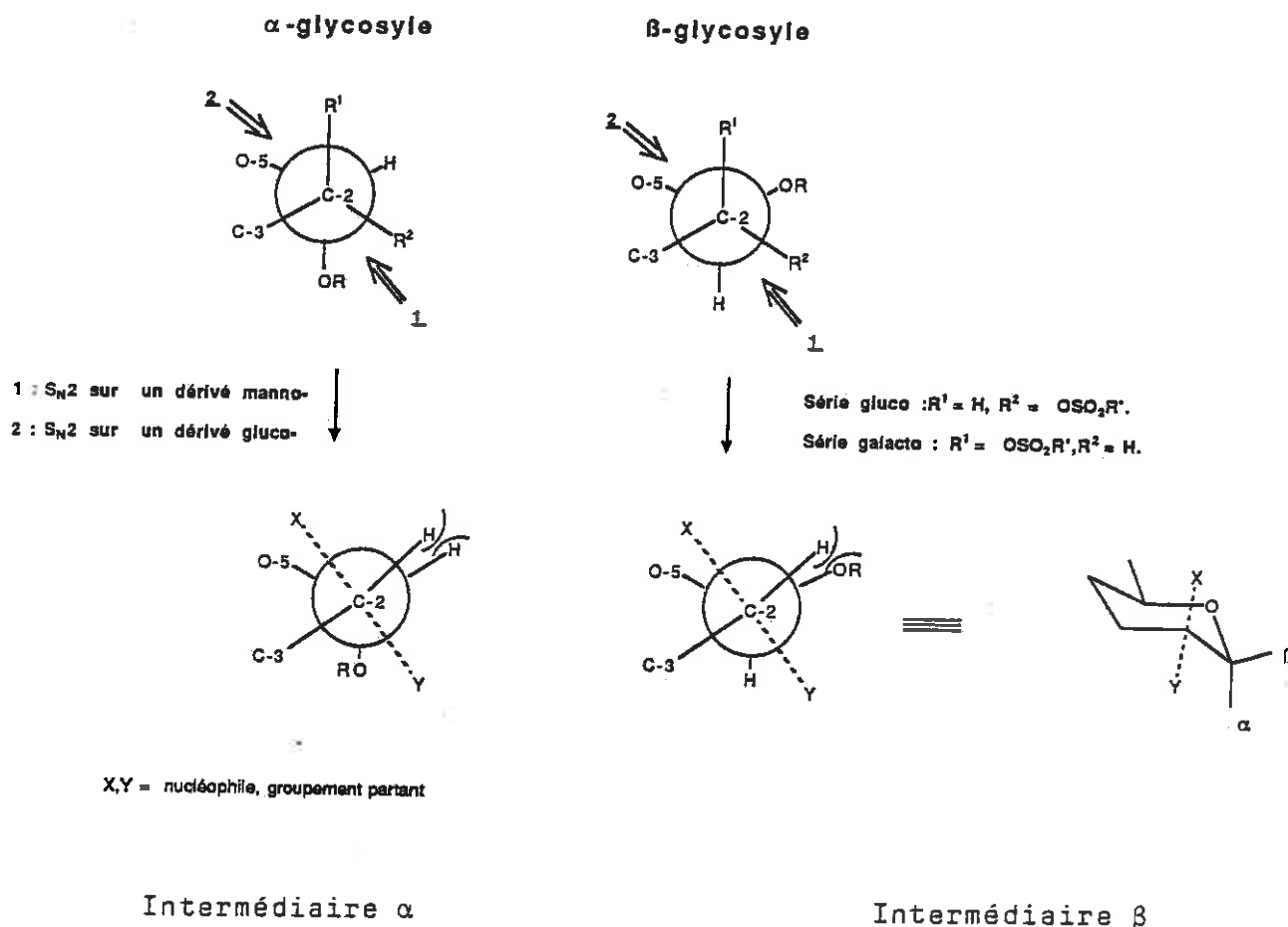
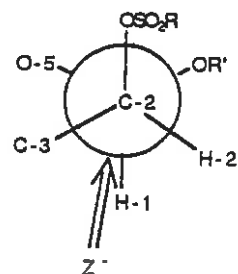
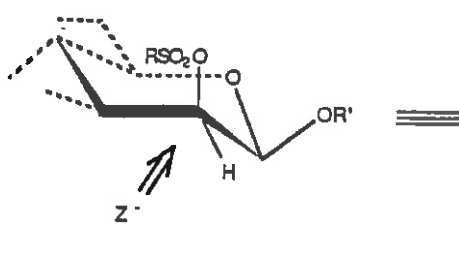
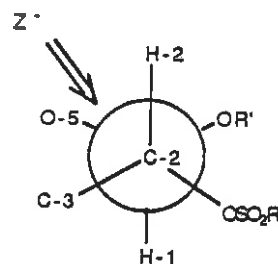
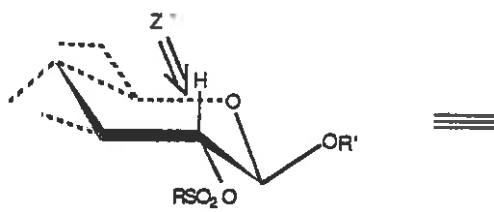
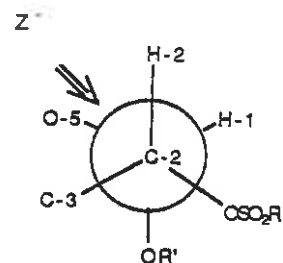
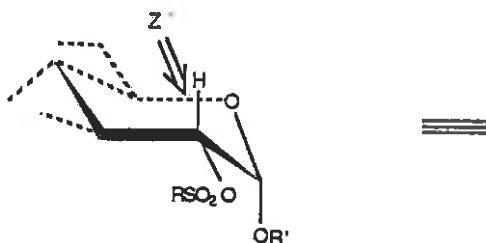
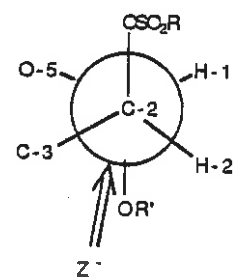
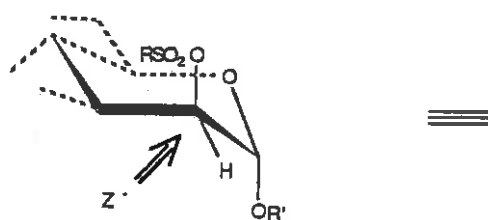


FIGURE 14

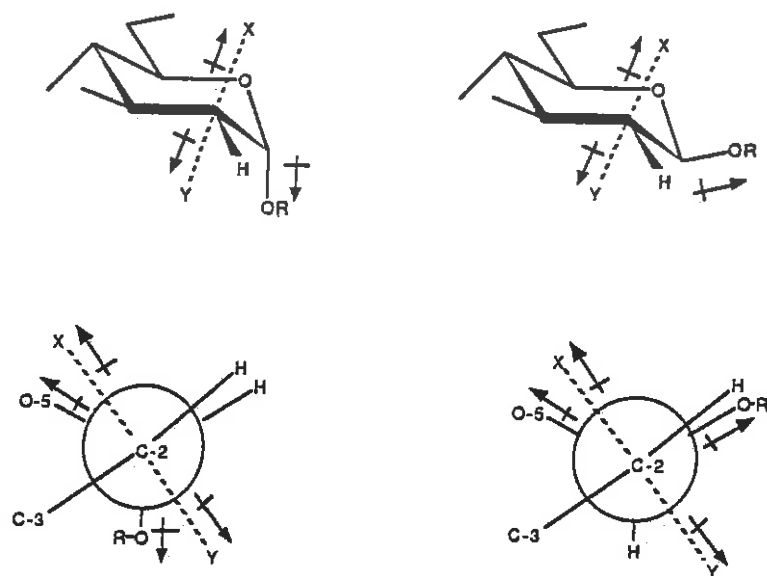
Encombrement de l'intermédiaire en S_N2
(Projection de Newman selon la liaison C-2 - C-1)

L'encombrement stérique à l'approche du nucléophile (Schéma 27) peut en partie rendre compte des différences de réactivité observées. Mais il n'explique en aucun cas le manque de réactivité générale de la position C-2 vis-à-vis de la réaction de S_N2 ni l'inertie totale de la configuration de type " α -manno".

Il est possible, comme au paragraphe précédent (II.A.2.1) (85) d'expliquer ces différences de réactivité pour un alignement défavorable de dipôles à l'état de transition (Figure 15).

I dérivé β -manno-II dérivé β -gluco-III dérivé α -gluco-IV dérivé α -manno-

projection C-2 - C-1



 : dipôle créé par une liaison Carbone/hétéro-atome

FIGURE 15

Interaction dipôle-dipôle à l'état de transition des deux anomères α et β au cours de la S_N2 en position C-2

(Projection de Newman selon la liaison C-2 - C-1)

Dans le cas de l'anomère β , on sera en présence d'une interaction forte entre les dipôles C-1 \rightarrow O-5 et C-2 \rightarrow X (Figure 15). Mais, dans le cas de l'anomère α , ce sont deux interactions fortes entre les dipôles C-1 \rightarrow O-5 et C-2 \rightarrow X et les dipôles C-1 \rightarrow O-1 et C-2 \rightarrow Y qu'il faudra vaincre pour permettre l'évolution de l'intermédiaire vers le produit de substitution.

La conjugaison des interactions dipôle-dipôle avec l'encombrement stérique à l'approche du nucléophile (Schéma 27) permet de comprendre les différences de réactivité observées vis-à-vis

de la réaction de S_N2 des quatre configurations possibles (Figure 16).

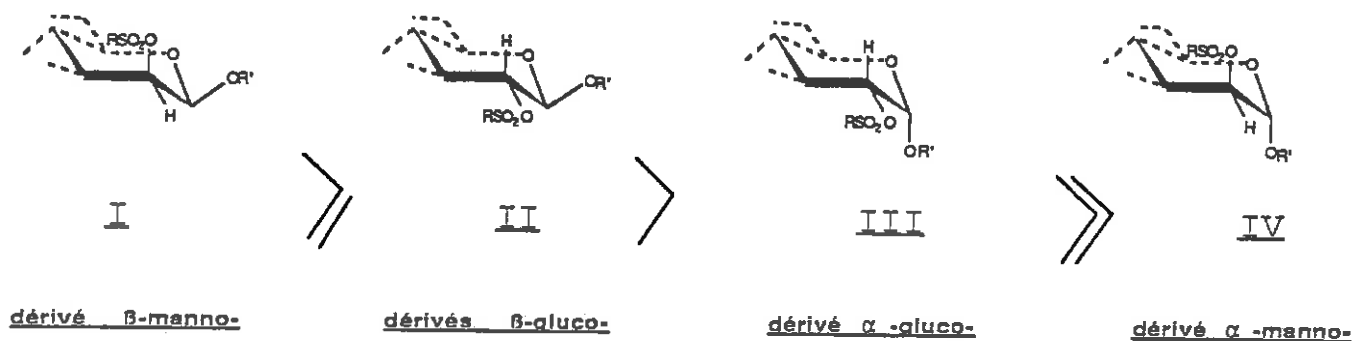
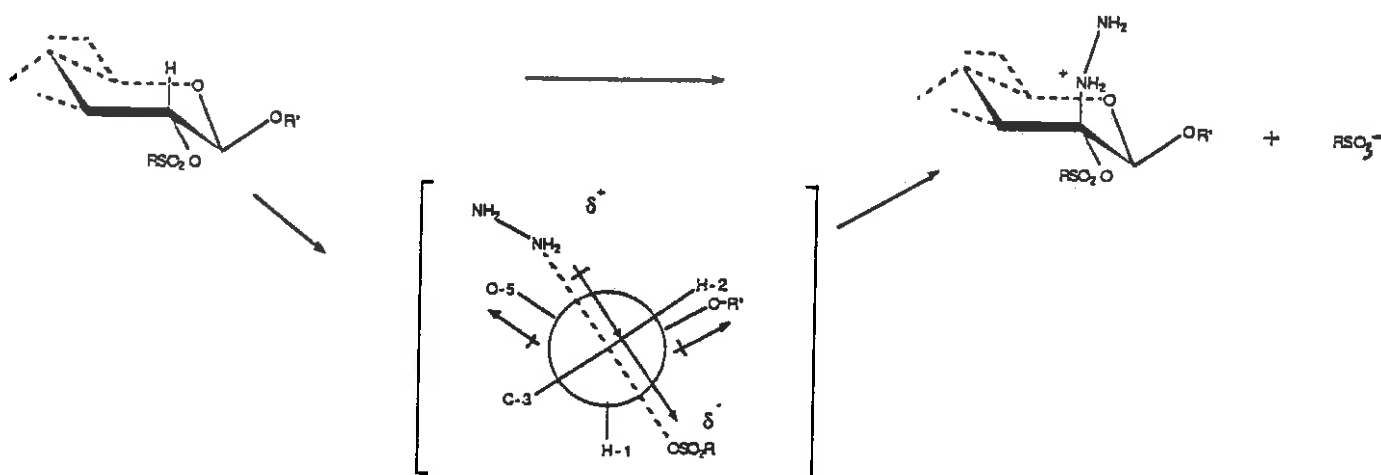


FIGURE 16

Différence de réactivité de la position C-2 observée vis-à-vis de la réaction S_N2

Nota : La facilité de la substitution nucléophile S_N2 en position C-2 d'un sucre de configuration β -gluco par un nucléophile neutre (88) peut faire figure d'exception. Mais on l'explique de la même manière par un renversement de la polarité de l'état de transition (Schéma 28).



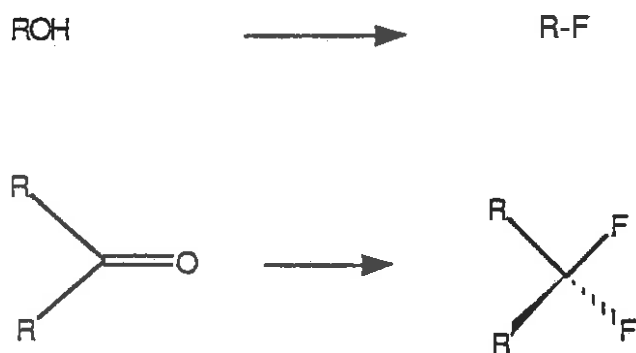
SCHEMA 28

Projection de Newman selon C-2 - C-1

II.A.3. Utilisation de réactif de fluorodéshydroxylation -
Fluoruration du carbone anomérique

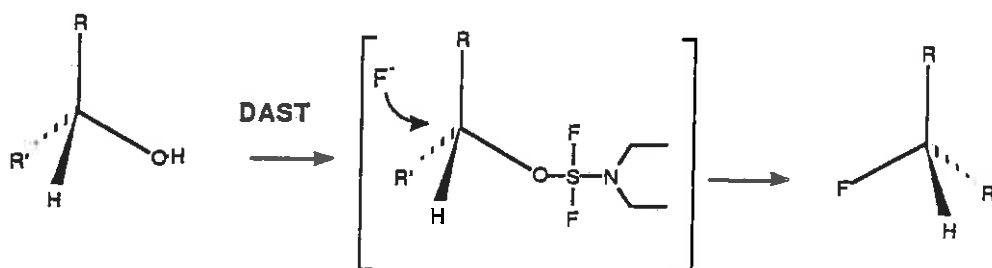
II.A.3.1. Utilisation de réactifs de fluorodéshydroxylation -
Mécanisme et réaction d'une fonction hydroxyle avec
le DAST (diéthylamino-trifluorure de soufre) ((Et)₂NSF₃)

Depuis quelques années sont apparus de nouveaux réactifs issus de la chimie inorganique (89,90). Ces composés permettent de réaliser des fluorations directes par remplacement des groupements hydroxyles primaires ou secondaires (Schéma 29) ou de gem-difluorations à partir de composés carbonylés (Schéma 29).



SCHEMA 29

Parmi ceux-ci, le diéthylamino-trifluorure de soufre DAST (91) semble le mieux correspondre aux besoins des chimistes organiciens. Le mécanisme réactionnel postulé (92) passe par la formation d'un ester intermédiaire (B) (Schéma 30) qui est substitué au cours d'une réaction de S_N2 par un ion fluorure.



SCHEMA 30

Mécanisme de la réaction de fluorodéshydroxylation par le DAST

II.A.3.2. Introduction de fluor en position anomérique, synthèse de fluorures de glycosyle

Les halogénures de glycosyles sont bien connus en chimie des hydrates de carbone. Ce sont des intermédiaires de choix pour la synthèse glycosidique (KÖENIGS-KNORR) (93).

Les plus couramment utilisés sont les bromures et les chlorures de glycosyles (Figure 17).



FIGURE 17

Ce sont généralement des composés instables que l'on doit utiliser rapidement après leur préparation (94).

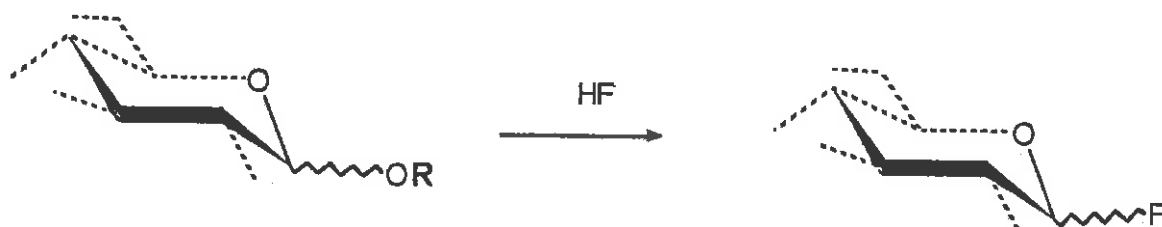
Les fluorures de glycosyle sont aussi connus depuis longtemps (96) mais leur stabilité relative (manque de réactivité) par rapport aux chlorures et aux bromures correspondants, le manque de méthode simple pour leur préparation et leur utilisation a limité leur développement.

Il est récemment apparu dans la littérature (Cf Chapitre II.A.5.4) de nouvelles méthodes de glycosylation utilisant le fluor comme halogène activant la position anomérique. Les fluorures de glycosyle y apparaissent comme des intermédiaires très versatiles permettant de conduire préférentiellement à des α - ou des β -glycosides selon la méthode choisie.

Leur stabilité permet de les conserver presque indéfiniment au froid (95). Les méthodes de glycosylation en milieu neutre les utilisant sont compatibles avec la présence d'une très grande variété de groupements protecteurs.

Les méthodes de synthèse des fluorures de glycosyle (97) peuvent être résumées comme suit:

II.A.3.2.1. Action de l'acide fluorhydrique sur un acétate de glycosyle (96) ou un hydroxyle anomérique (96a) (Sch. 31)



R = H, Ac

SCHEMA 31

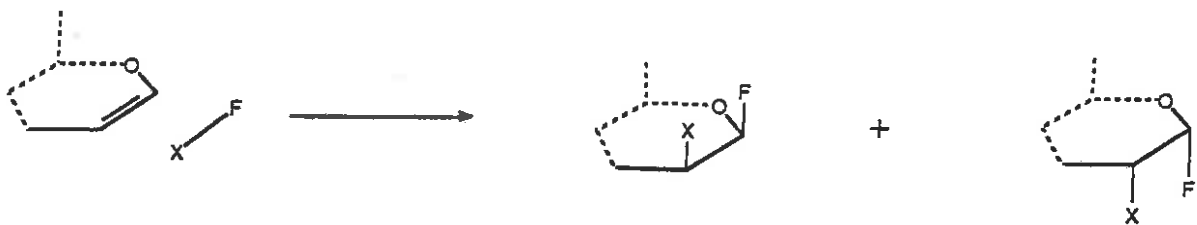
II.A.3.2.2. Remplacement de l'halogène d'un halogénure de glycosyle par le fluorure d'argent (97) (Schéma 32)



X= Cl, Br

SCHEMA 32

II.A.3.2.3. Addition électrophile d'un réactif de type X^+F^- sur la double liaison Δ^1 d'un sucre de type glycal (98,99) (Schéma 33) (Cf II.A.1)



SCHEMA 33

II.A.3.2.4. Addition d'hypofluorure de trifluorométhane (Schéma 34) (Cf II.A.1.2)



SCHEMA 34

II.A.3.2.5. Transposition du groupe anomérique par réaction du DAST sur une fonction hydroxyle en C-2 en configuration α -manno (Schéma 35)

Les détails de cette réaction seront discutés plus loin (II.B.2.1).

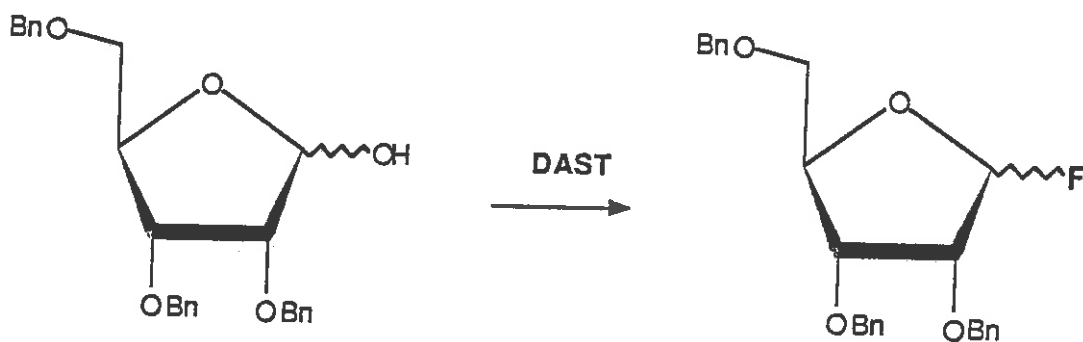


SCHEMA 35

II.A.3.2.6. Action du DAST sur un groupe OH anomérique

C'est finalement l'action d'un réactif de fluorodéshydroxylation du type DAST qui permet d'accéder de la manière la plus douce aux fluorures de glycosyle :

POSNER et coll. rapportent (101) la préparation à l'aide du DAST de très nombreux fluorures de glycosyle en série pento- et hexopyrannoside ou furannosides et étudient l'influence primordiale du solvant sur le rapport des anomères obtenus (Tableau X).



Solvant

 β : α CH₂Cl₂

2,2

PhCH₃

3,7

CCl₄

4,1

Et₂O

4,2

DMTHF

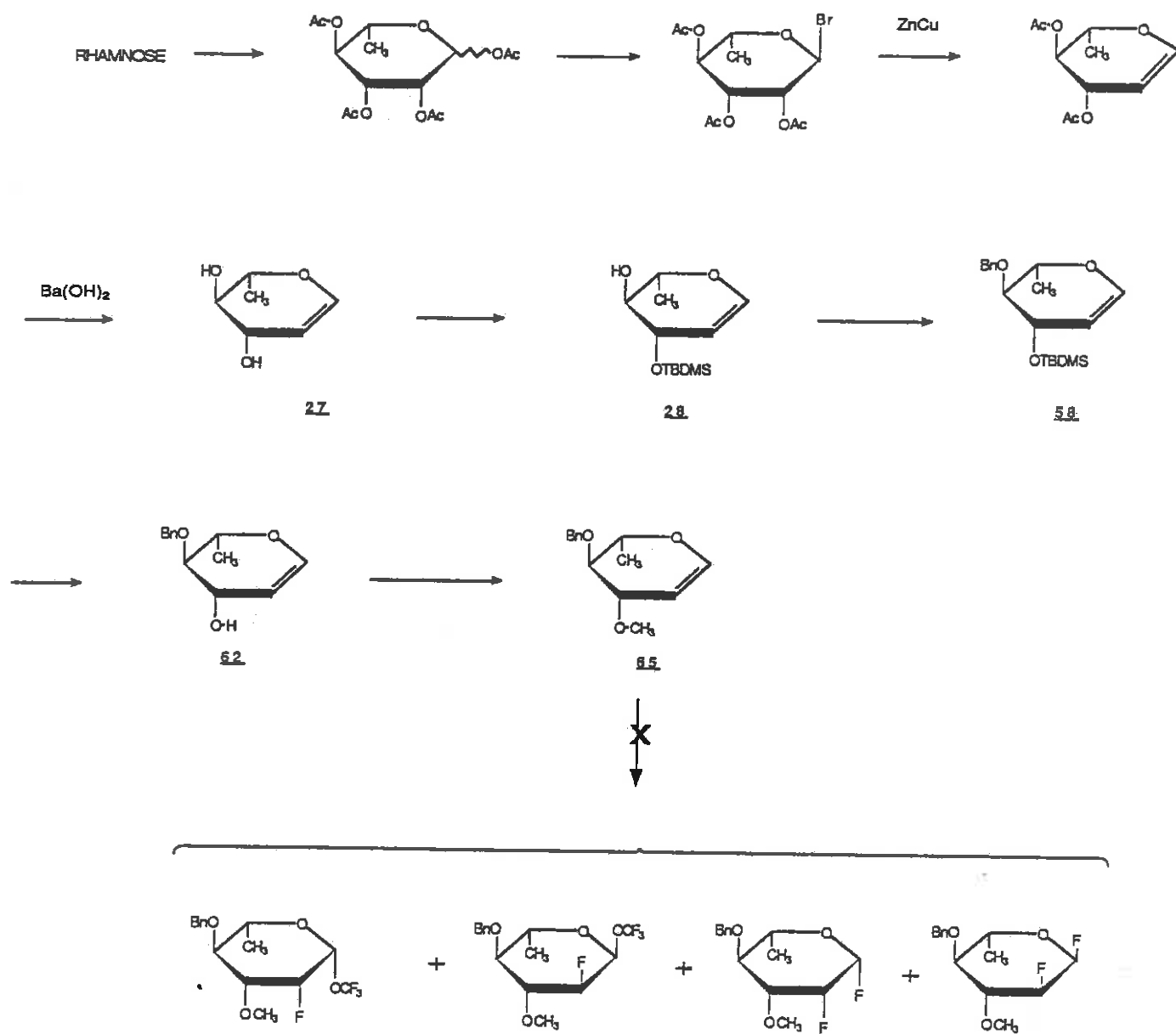
5,7

THF

9,9

TABLEAU X

Nous avons trouvé cette méthode idéale pour notre but, simple, de mise en œuvre rapide et compatible avec la plupart des groupes protecteurs comme les esters, éthers d'alkyles et même de silyle (pourtant libérés en milieu F⁻) comme le t-butyl-diméthylsilyle.



SCHEMA 37

II.A.4. Synthèse d'analogues β -fluoro-2 de l'oléandrose

II.A.4.1. Tentative d'accès direct aux deux analogues de l'oléandrose fluoré en position C-2 par la voie du L-rhamnol

Le schéma 37 décrit le principe de l'accès aux deux isomères (fluor axial et fluor équatorial) de l'oléandrose fluoré en position C-2.

Le L-rhamnol est préparé selon la méthode de ISELIN et REICHTERIN (102).

C'est le passage par le L-rhamnol qui permet de différencier la réactivité des deux groupements hydroxyles en position C-3 et C-4. Comme pour l'ivermectine-B₁a (1) et le monosaccharide B₁a MS (11) (Cf I.E.2), on est en présence de deux groupes hydroxyles secondaires dont l'un est allylique. Il est possible d'obtenir le composé monosilylé en position C-3 (28) avec un bon rendement (103).

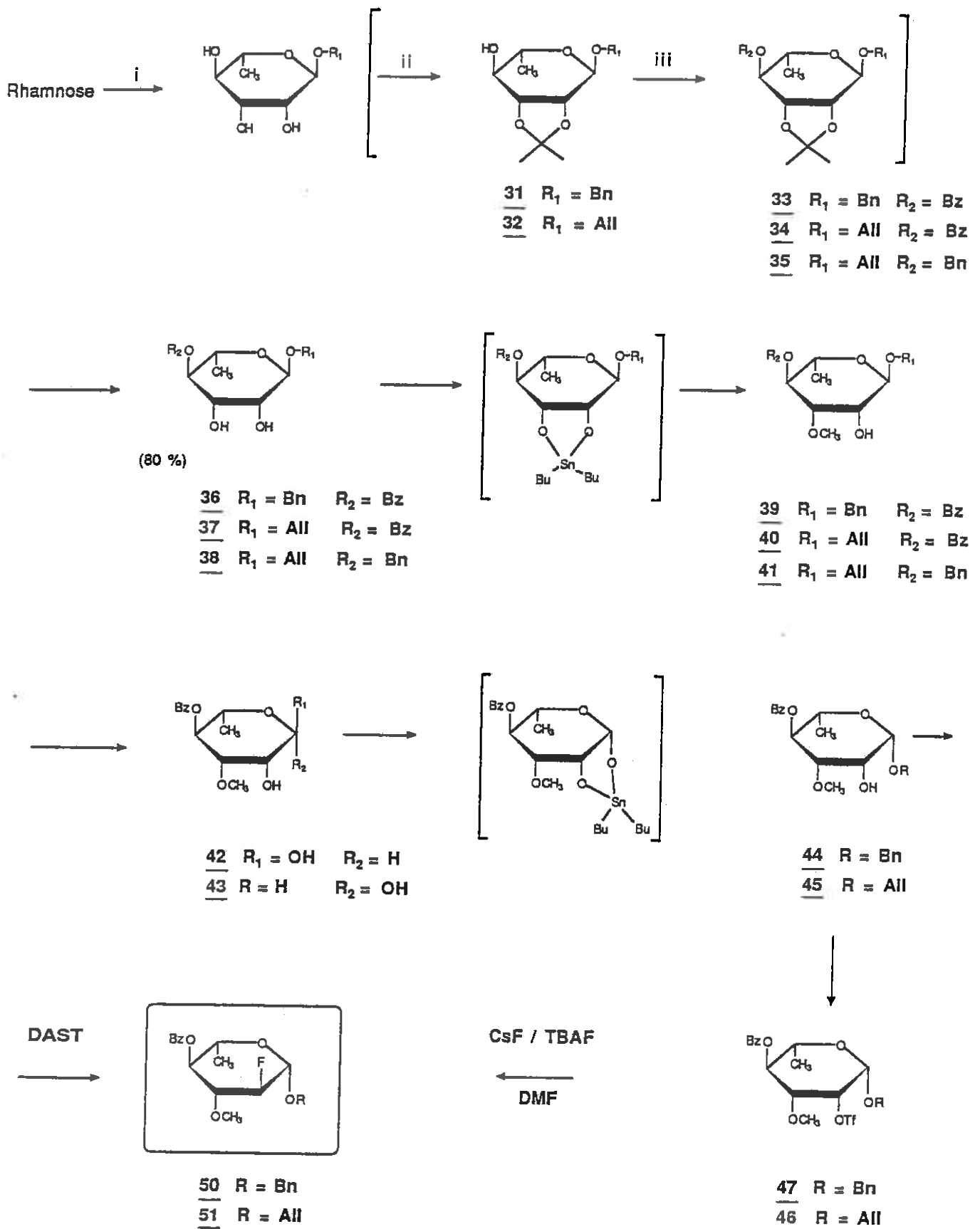
Malheureusement, l'addition de CF₃OF n'a pas conduit au mélange attendu (Cf II.A.1.2).

Il n'a pas été possible de résoudre chromatographiquement le mélange très complexe obtenu à l'issue de cette réaction.

L'analyse des spectres de RMN du proton des différentes fractions de mélange ne montre pas la présence du groupement benzyle.

A notre connaissance, il n'a pas été décrit d'addition de ce réactif en présence de groupement benzyle.

On peut tenter de faire un parallèle entre ce résultat et ceux de la littérature décrivant les possibilités d'attaque électrophile de ce réactif, avec libération de HF, sur les noyaux aromatiques riches en électrons comme Ph-NHCOR (76,77). Face à ce résultat, nous avons utilisé des voies d'approche séparées pour obtenir les deux isomères fluorés désirés.



SCHEMA 38

II.A.4.2. Accès aux intermédiaires de glycosylations :
Fluorure de 0-ter-butyl-diméthylsilyl didésoxy-2,6
fluoro-2 0-méthyl-3 L-glucopyrannosyle (29) et (30)

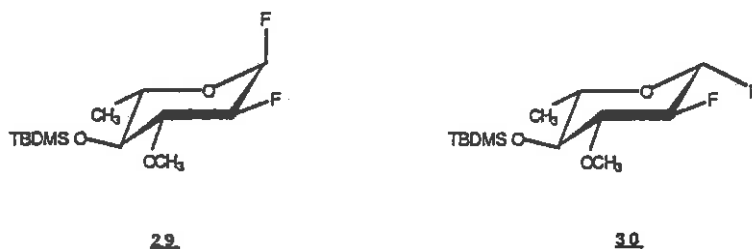
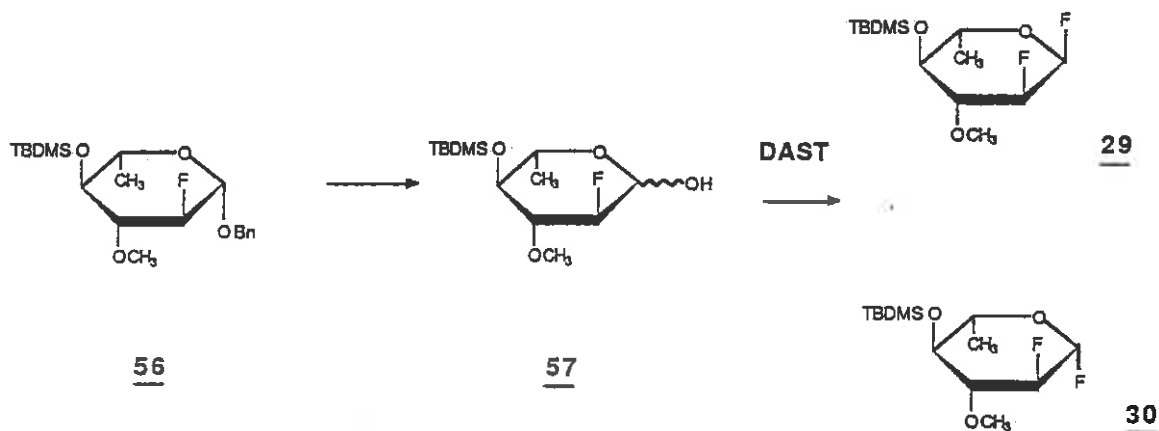
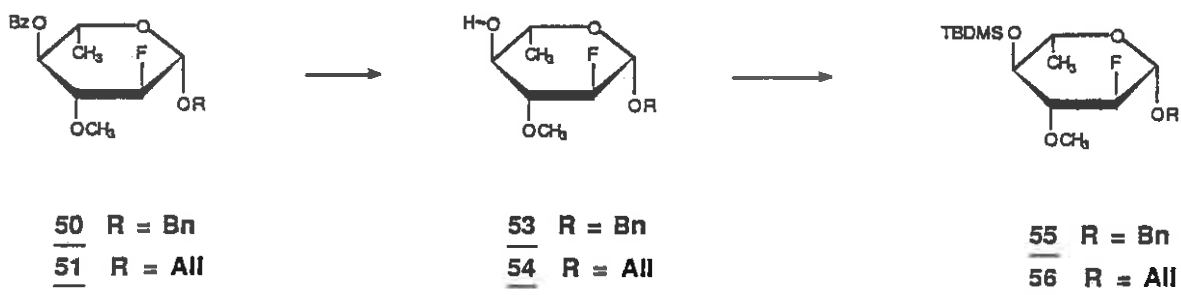


FIGURE 18

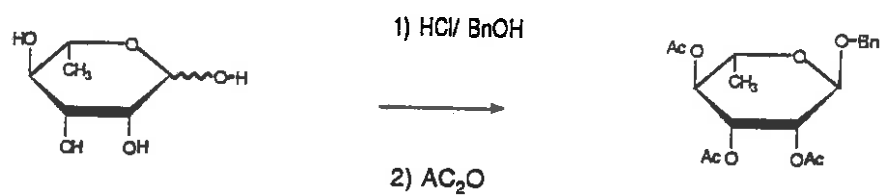
Les schémas 38 et 39 décrivent les voies de synthèse qui ont permis d'obtenir les composés (29) et (30) (Figure 18) (analogues de l'oléandrose fluorés en position C-2 équatoriale). Ces composés sont les intermédiaires pour la glycosylation avec le monosaccharide et l'avermectine-B₁a monosilylé (11).

Il convient de noter que les esters (33) et (34) ont pu être obtenus avec un rendement proche de 70% à partir du L-rhamnose par une série de quatre réactions successives ne nécessitant pas de purification des intermédiaires. On n'élimine les fractions apolaires (alcool benzylique dans le cas des rhamnosides de benzylyle) qu'à la dernière étape.

La littérature ne rapporte pas d'exemple semblable. BRIMACOMBE et coll (104) par la glycosylation acido-catalysée (BnOH-HCl) rapportent l'isolement du benzyl-rhamnoside sous la forme du peracétate (A), avec un très faible rendement (35%) (Schéma 40).

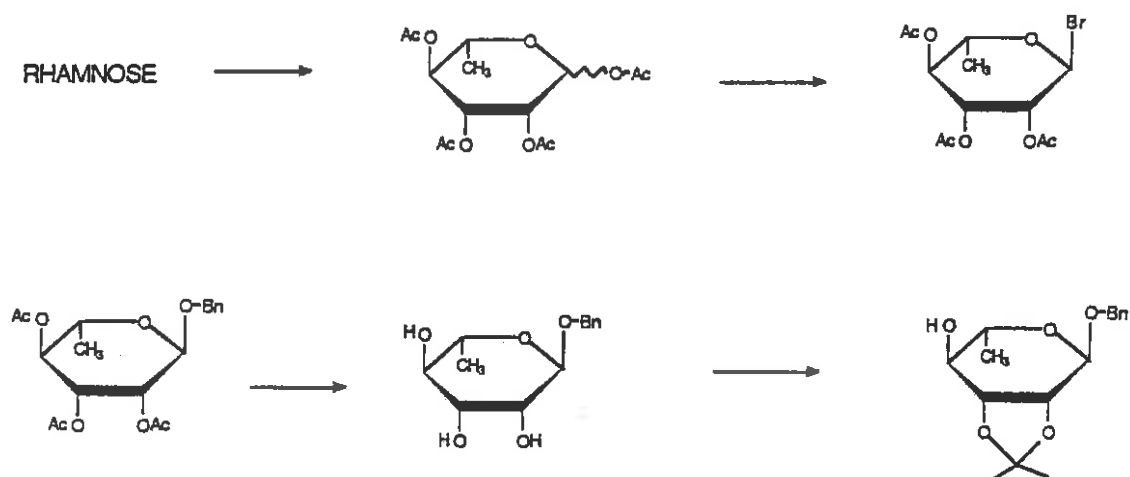


SCHEMA 39



SCHEMA 40

ASPINAL et coll. (105) synthétisent l'acétal (31) avec 60% de rendement par la voie de l'acétobromo-rhamnose (Schéma 41).



SCHEMA 41

La méthylation régiospécifique de la fonction hydroxyle équatoriale en C-3 a été réalisée par activation de l'oxygène O-3 dans un complexe di-*n*-butylétain selon la méthode de DAVID et coll. (106) dont la version utilisée est présentée (Méthode J) dans la partie expérimentale.

La structure d'un dérivé stannylène de ce type a été établie pour la première fois sur un diffractogramme de rayons X du *O*-benzylidène-4,6 *O*-di-butylstannylène acétal-2,3 α -*D*-glucopyrannoside de méthyle par DAVID, PASCARD et coll. (106a).

Dans ce type de complexe, la structure est celle d'un dimère (Figure 19) où les atomes d'étain sont pentacoordonnés et sont placés au centre de bipyramides trigonales. Dans le cas de cis diol-2,3 comme dans le rhamnose, l'atome d'oxygène O-2 est tricoordonné et occupe une position apicale par rapport à l'un des atomes d'étain et une position équatoriale par rapport à l'autre ; l'atome d'oxygène O-3 est dicoordonné et occupe une position apicale dans chacune des bipyramides.

Cette différence de coordination entraîne un caractère nucléophile prononcé de l'atome d'oxygène O-3 enrichi en électron par la liaison avec l'étain. L'atome d'oxygène O-2, quant à lui, voit ses autres électrons engagés dans trois liaisons et sera d'une part plus encombré et d'autre part moins nucléophile.

Cette dissymétrie des deux atomes d'oxygène dans le cycle dioxastannacyclopentane permet d'expliquer la régiospécificité des réactions d'éthérisation effectuées dans un solvant apolaire où la structure dimère est maintenue.

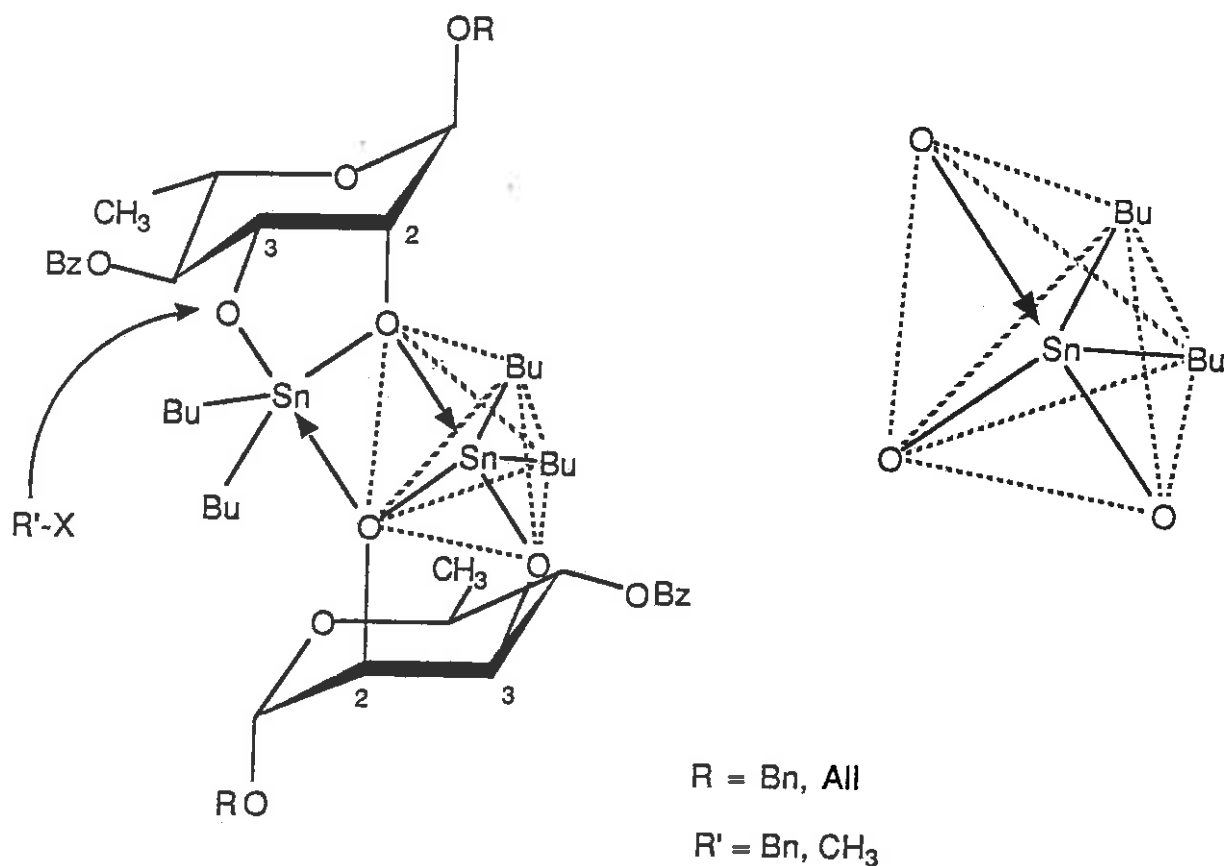


FIGURE 19

Les dérivés O-méthyl-3 du rhamnose sont connus depuis 1955 dans la chimie des glycosides cardiotoniques et portent le nom générique de Acofriosides (107) pour avoir été isolés d'une plante portant le nom de "Acokanthera friosiorum" (108) (Figure 20).

ACOFRIOSE

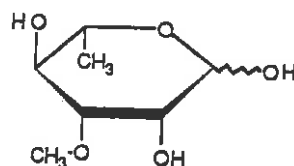
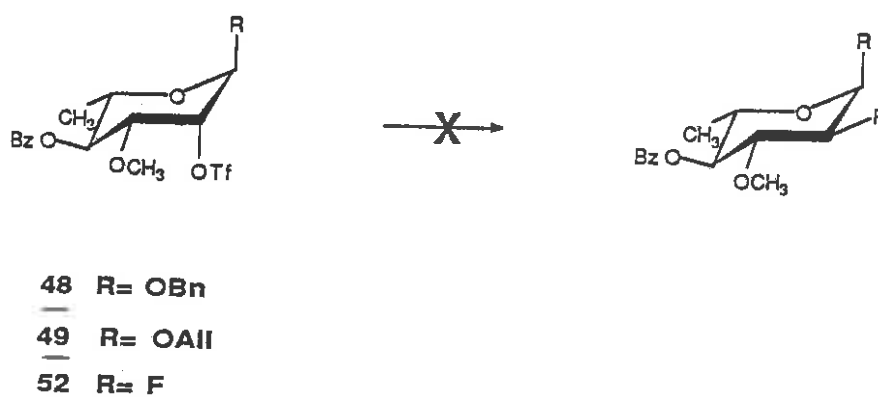


FIGURE 20

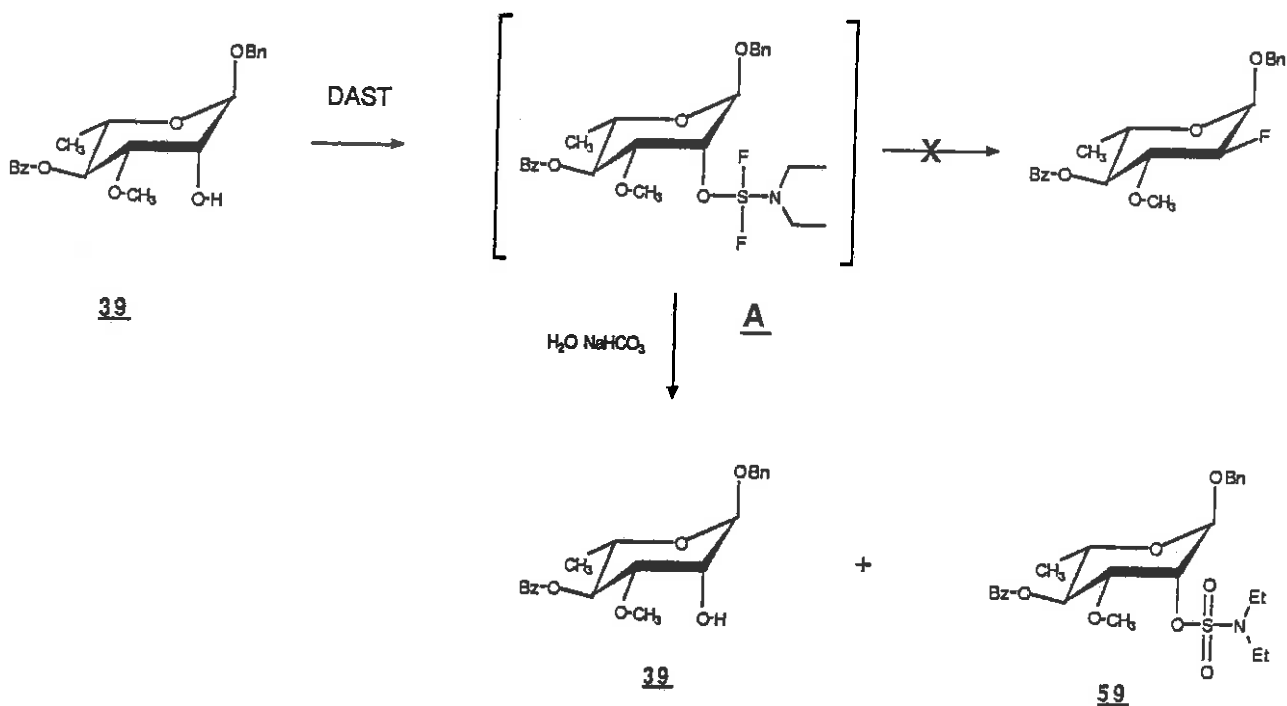
Les dérivés (48) (49) et (52) sont dans une configuration de type " α -manno" (Cf II.A.2.2) la plus défavorable à la substitution nucléophile S_N2 et n'ont pas conduit à la substitution de fluor en position C-2 (Schéma 42) avec TBAF ou CsF.



SCHEMA 42

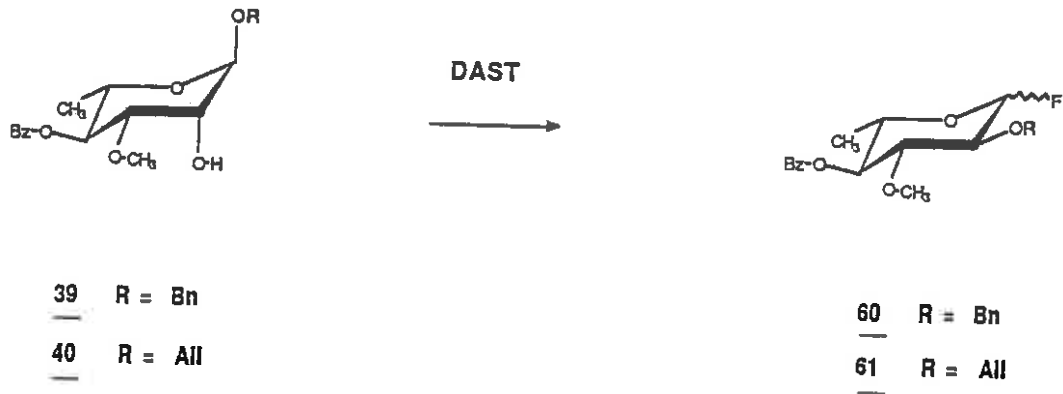
De même, l'action du DAST sur l'alcool (39) n'a pas conduit au dérivé fluoré en position C-2 (Schéma 43).

Après une heure de réaction à température ambiante le contrôle par CCM indique la disparition de l'alcool de départ et la formation d'un composé moins polaire. Après extraction normale de la réaction, on récupère d'une part le produit de départ, d'autre part un composé qui a pu être identifié comme l'ester sulfonique provenant de l'hydrolyse de l'ester intermédiaire du DAST (A) (Schéma 43).



SCHEMA 43

L'action du DAST sur les alcools de configuration α -manno (39) et (40) dans des conditions plus énergiques (reflux du toluène) a mené aux composés de transposition du groupement anomérique avec fluoration anomérique (60) et (61) (Schéma 44).

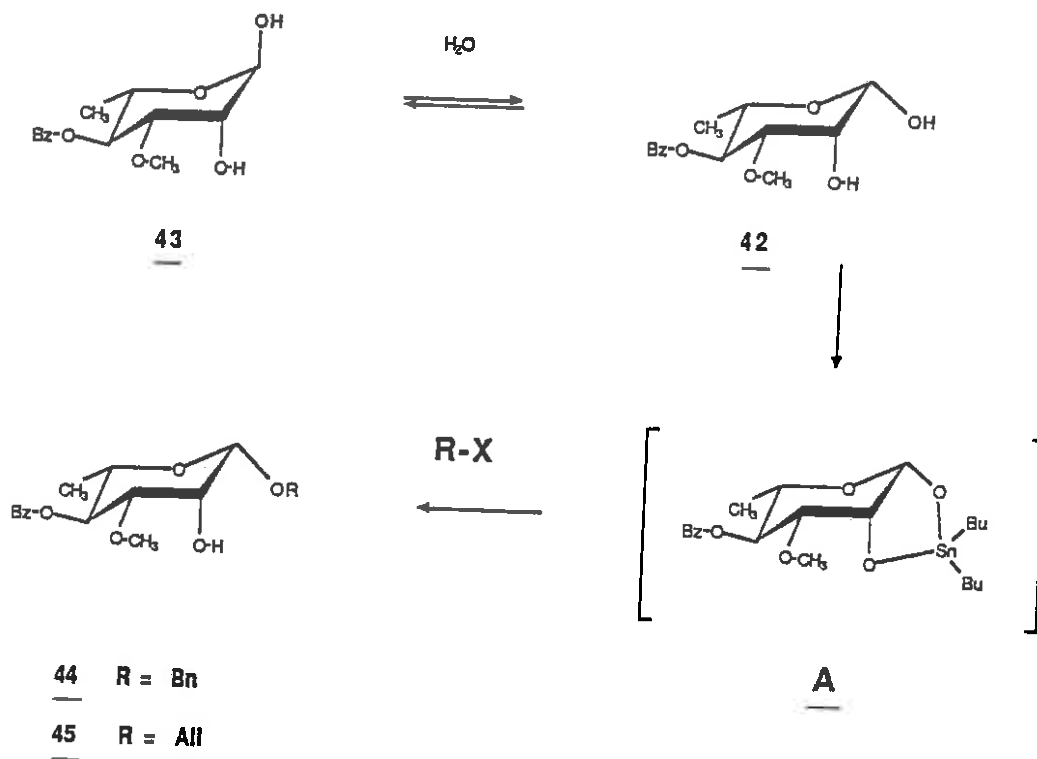


SCHEMA 44

Nous avons utilisé cette transposition pour l'obtention d'autres dérivés de l'oléandrosc et le détail du mécanisme de ces réactions est discuté au chapitre II.B.1.2.

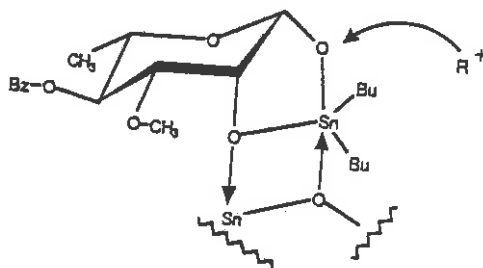
Nous avons dû, pour les raisons qui viennent d'être présentées, passer en série β -benzyle (resp. β -allyle) à l'aide d'une seconde activation dans un complexe de di-n-butylétain (Schéma 45).

Lors de la formation du complexe avec l'oxyde de di-n-butylétain (A, Schéma 45), l'hydroxyle anomérique est bloqué en configuration équatoriale (Cf. II.A.5.2).



SCHEMA 45

De la même manière que précédemment, c'est l'oxygène en configuration équatoriale qui sera activé et subira l'attaque de l'électrophile (Schéma 46).

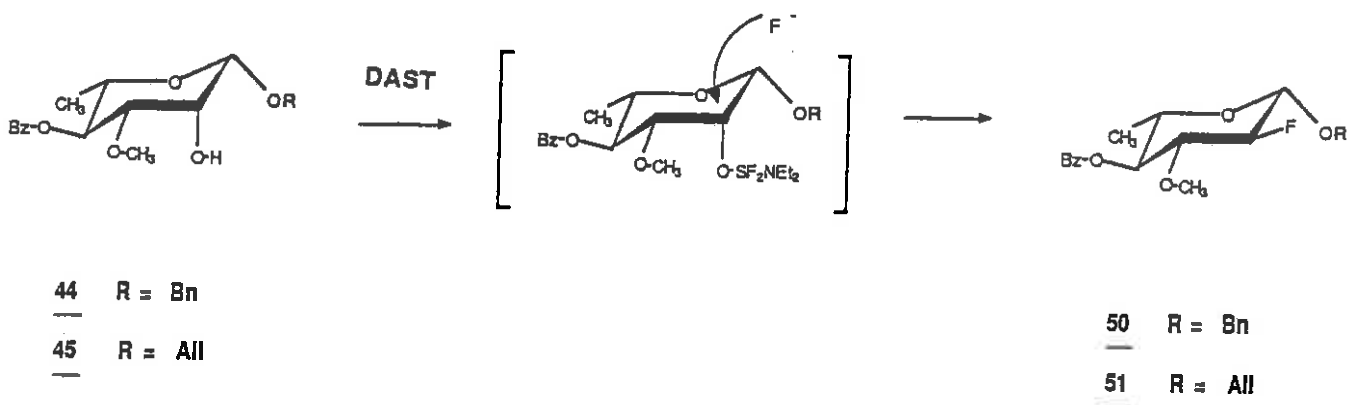


SCHEMA 46

La configuration du dérivé β -benzyle (resp. β -allyle) est de type " β -manno" (Figure 16) favorable à la substitution S_N2 en position C-2.

Il a été possible d'introduire le fluor dans cette position :
 - soit par déplacement d'un groupement trifluorométhane sulfonate par l'ion fluorure (CsF, TBAF) (Schéma 38) ;

- soit par réaction directe du DAST (Schéma 47).

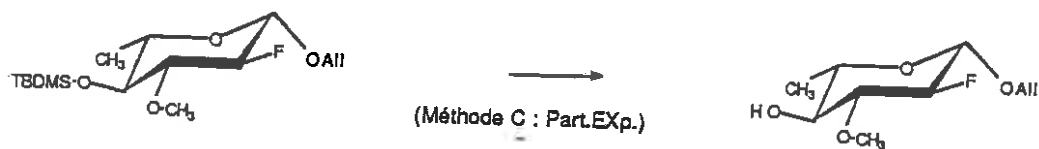


SCHEMA 47

Les figures 21 et 22 présentent les spectres en RMN ^1H et ^{13}C du produit fluoré (50).

Il est à noter que la déallylation (méthode C) du composé (56) n'a pas été possible dans ces conditions et que des conditions plus énergiques (à reflux du mélange) ont conduit à la coupure du groupe silyle) (Schéma 48).

L'action du DAST sur le sucre (57), à -78°C , a conduit, en 20 mn, au mélange anomérique des fluorures de glycoside (29) et (30) dans un rapport $\alpha/\beta = 3/7$ (Schéma 39) (Cf. II.A.3.2). (RMN ^{13}C , Figure 23, p. 100).



SCHEMA 48

Spectre de RMN ^1H à 400 MHz du composé 50

(CDCl_3)

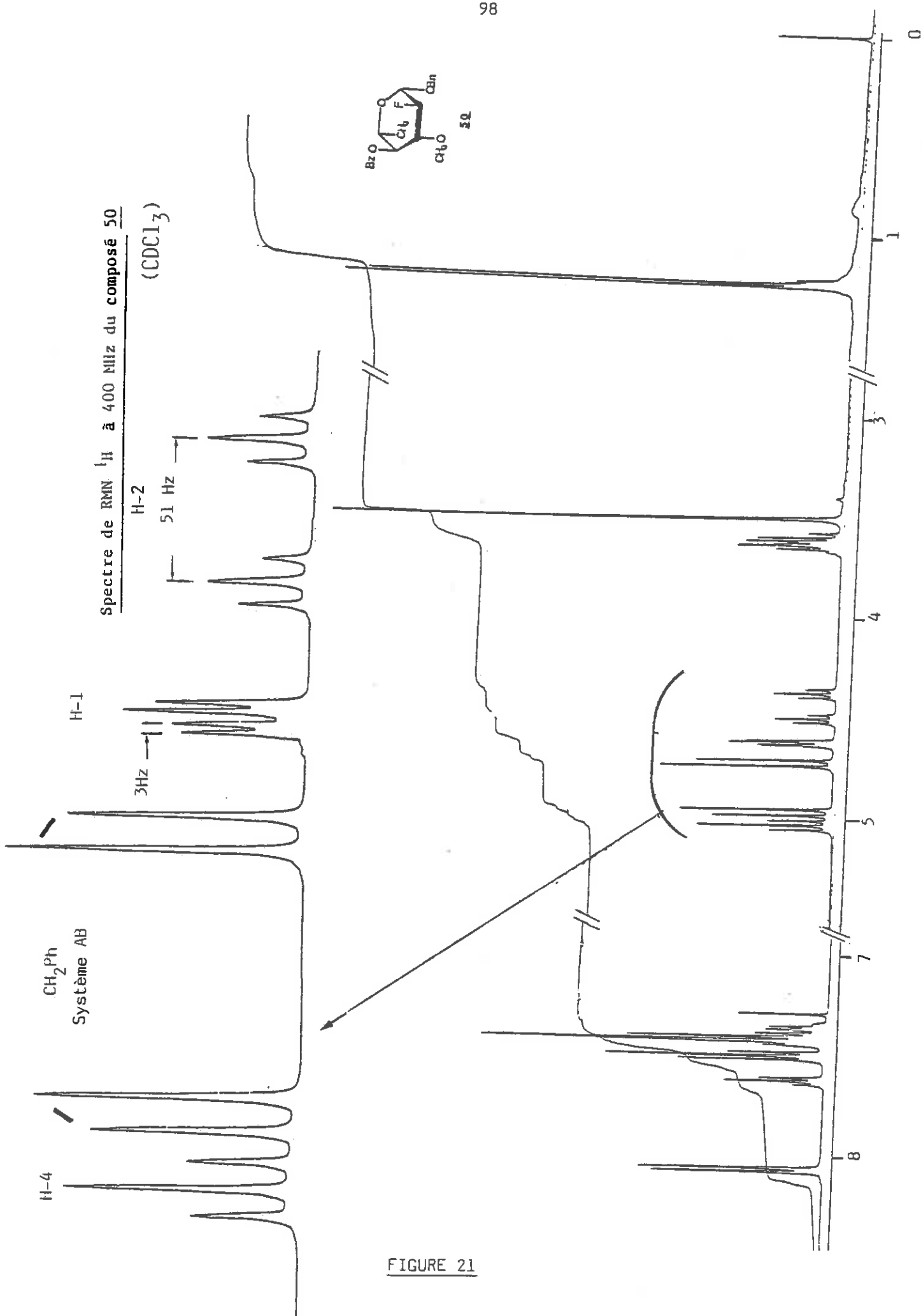


FIGURE 21

SPECTRE DE RMN ^{13}C DU COMPOSE FLUORE 50

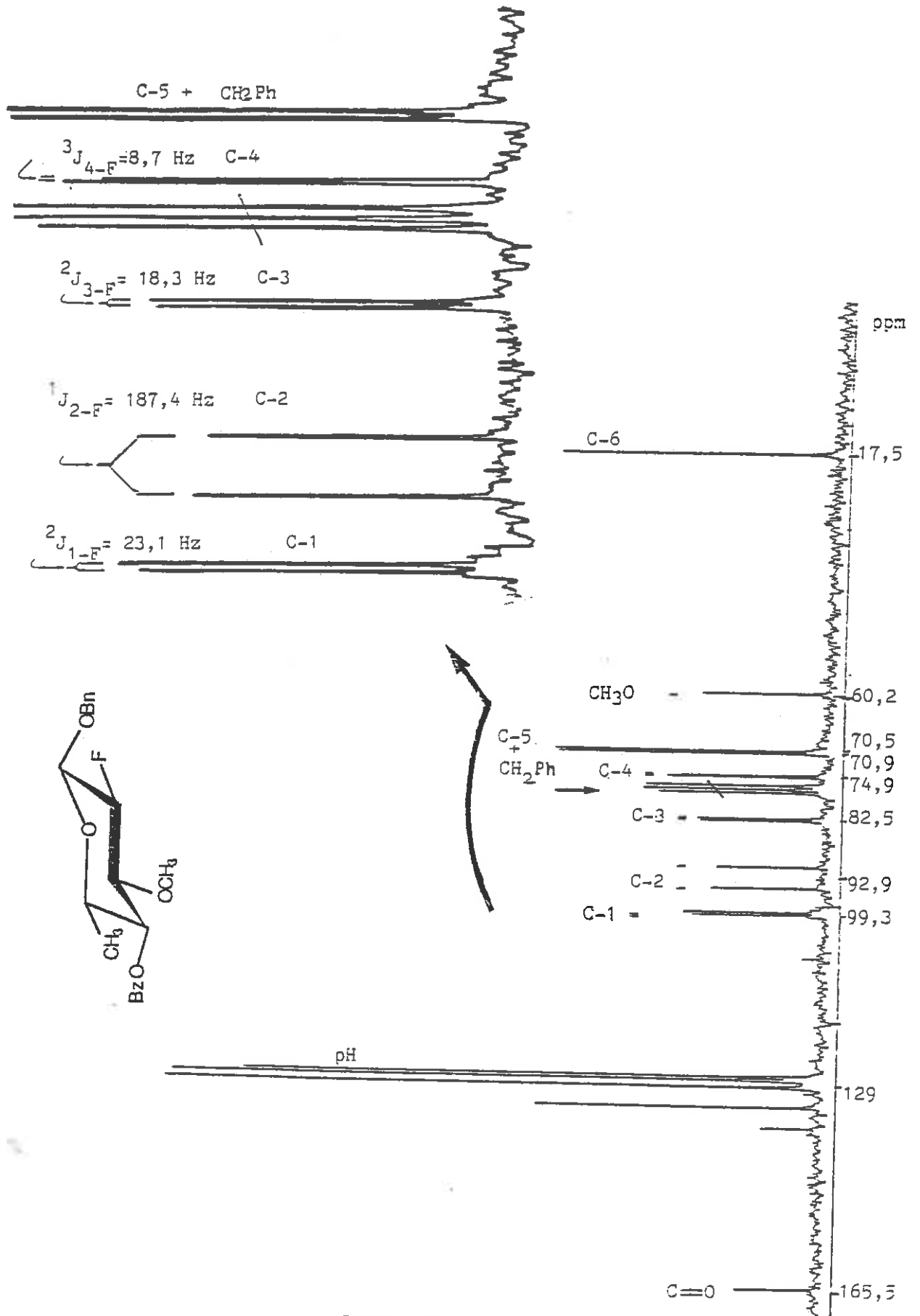
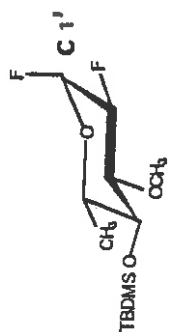
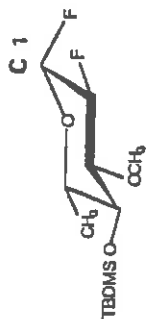


FIGURE 22



29



30

Spectre de RfIN ¹³C du mélange 29 + 30

(C₆D₆)

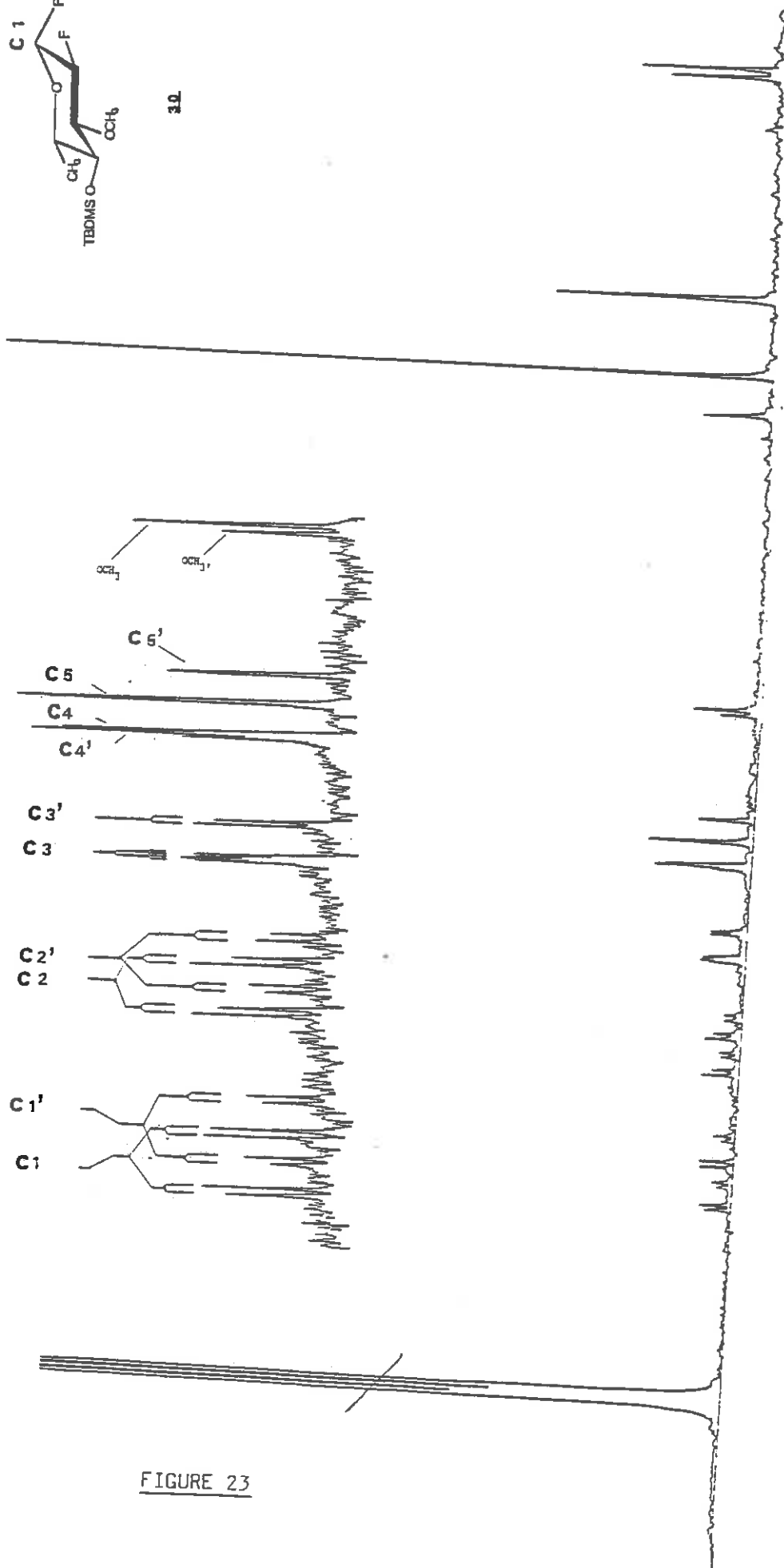


FIGURE 23

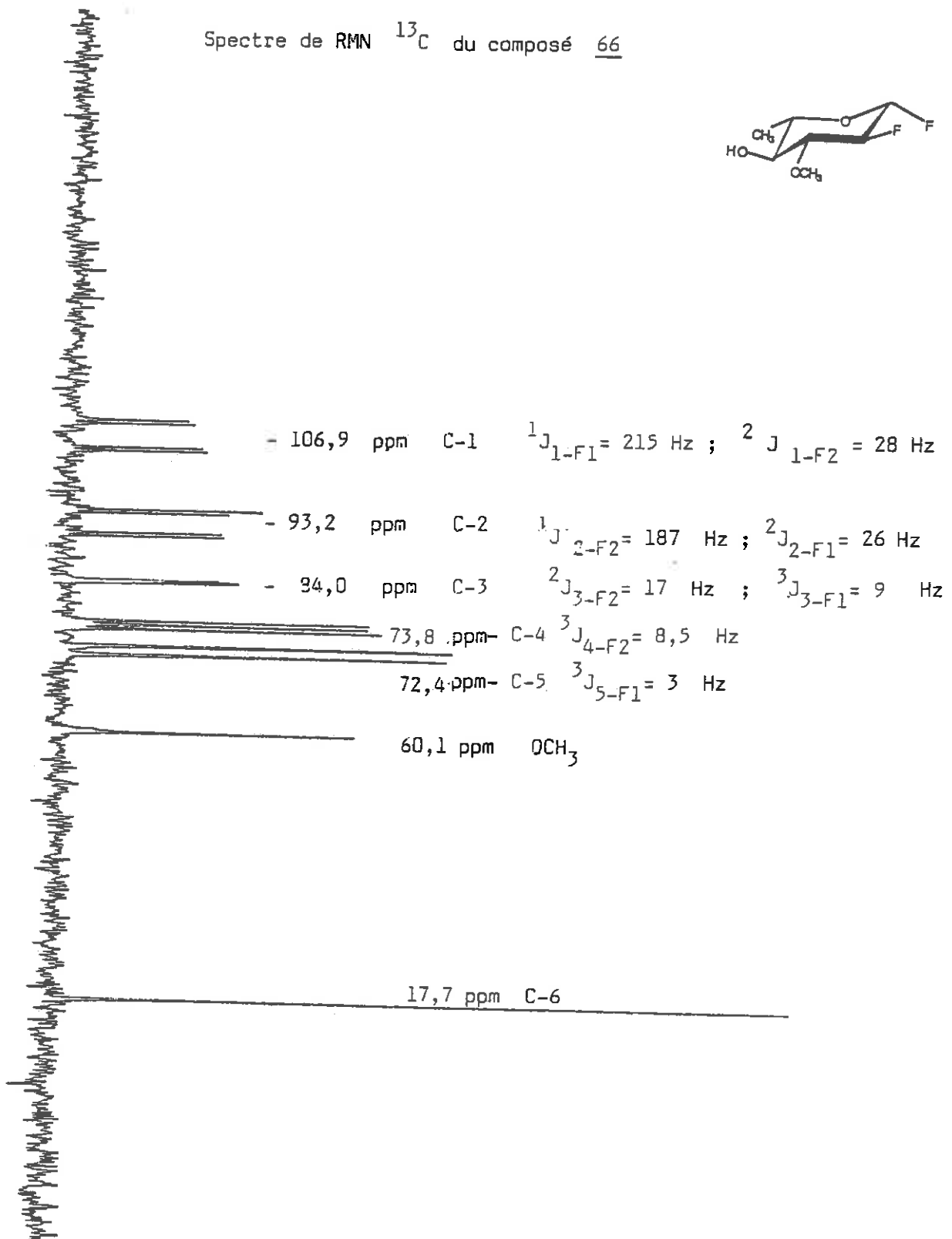
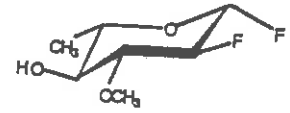
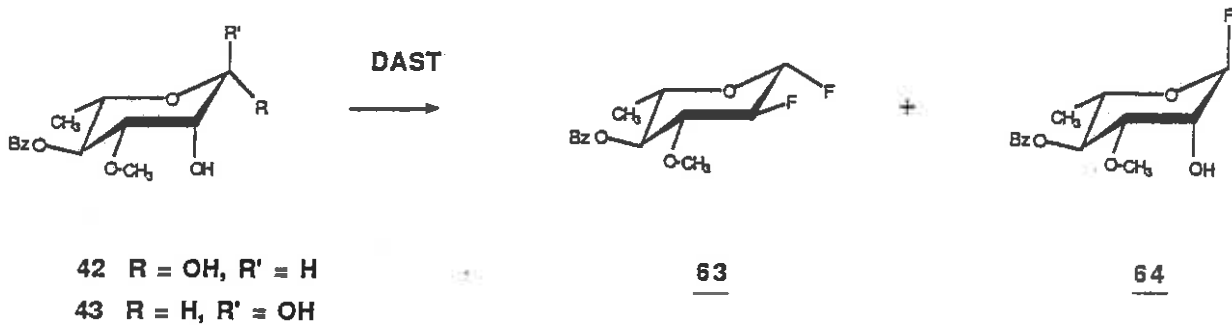
Spectre de RMN ^{13}C du composé 66

FIGURE 24

II.A.4.3. Utilisation du fluor anomérique comme groupe protecteur

1. Introduction directe de 2 atomes de fluor pour la synthèse du fluorure de 0-ter-butyldiméthylsilyl-4 didésoxy-2,6 fluoro-2 β -L-glucopyrannosyle



SCHEMA 49

L'action du DAST sur le diol (42) + (43) a conduit à deux composés (63) et (64) dans le rapport 6/4 (Schéma 49).

Le mécanisme postulé est le suivant (Schéma 50) :

- 1) formation des intermédiaires (A) et (B) ;
- 2) introduction du fluor anomérique à -78°C (méthode H et II.A.3.2) pour obtenir (C) et (D).

On se retrouve alors dans les deux cas (II.A.2.2) :

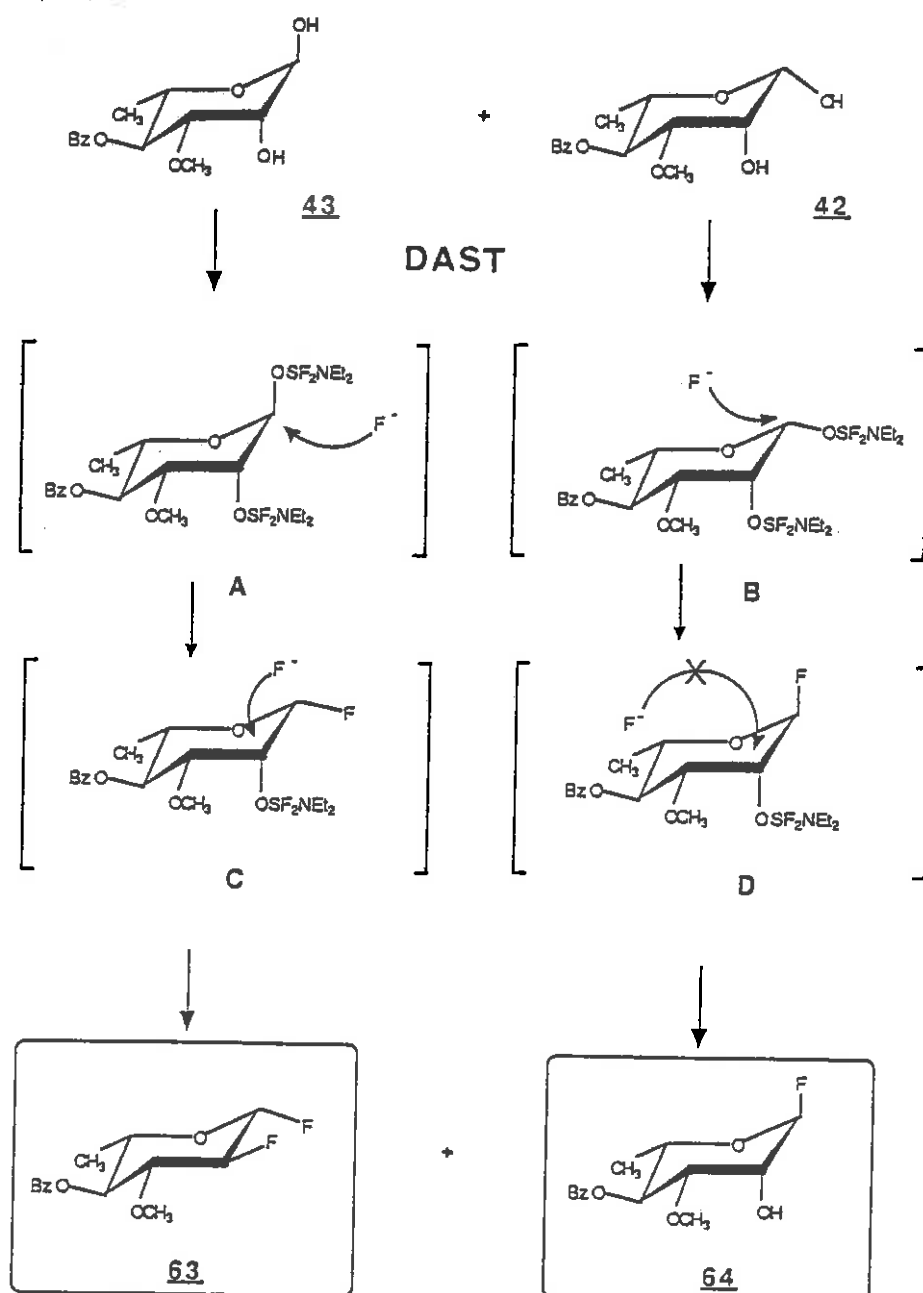
- (D) "type α -manno" interdisant la réaction de $\text{S}_{\text{N}}2$,
- (C) "type β -manno" très favorable à la réaction de $\text{S}_{\text{N}}2$.

Après hydrolyse de l'intermédiaire (D) on obtient l'alcool (64).

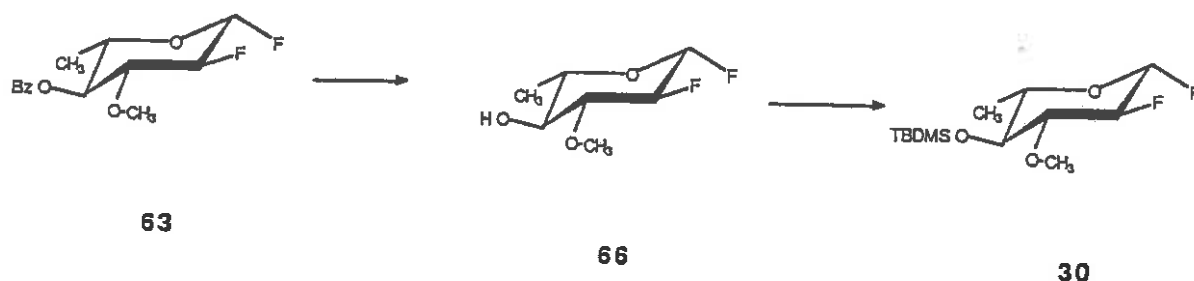
L'introduction des deux atomes de fluor sur le composé (63) nous a permis d'envisager un accès plus simple au composé (30) par une voie originale en gardant le fluor anomérique jusqu'à la glycosylation finale.

Il a en effet été possible de réaliser :

- d'une part la débenzoylation quantitative dans un milieu méthanolate de sodium/méthanol (Figure 24) (Schéma 51) ;
- d'autre part la silylation de l'alcool libéré. On peut noter qu'il s'agit là d'un des premiers exemples de réaction utilisant un halogène anomérique, non plus seulement comme groupe activant mais aussi comme groupe protecteur (Cf. Annexe I : réactions compatibles avec le fluor anomérique).



SCHEMA 50



SCHEMA 51

II.A.5. Glycosylation des fluorures de 0-ter-butyldiméthylsilyl-4 didésoxy-2,6 fluoro-2 O-méthyl-3 L-gluco-pyranosyle (29) et (30)

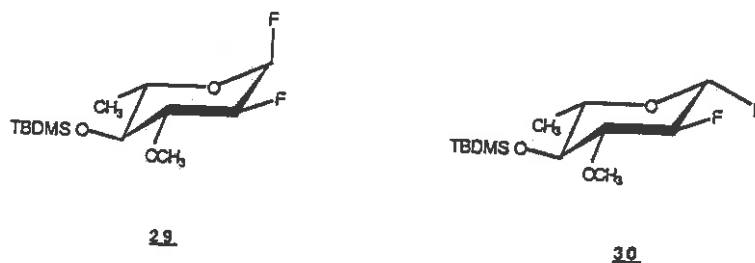


FIGURE 25

II.A.5.1. La liaison glycosidique - Structure - Propriétés chimiques - Formation

La liaison glycosidique est l'élément structural quasi universel autour duquel gravite la chimie des sucres. Son importance biologique est de tout premier ordre et sa présence est universelle dans la nature.

La liaison glycosidique est un exemple de fonction acétal. Elle en possède fondamentalement les mêmes propriétés. Néanmoins, toute une série de caractéristiques structurales confèrent à la

liaison glycosidique une particularité chimique inimitable qui permet de distinguer cette unité structurale comme une classe chimique séparée (110,111).

Le problème de la synthèse de glycosides a un caractère complexe qui ne peut être limité aux réactions conduisant à la formation de la liaison glycosidique (112) (par exemple la synthèse de polysaccharides ne peut se résumer à une série de réactions de glycosylations en chaîne).

La synthèse de glycosides implique toute une série de problèmes particuliers qui nécessitent souvent des conditions contradictoires.

Le choix d'une méthode de glycosidation détermine au cours d'une synthèse les conditions de la plupart des réactions précédant et suivant le couplage glycosidique ainsi que le choix des groupements protecteurs qui vont souvent en influencer le cours.

Au cours des synthèses utilisant la chiralité des carbohydrates, la première étape consiste souvent à bloquer la position anomérique libre dans une liaison glycosidique par un groupement protecteur adéquat qui pourra être enlevé en cours ou en fin de synthèse. La liaison glycosidique formée introduit alors un nouveau centre de chiralité en position C-1 du sucre qui influencera parfois radicalement le cours des réactions suivantes (Cf. II.A.2.2).

II.A.5.2. Principe des différentes méthodes de formation de la liaison glycosidique

Bien qu'étant l'une des plus vieilles réactions connues en chimie des hydrates de carbone, la formation de la liaison glycosidique reste un sujet d'actualité autour duquel de très nombreux travaux (113,114,115) sont réalisés.

Le nombre des méthodes nouvelles apparaissant dans la littérature indique que l'on maîtrise encore mal tous les aspects mécanistiques et structuraux impliqués par cette réaction. Le

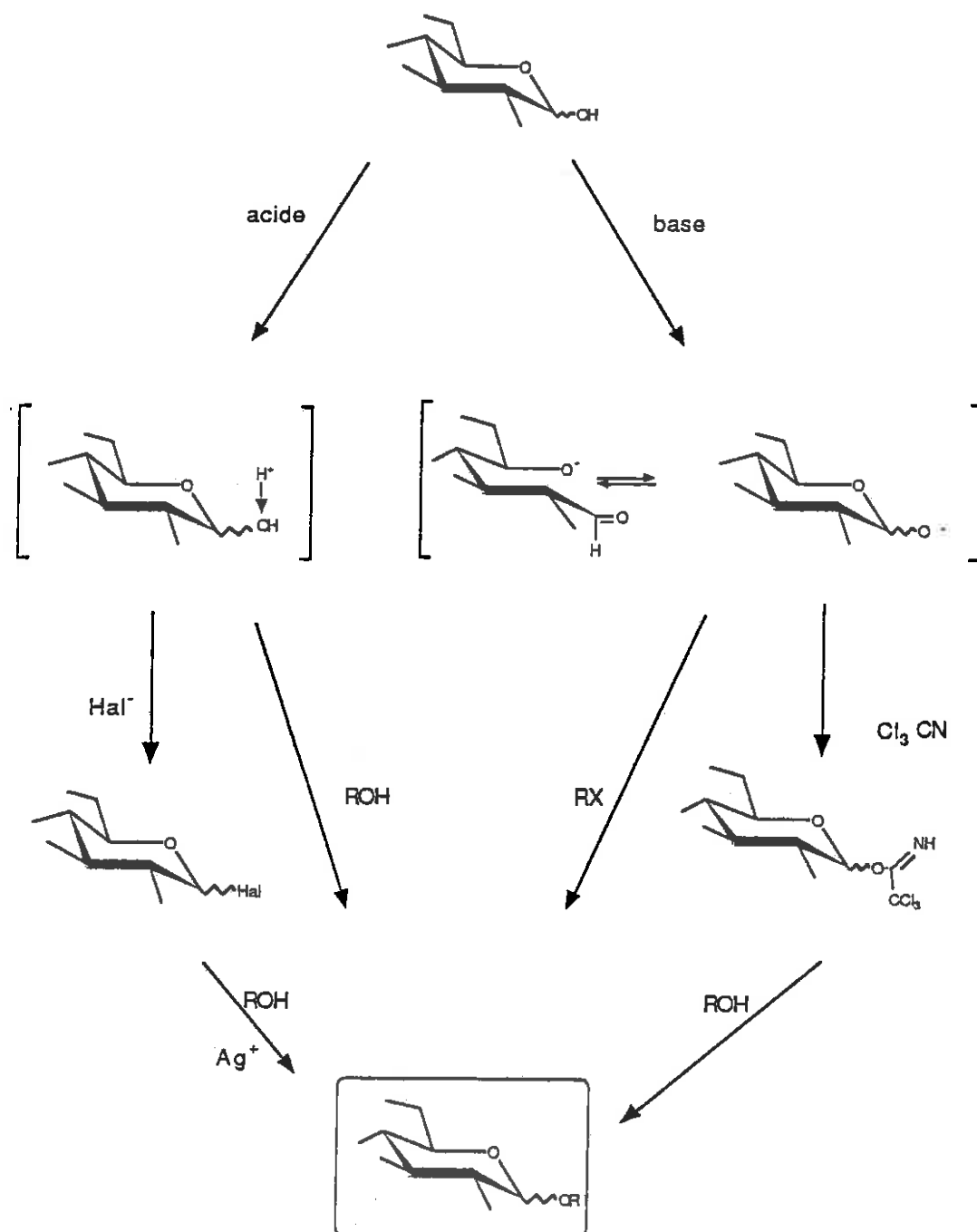
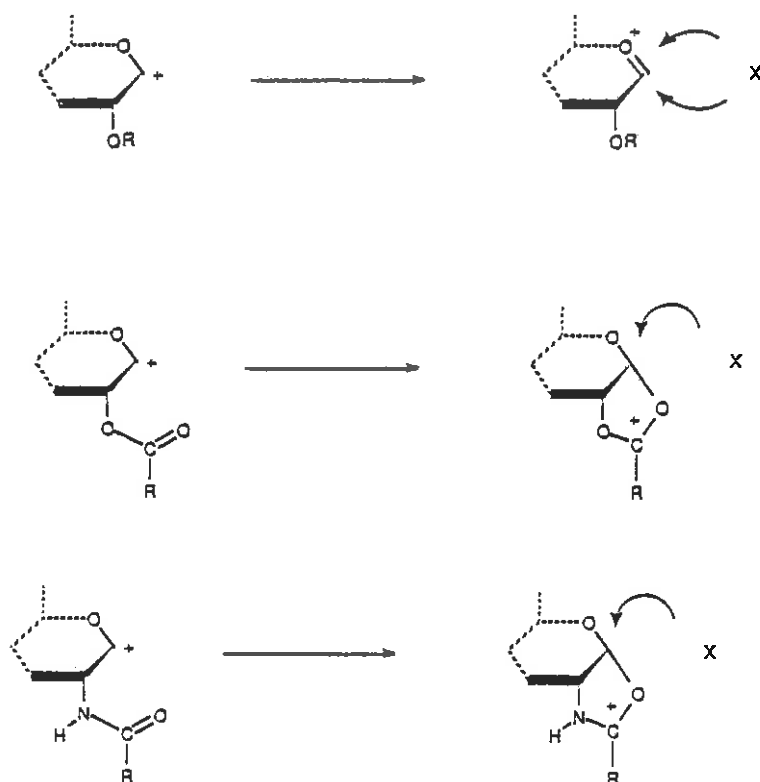


TABLEAU XI

nombre des paramètres en jeu* fait de chaque cas un cas particulier.

On peut résumer comme dans le tableau XI les différents principes de formation de la liaison glycosidique (115) :

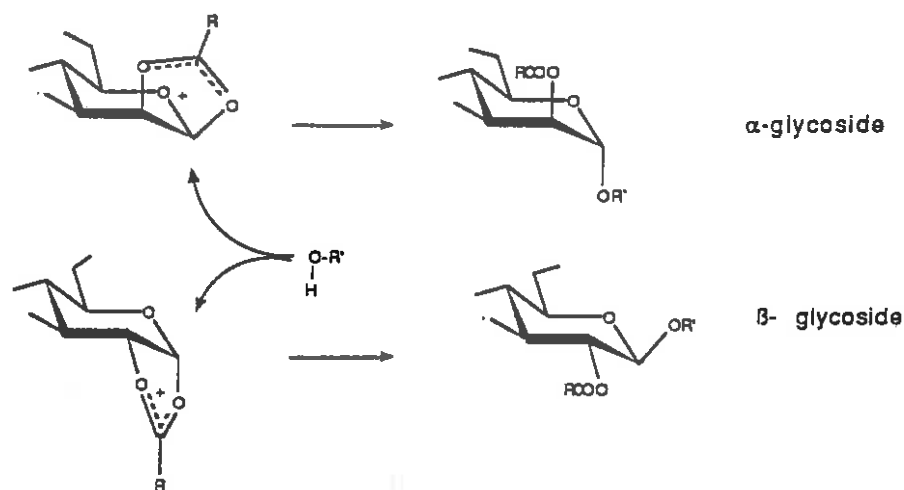
1) Activation acide : dans ce type de réaction, on passe par un intermédiaire carbocation anomérique stabilisé aussitôt en oxonium (A) ou mieux dans un complexe carboxonium (ou acétimidoxonium) si le groupement en position C-2 est ester ou acétamide (Schéma 52).



SCHEMA 52

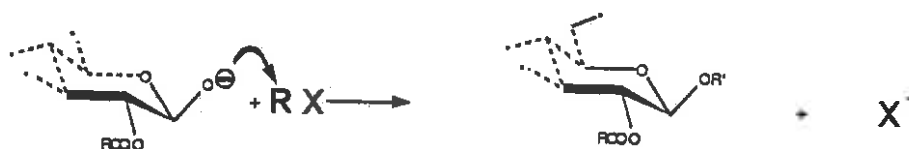
Dans le cas où le cation est stabilisé par un groupement participant, l'attaque du nucléophile sera dirigée (Schéma 53) et conduira uniquement à des glycosides 1,2 trans.

* effets électroniques, interaction dipôle-dipôle, stabilisation des intermédiaires, encombrement stérique, participation des fonctions voisines, influence du solvant, catalyseurs, etc...).



SCHEMA 53

2) Activation basique : dans ce type de réaction, c'est l'oxygène anomérique qui sera le nucléophile (Schéma 54).



SCHEMA 54

Ce type de glycosylation est apparenté aux réactions des alcoolates.

II.A.5.3. Utilisation du couplage glycosidique dans la synthèse des dérivés d'oléandrose

Au cours de la synthèse des dérivés d'oléandrose pour la synthèse des avermectines modifiées, nous avons utilisé au cours d'un même schéma réactionnel plusieurs types de réactions de glycosylation fondamentalement différentes et dans des buts bien différents (Schéma 38, p. 88). La première étape (i) (116, 117) est guidée par l'effet anomérique (Figure 26).

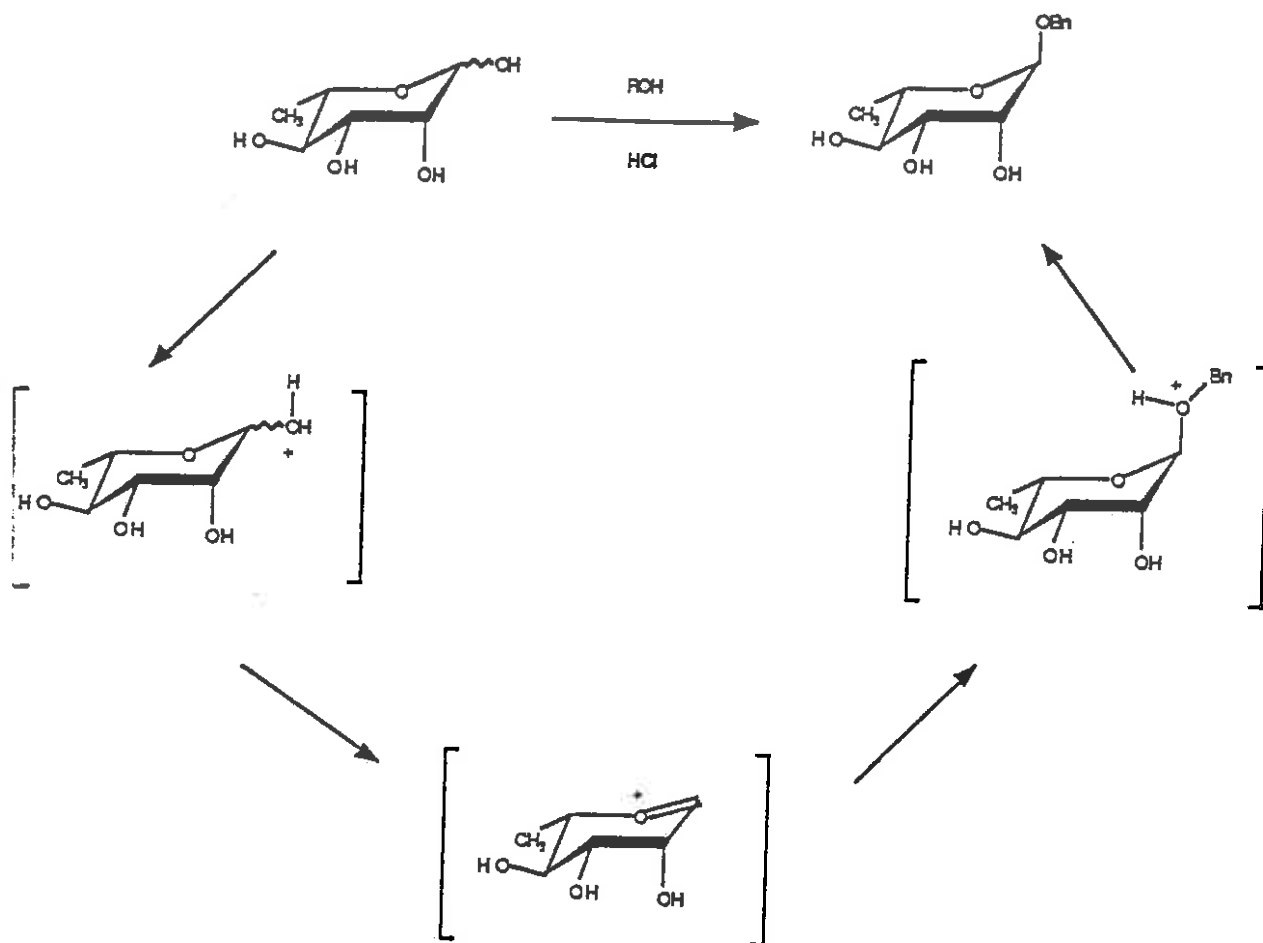


FIGURE 26

Les glycosylations fournissant les dérivés (44) et (45) ont été réalisées dans le seul but de permettre l'introduction d'un groupement nucléophile en position C-2 par une réaction de S_N2 (Cf. II.A.2). (SCHEMA 45)

Dans ce type de glycosylation par activation de la fonction hydroxyle anomérique équatoriale dans un complexe di-butylétain c'est l'oxygène anomérique qui subit l'attaque de l'électrophile comme dans le cas de l'activation basique (Cf. Tableau XI).

Toute cette série de formation, ouverture et reformation de liaisons glycosidiques alourdissant considérablement le déroulement des synthèses, nous avons tenté de nous en affranchir par la deuxième voie d'approche du composé (30) (Figure 25, p. 104).

L'introduction du fluor anomérique est faite dans le but de coupler les dérivés d'oléandroses modifiées au monosaccharide de l'avermectine-8₁a protégé (11) (Cf. II.A.3.2).

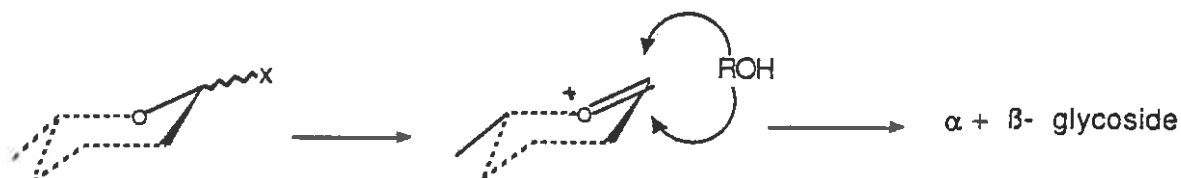
Dans cette seconde voie d'approche, l'introduction du fluor est effectuée avec un bon rendement en deux étapes avant le couplage glycosidique final. On évite ainsi quatre étapes délicates nécessitant des purifications intermédiaires fastidieuses.

Nous avons pu répéter ce principe de synthèse (100) - introduction du fluor en position anomérique qui fera fonction de groupement protecteur jusqu'à la glycosylation finale dans le cas du dérivé α -fluoro-2 oléandrose (II.B.2). Les possibilités et les limitations des réactions compatibles avec ce principe sont présentées en annexe I.

II.A.5.4. Nouvelle méthode de glycosylation à l'aide de fluorures de glycosyles. Stéréospécificité du couplage glycosidique

L'un des problèmes les plus importants dans la synthèse des glycosides est le contrôle de la stéréosélectivité du couplage (113).

En l'absence de groupe participant en position C-2 (Cf. II.A.5.2), le couplage glycosidique de type Königs-Knorr fournit le mélange d' α - et de β -glycosyles. Le départ du groupement (X) (Schéma 55) activant, la position anomérique fournit l'oxonium intermédiaire (A) qui subira l'attaque du nucléophile R-OH.



SCHEMA 55

La stéréochimie de l'attaque du nucléophile sera alors influencée à la fois par l'encombrement stérique, les effets électroniques et l'influence de l'environnement : solvant, espèces ioniques, etc...

Ces influences sont souvent contradictoires et il faut savoir faire jouer plusieurs facteurs pour obtenir une bonne stéréospécificité de l'attaque de l'aglycone.

Dans la synthèse des polysaccharides un très grand nombre de combinaisons : groupe activateur/réactif/solvant/température a été étudié (118,119).

Outre des systèmes "exotiques" comme le groupement thiobenzothiazolyle anomérique en présence de triflate cuivrique (120), ce sont généralement des halogénures de glycosyle en présence de sels d'argent ou de mercure qui sont utilisés le plus souvent (114,115).

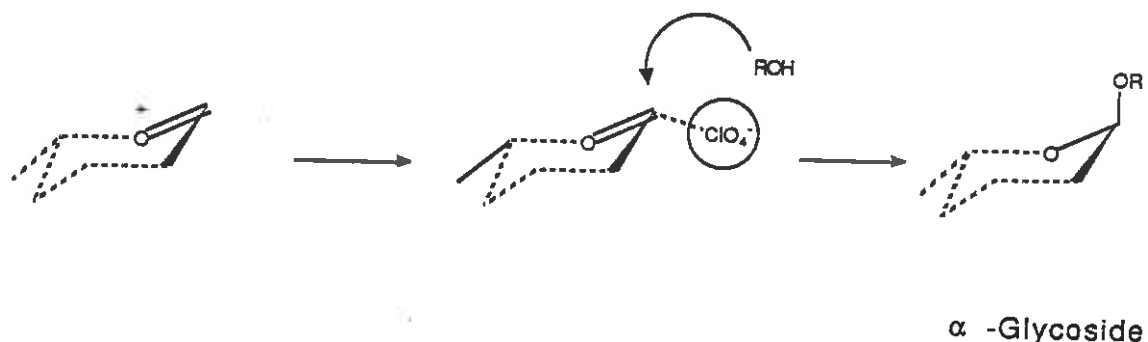
MUKAIYAMA et coll. (64) ont découvert qu'il était possible d'obtenir à la fois une très bonne stéréospécificité de α -glycosylation et un bon rendement de réaction en combinant les facteurs suivants :

- d'une part l'utilisation d'un halogénure peu labile, comme le fluor, dans la fonction de groupe partant,
- d'autre part l'utilisation d'un mélange équimolaire de SnCl_2 et AgClO_4 dans l'éther.

La réaction s'effectue en 24 h en présence de tamis moléculaire 4 Å activé à l'abri de la lumière et à -15°C sous atmosphère inerte.

Les couplages réalisés par cette méthode fournissent des glycosyles avec une bonne spécificité ($\alpha/\beta > 8/2$) pour des rendements allant de 75 à 90%.

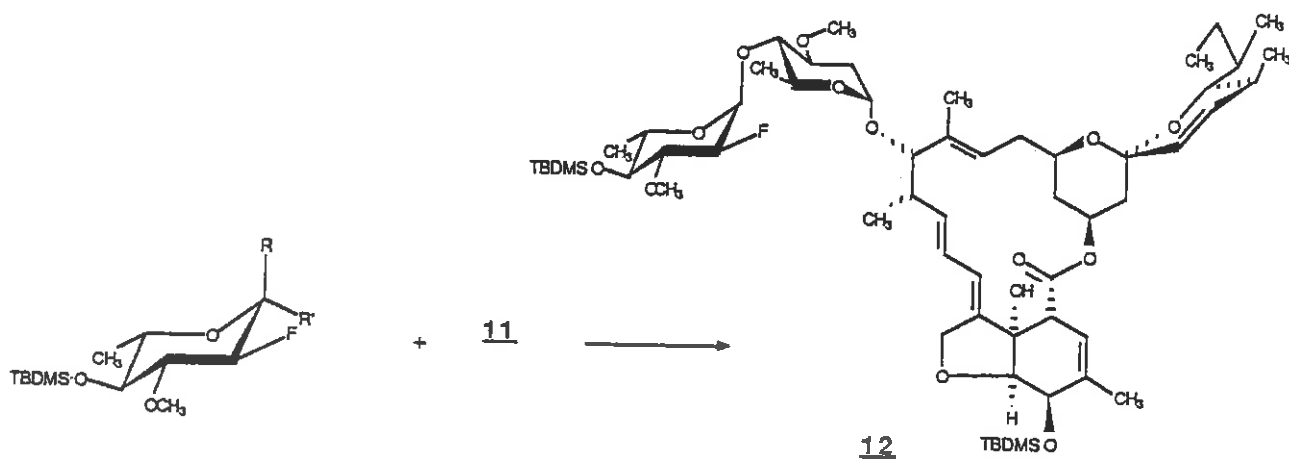
Le mécanisme postulé passe par la stabilisation de l'intermédiaire oxonium par l'ion perchlorate très encombrant qui se place en position équatoriale. L'attaque du nucléophile (Schéma 56) est alors dirigée en position axiale.



SCHEMA 56

II.A.5.5. Couplage du fluorure de 0-ter-butyldiméthylsilyl-4 didésoxy-2,6 fluoro-2 O-méthyl-3 L-glucopyrannosyle avec le monosaccharide de l'avermectine-B₁ a monosilylée

Nous avons réalisé le couplage de l'avermectine monosaccharide monosilylée (11), aussi bien avec le mélange anomérique de fluorure de β -fluoro-2 L-oléandrosyle (29) + (30) qu'avec l'anomère fluorure de β -fluoro-2 β -L-oléandrosyle pur (30) sans noter de différence dans la réactivité ou le rendement ; nous obtenons uniquement l' α -glycoside (12) (Schéma 57).



29 R= F, R' = H

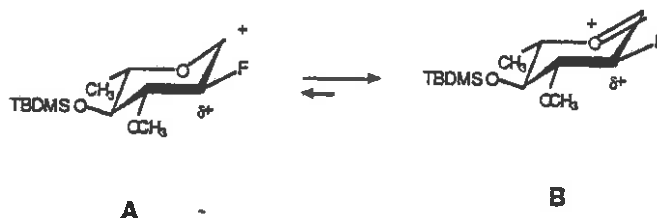
30 R= H, R' = F

SCHEMA 57

Ce couplage a pu être réalisé selon la méthode de MUKAIYAMA (64) décrite plus haut mais en y apportant une modification sensible de la température. La réaction est effectuée à 0°C en 15 h.

En effet, à -15°C, la réaction de couplage du 2-fluoro-sucrose est beaucoup trop lente et les réactions secondaires (dégradation) deviennent prépondérantes au bout de plusieurs jours.

On peut expliquer cette différence de réactivité par une augmentation de l'énergie de l'intermédiaire de réaction (Schéma 58). La présence de l'atome de fluor en position C-2 renforce la stabilité du groupement anomérique comme il a été vu au chapitre I.F.1. Cet atome, extrêmement électrophile, crée une charge positive partielle sur le carbone C-2. La formation du carbocation en position C-1 (A) puis de l'oxonium (B) devient alors plus difficile (Schéma 58).



SCHEMA 58

Malgré le faible rendement de cette réaction (20%) il est assez surprenant de noter que, dans ce cas, la spécificité de la réaction a été totale.

Contrairement au couplage du second isomère (Cf. II.B.3) portant un fluor axial en position C-2, la formation du β -glycosyle n'a pas été observée.

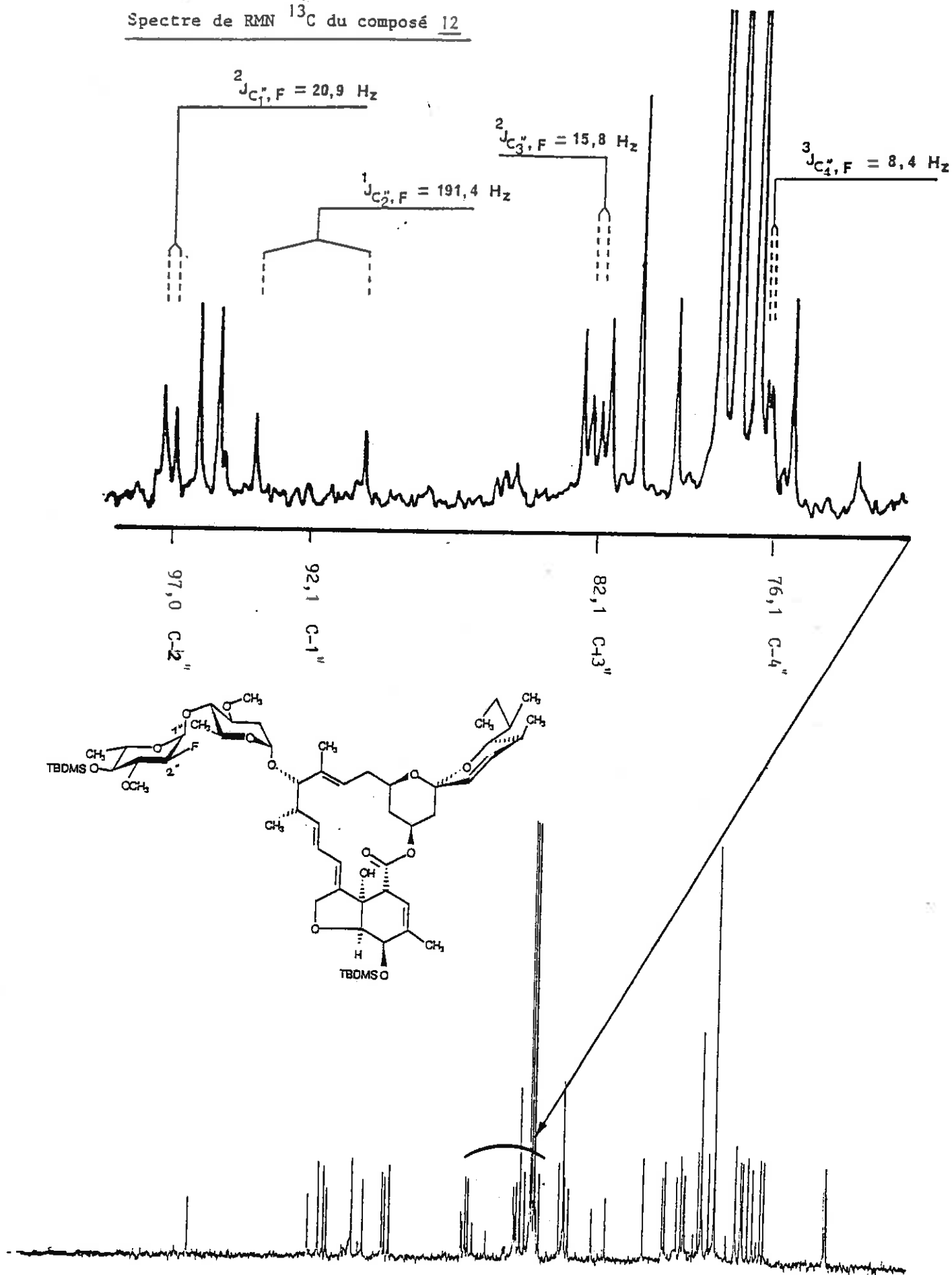
Spectre de RMN ^{13}C du composé 12

FIGURE 27

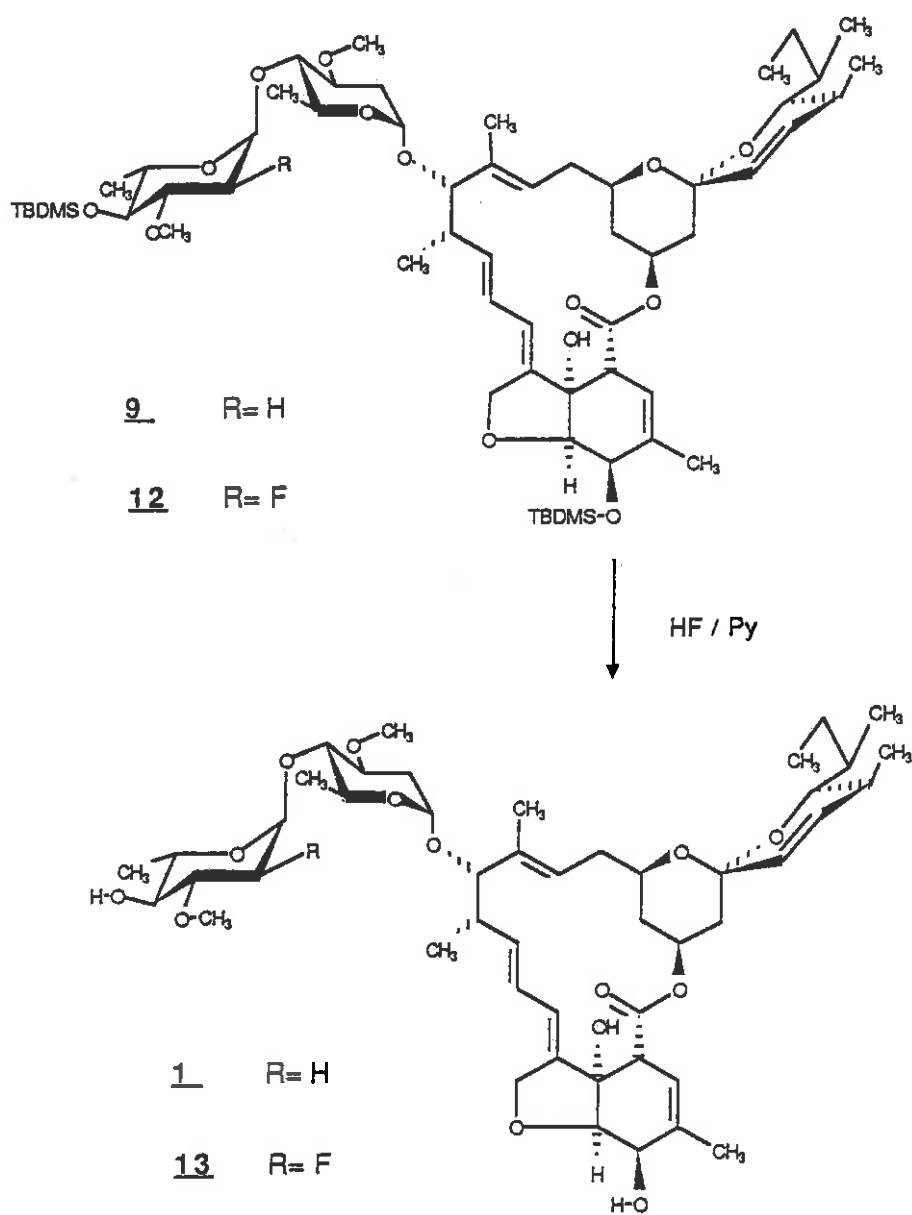
Les preuves de structure du composé de couplage sont apportées par la spectrométrie de masse (pic moléculaire, fragment disaccharide), la RMN du proton (dédoublément des pics : O-Me, TBDMS) et la RMN du carbone 13 (dédoublément caractéristique des carbones à proximité de l'atome de fluor (Figure 27)). L'étude détaillée des déterminations de structure des avermectines est présentée au chapitre IV.

II.A.5.6. Désilylation du composé de couplage - Obtention de l'analogue β -fluoro-2 de l'avermectine-B_{1a}

L'avermectine-B_{1a} disilylée (9) ainsi que notre dérivé fluoré (12) se sont révélés très fragiles en présence de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) anhydre dans le THF (120a).

De nombreux essais de coupure des groupes silyles nous ont indiqué que l'action du TBAF dans le THF conduisait de façon prépondérante à de nombreux produits de dégradation et cette méthode n'a pas permis de récupérer plus de 5% de composé déprotégé.

Par contre, l'utilisation d'une solution d'acide fluorhydrique dans la pyridine nous a permis d'enlever les groupements silyles avec un très bon rendement, sans trace de produits de décomposition, ce qui nous a conduits à l'analogue désiré (13) (Schéma 60) dont les propriétés biologiques (Cf. IV.8) se sont révélées légèrement supérieures à celles de l'avermectine-B_{1a}.

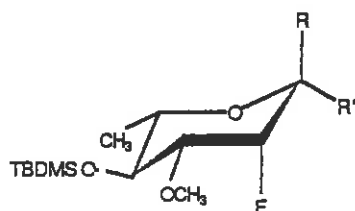


SCHEMA 60

II.B. SYNTHESE DU DERIVE α -FLUORO-2 OLEANDROSE

II.B.1. Accès au dérivé α -fluoro-2 oléandrose par la réduction du composé carbonylé en position C-2

Nous avons synthétisé le second dérivé fluoré de l'oléandrose (71), (72) (portant un atome de fluor axial en position C-2) (Figure 28) à partir de dérivés du rhamnose déjà élaborés.



$R, R' = H, F$

FIGURE 28

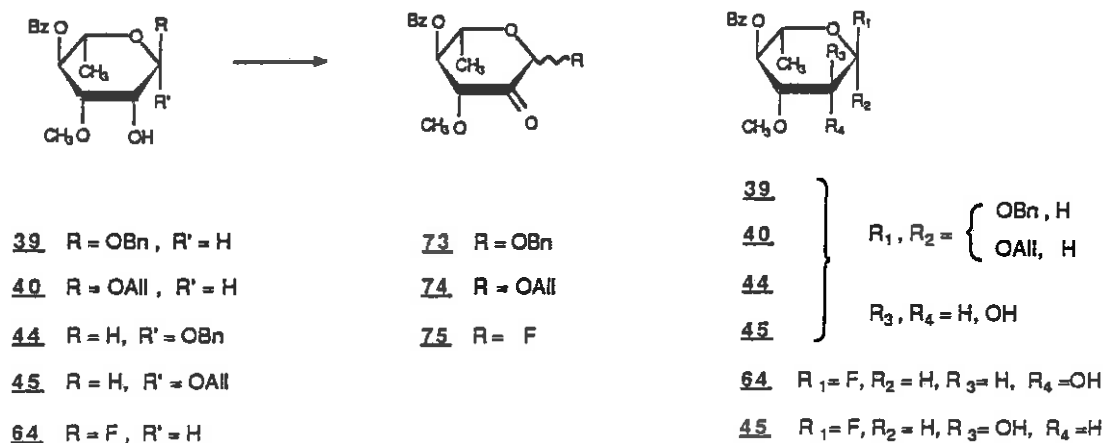
L'introduction de fluor en position C-2 est réalisée comme précédemment avec inversion de configuration (Schéma 61).



$R, R' = H, F$

SCHEMA 61

L'isomérisation de la fonction hydroxyle en position C-2 des dérivés du rhamnose a été effectuée par la réduction du composé carbonylé intermédiaire (Schéma 62).



SCHEMA 62

La réduction spécifique de la fonction carbonyle en présence d'une fonction ester benzoïque est rendue possible par l'utilisation du borohydrure de zinc $Zn(BH_4)_2$ (121) (méthode M).

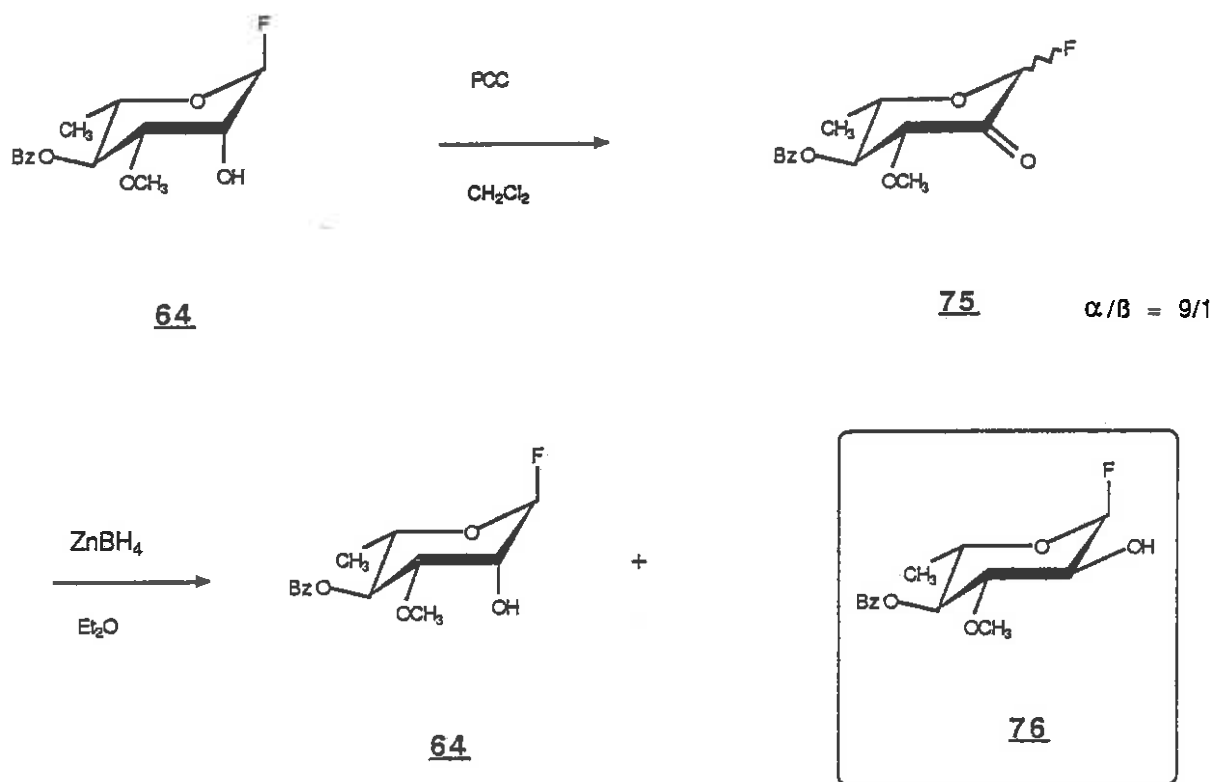
L'oxydation des composés (39), (40), (44) et (45) (Schéma 62) (méthode E) provoque une isomérisation importante au niveau du carbone anomérique.

Lorsque l'alcool de départ porte le substituant anomérique axial (39) (40), l'anomérisation est faible : $\alpha/\beta = 8/2$. Le rendement aussi est assez faible ($\approx 60\%$).

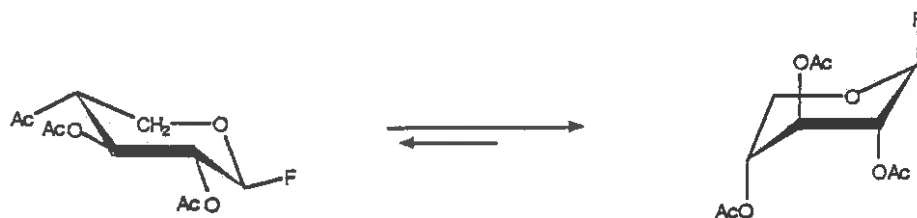
Lorsque l'alcool de départ porte le substituant anomérique équatorial le rendement est meilleur (80%) mais l'anomérisation est beaucoup plus importante : $\alpha/\beta = 4/6$.

Par contre, l'oxydation dans les mêmes conditions du fluorure (64) portant le fluor anomérique axial a conduit au composé carbonylé (75) avec un bon rendement (85%).

L'anomérisation dans ce cas a été plus faible que pour les deux autres dérivés portant le substituant anomérique axial : $\alpha/\beta < 1/9$ (Schéma 63). On peut imputer ce résultat à l'effet anomère qui, avec le fluor, est extrêmement important.



SCHEMA 63



SCHEMA 63a

FOSTER et WESTWOOD (130) rapportent que dans le cas du fluorure de tri-O-acétyl-2,3,4 α -D-xylopyrannosyle l'importance de l'effet anomère est telle que le principal constituant de l'équilibre conformationnel est la forme 1C_4 portant tous les substituants axiaux (A) (Schéma 63a).

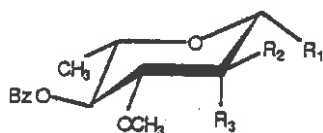
Le composé carbonylé (75) a ensuite été réduit au borohydrure de zinc pour fournir, en 3 h, le mélange des alcools (64) et (76) dans un rapport 55/45, avec un rendement global de 70% (Schéma 63).

Ces deux résultats sont remarquables car ils constituent, à notre connaissance, les premiers exemples d'oxydation et de réduction en présence de fluor anomérique (Cf Annexe I).

Le composé (64) récupéré peut être réutilisé.

Le composé (70) (Figure 29) correspondant à la réduction de l'anomère minoritaire β de la cétone (75) n'a pas pu être isolé.

Par contre, en augmentant le temps de réaction, on a pu isoler les composés (77) et (78) (Figure 29) correspondant à la réduction du fluor anomérique.



70 $R_1 = F; R_2, R_3 = H, OH$

77 $R_1, R_2 = H; R_3 = OH$

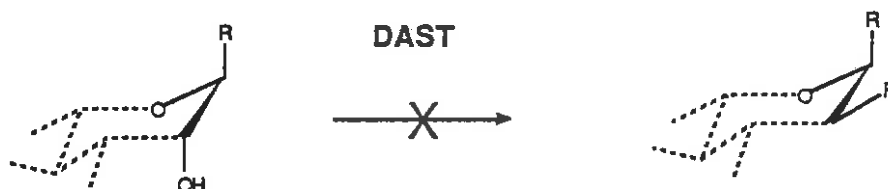
78 $R_1, R_3 = H; R_2 = OH$

FIGURE 29

II.B.2. Accès au dérivé α -fluoro-2 oléandrose par la réaction de transposition 1 \rightarrow 2 du groupement anomérique

II.B.2.1. Découverte de la réaction de transposition 1 \rightarrow 2 du groupement anomérique d'un sucre de configuration " α -manno" avec introduction de fluor anomérique sous l'action du DAST

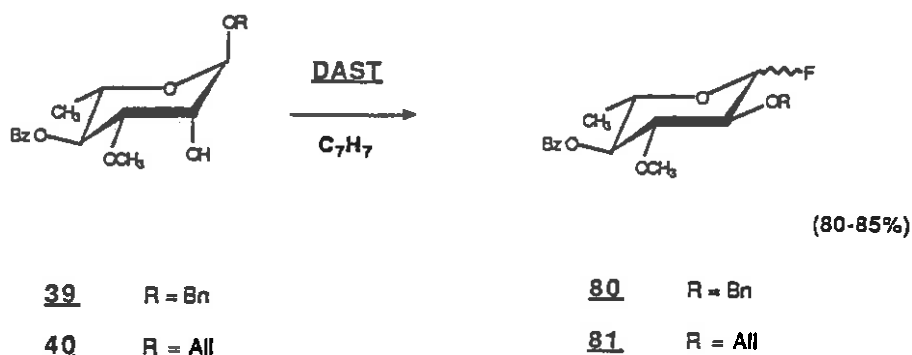
L'action du DAST sur la fonction hydroxyle libre en position C-2 d'un sucre de configuration " α -manno" (Cf. II.A.2.2) ne conduit pas à la substitution attendue (Schéma 64).



SCHEMA 64

Comme il a été évoqué au cours de la synthèse du précédent dérivé fluoré (II.A.4.2) les conditions habituelles de fluoro-déshydroxylation (méthode K) ne permettent pas la réaction.

Nous avons trouvé que dans le cas des dérivés (39) et (40) des conditions plus énergiques (reflux du benzène) provoquent la migration 1 \rightarrow 2 du groupement anomérique (Schéma 65) avec introduction de fluor sur la position C-1 (100).



SCHEMA 65

Cette transposition a été observée pour la première fois dans notre laboratoire (122) sur un sous-produit d'une réaction complexe (Schéma 66). Cette réaction conduisait à l'introduction de fluor à l'aide de DAST avec rétention de configuration d'une part et à un produit de migration du groupe benzyle anomérique d'autre part.

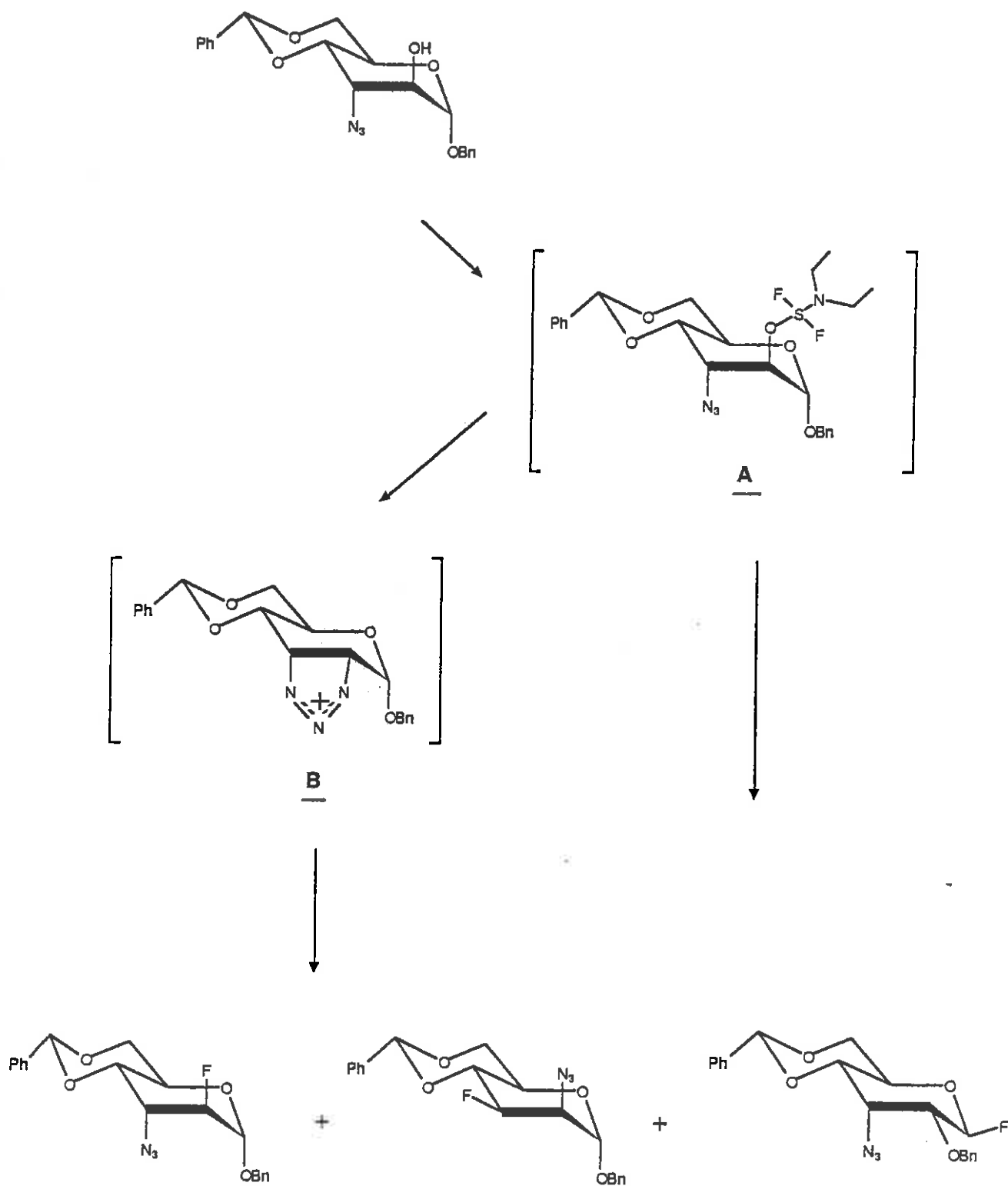
Dans un premier temps, l'ester intermédiaire A est formé puis celui-ci subit l'attaque de la fonction N_3 voisine par un mécanisme S_Ni pour donner l'intermédiaire B.

L'intermédiaire (B) ne permet l'attaque de l'ion fluorure que sur le "dessus" de la molécule en position C-2 ou C-3.

Cette transposition est tout-à-fait générale car, depuis, de nombreux résultats sont apparus dans la littérature confirmant ceux-ci.

NICOLAOU (123) décrit la migration des groupes anomériques : -O-Me, S-Ph, O-Ac, - N_3 avec des rendements allant de 70 à 93% en mélange d'anomères fluorés au reflux du dichlorométhane.

WITHERS et STRETT (109) décrivent, dans les mêmes conditions, la migration du groupe O-Me, mais avec un rendement d'environ 25% de chacun des deux anomères fluorés.



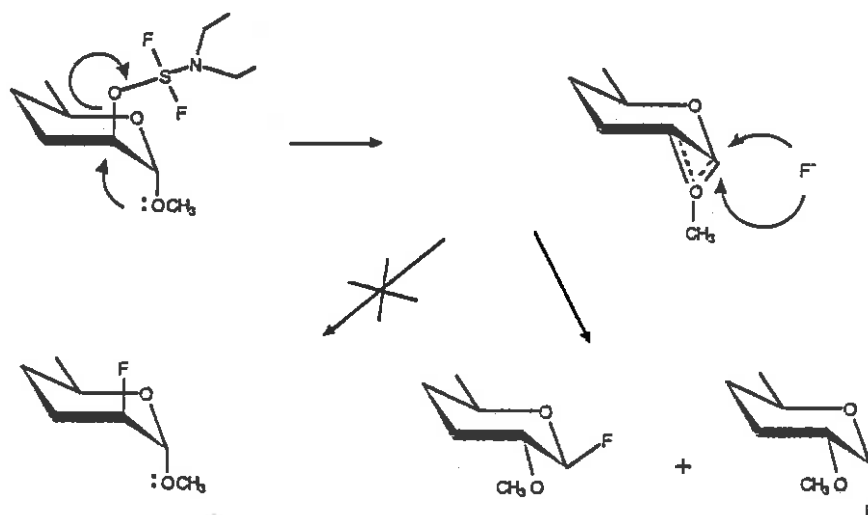
SCHEMA 66

Le mécanisme proposé par WITHERS et STREETS est le suivant (Schéma 67) :

- 1) Formation de l'ester avec le DAST.
- 2) Attaque du doublet de l'oxygène anomérique et formation de l'intermédiaire ionique ponté (A).
- 3) Attaque non-stéréosélective d'un ion fluorure sur la position anomérique.

Ce mécanisme passant par un intermédiaire ionique ponté ne rend pas compte de tous les résultats.

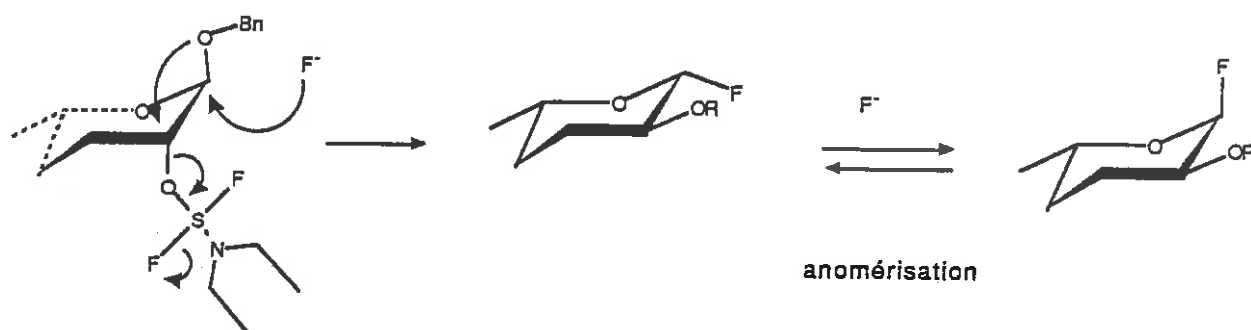
En effet, dans ce type de réaction l'introduction de fluor en position C-2 avec rétention de configuration n'est jamais observée (Schéma 67), comme dans le cas où un groupement azido- se trouve en position C-3 en configuration axiale trans par rapport au groupement hydroxyle en C-2 (Schéma 66).



SCHEMA 67

Le mécanisme que nous proposons est un mécanisme concerté. L'un des atomes de fluor du complexe intermédiaire (A) (Schéma 68) attaque la position anomérique et simultanément l'oxygène anomérique bascule sur la position C-2 en effectuant une substitution nucléophile interne. L'anomérisation pour les ions fluorure du milieu se produit ultérieurement.

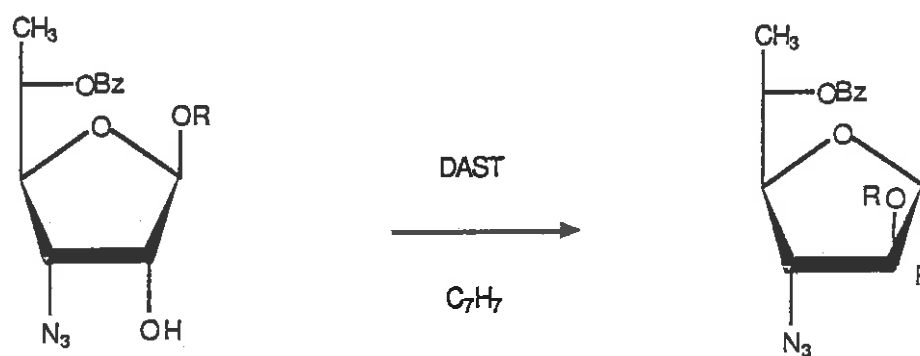
Mécanisme de la transposition



SCHEMA 68

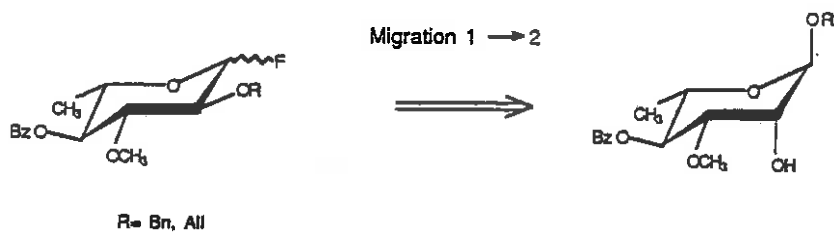
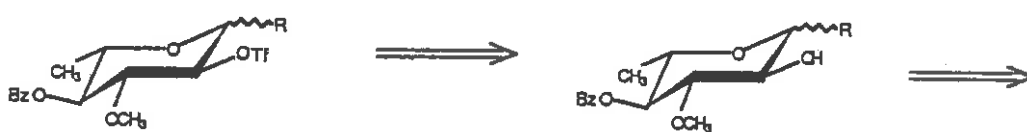
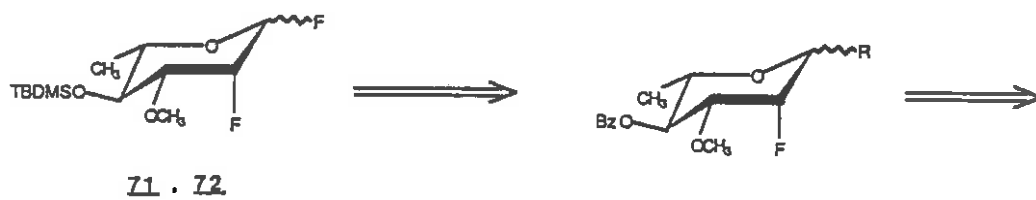
GLAUDEMANS (124) obtient un résultat légèrement différent. Dans le diglyme à 110° pendant 1/2 h le β -glycosyle est obtenu avec 60% de rendement contre 16% pour le dérivé α -glycosyle.

HAGESAWA (125) décrit même cette transposition pour des groupes O-Me et OBn en série furannoside (Schéma 69).

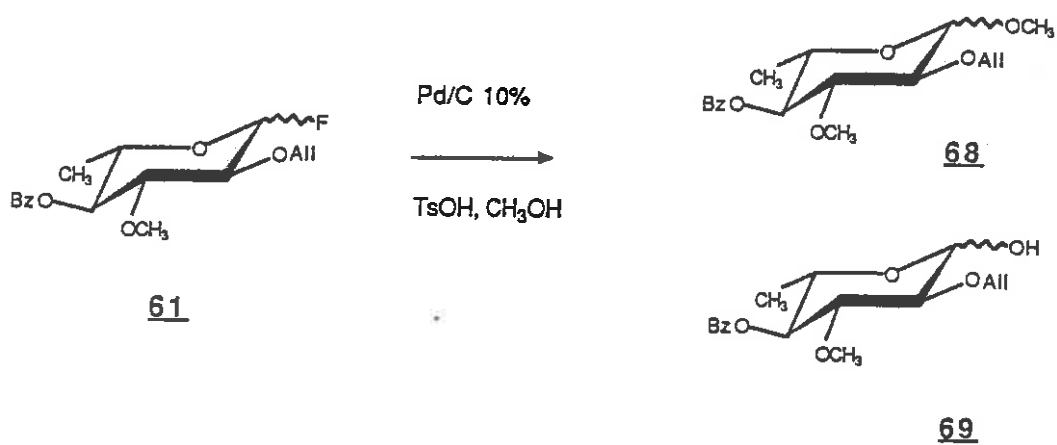


R = Bn, CH₃

SCHEMA 69



SCHEMA 70



SCHEMA 71

II.B.2.2. Utilisation de la réaction de migration 1→2 du groupement anomérique pour la synthèse du dérivé α-fluoro-2 oléandrose

La découverte fortuite de cette réaction de transposition d'un groupement oxygéné de la position anomérique à la position C-2 exposée au paragraphe précédent nous a permis d'envisager une nouvelle voie de synthèse rapide du second dérivé fluoré de l'oléandrose (71), (72).

Cette réaction permet de passer d'une configuration "type α-manno" dont nous avons déjà évoqué l'inertie vis-à-vis de la réaction S_N2 (Chapitre II.A.2.2) à une configuration "type α- ou β-gluco" très réactive dans les mêmes conditions.

L'utilisation de cette réaction de transposition sur les dérivés de l'acofriose s'est avérée idéale pour notre but.

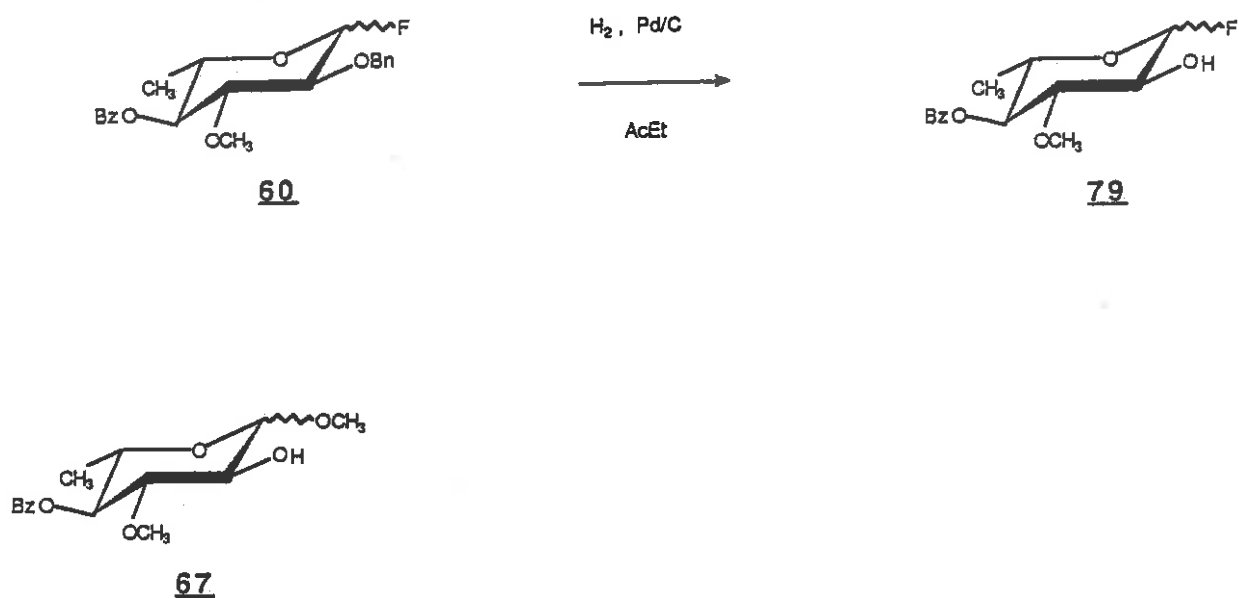
Le chemin rétrosynthétique envisagé pour obtenir les intermédiaires de glycosylation avec le monosaccharide de l'avermectine est présenté sur le schéma 70.

Ici encore, nous avons réalisé, avec succès, cette suite de réactions en conservant l'atome de fluor en position anomérique, jusqu'à la glycosylation finale. A notre connaissance, il n'a pas été rapporté d'exemple similaire dans la littérature en chimie de synthèse d'hydrates de carbone.

Ce succès nous a permis d'envisager l'accès rapide à d'autres dérivés de l'oléandrose (Chapitre III.B.2) à partir de ce produit de transposition.

Les conditions de déallylation que nous avons utilisées (méthode C, Partie Expérimentale) ont conduit uniquement aux composés (68) et (69) (Schéma 71).

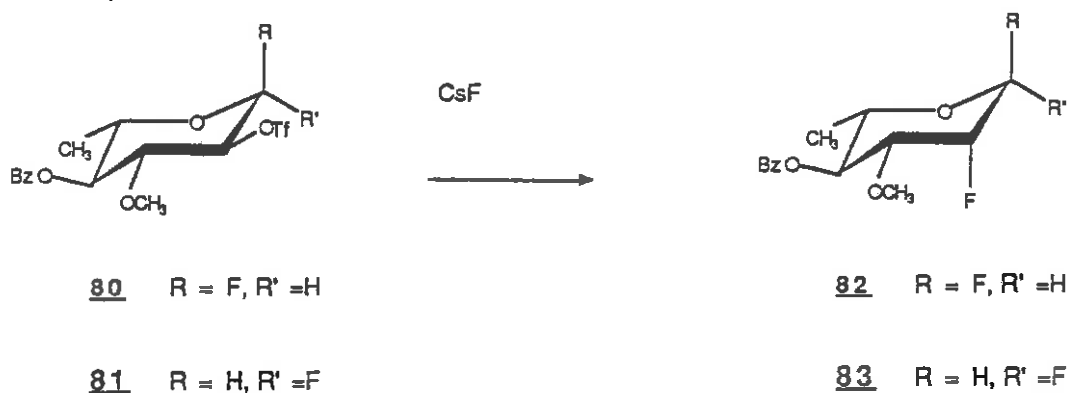
Par contre, après une purification très fine par chromatographie, l'hydrogénolyse du composé de transposition du groupement O-Bn a fourni le mélange d'alcools (79) (Schéma 72) avec un très bon rendement.



SCHEMA 72

(Le composé (67) a été obtenu comme sous-produit de l'hydrogénolyse dans le méthanol.)

Après triflation du mélange (79), il a été possible de séparer les deux anomères (80) et (81) par chromatographie sur silice (Schéma 73).



80 R = F, R' = H

81 R = H, R' = F

82 R = F, R' = H

83 R = H, R' = F

SCHEMA 73

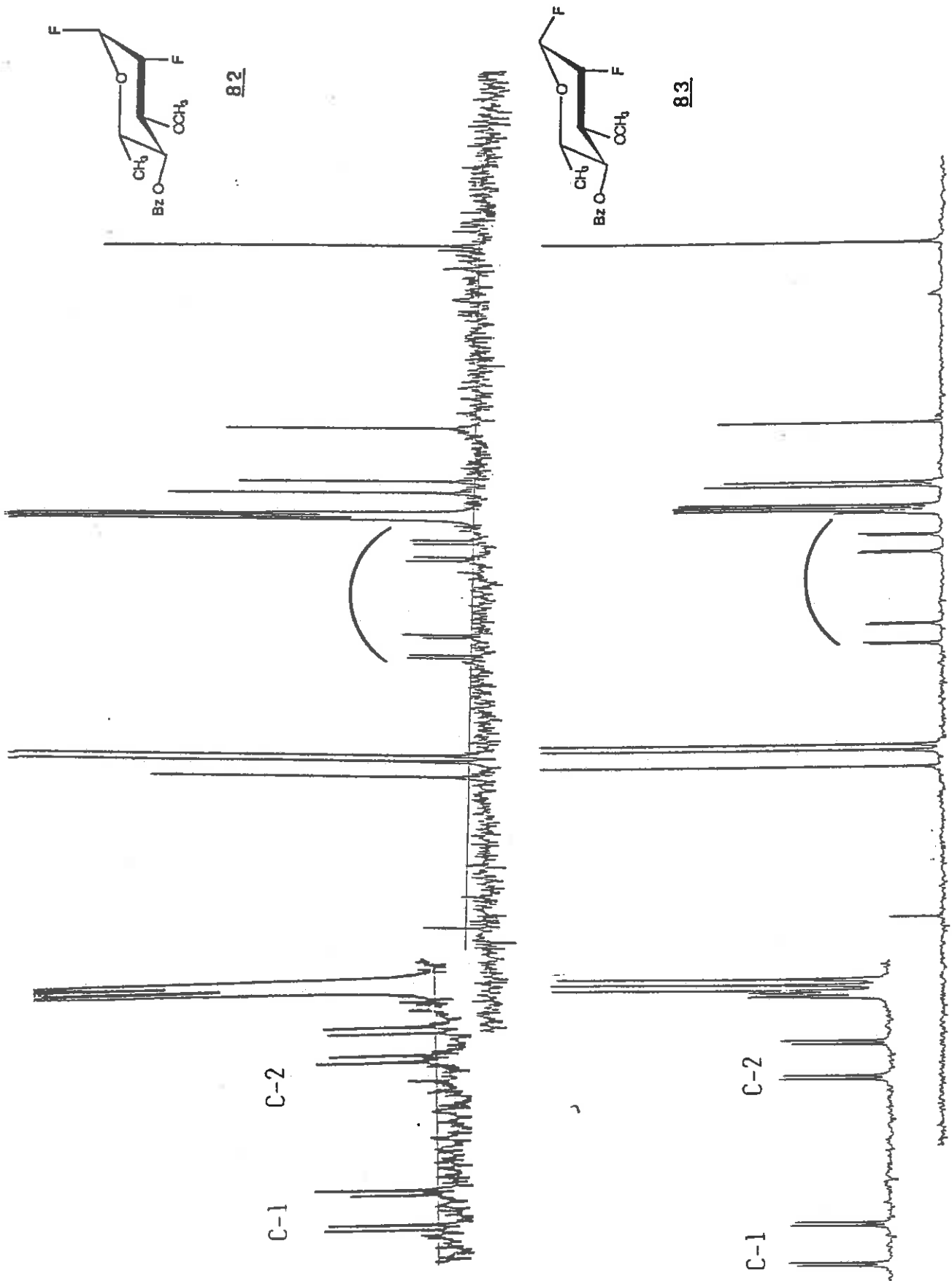
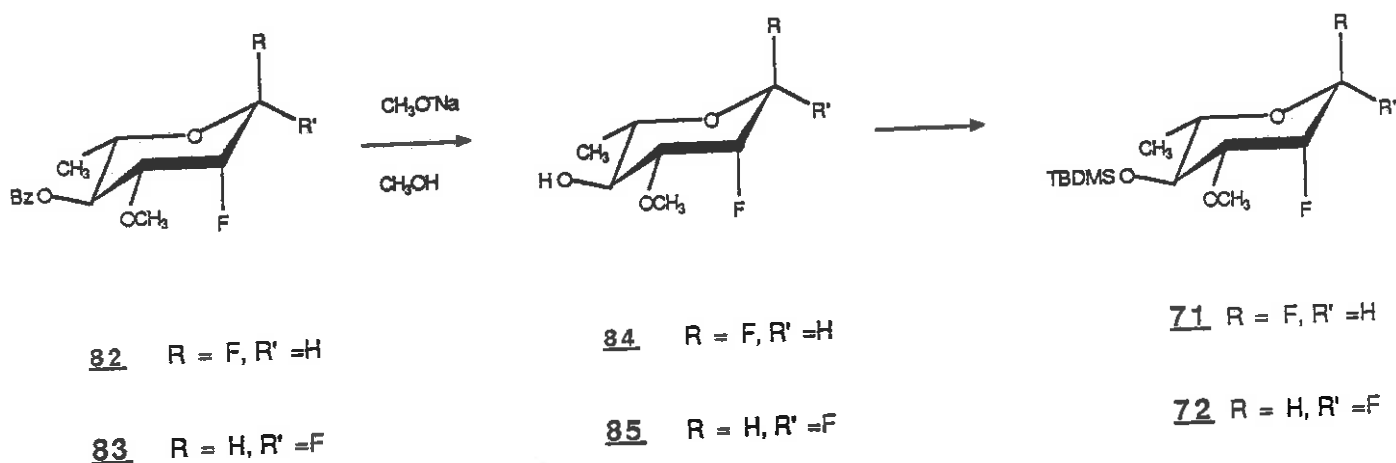


FIGURE 30

Comme attendu, la substitution du groupement triflate par l'ion fluorure a conduit aux dérivés fluorés dans la configuration désirée (Schéma 73). Le remplacement du groupe protecteur benzoate en position C-4 par le groupe TBDMS est présenté sur le schéma 74 (RMN ^{13}C des composés (82) et (83)) (Figure 30).

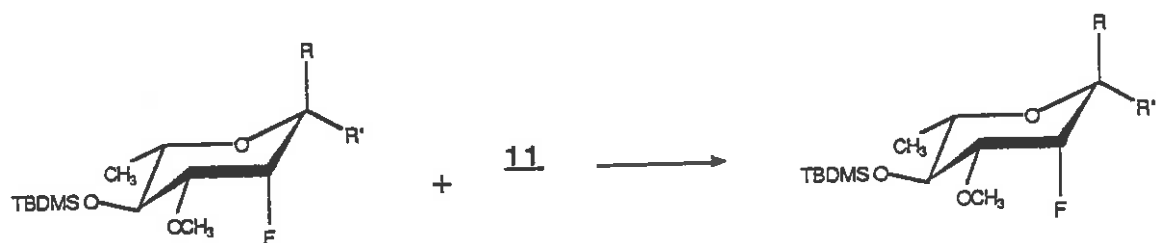


SCHEMA 74

II.B.3. Glycosylation du dérivé fluorure de 0-ter-butyl-diméthylsilyl-4 désoxy-2 fluoro-2 méthyl-3 rhamnopyrannosyle

Le couplage du dérivé α -fluoro-2 de l'oléandrose a été réalisé selon la méthode décrite plus haut (II.A.5.4) avec le monosaccharide de l'avermectine-B₁ monosilylé (Schéma 75).

Dans ce cas, la glycosylation n'a pas été aussi sélective qu'avec le premier dérivé fluoré de l'oléandrose. Les deux anomères de glycosylation ont été obtenus dans un rapport $\alpha/\beta = 3/2$.

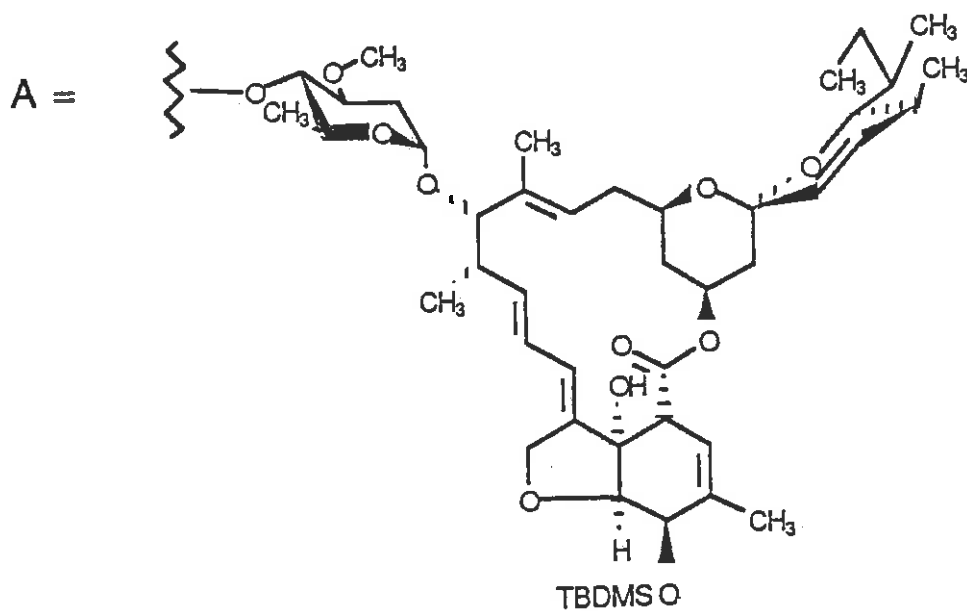


71 R = F, R' = H

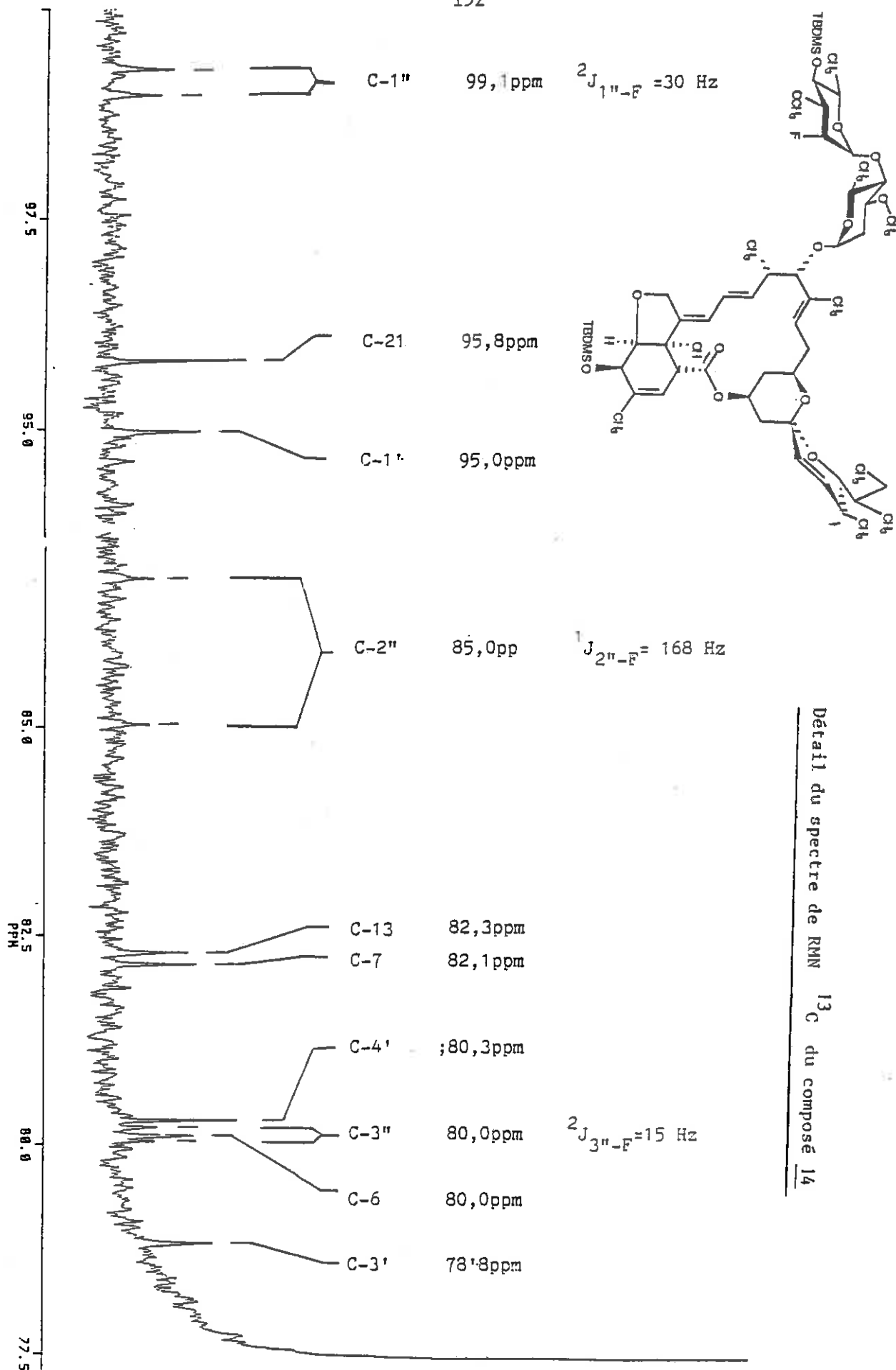
72 R = H, R' = F

14 R = A, R' = H

15 R = H, R' = A



SCHEMA 75



Détail du spectre de RMN ¹³C du composé 14

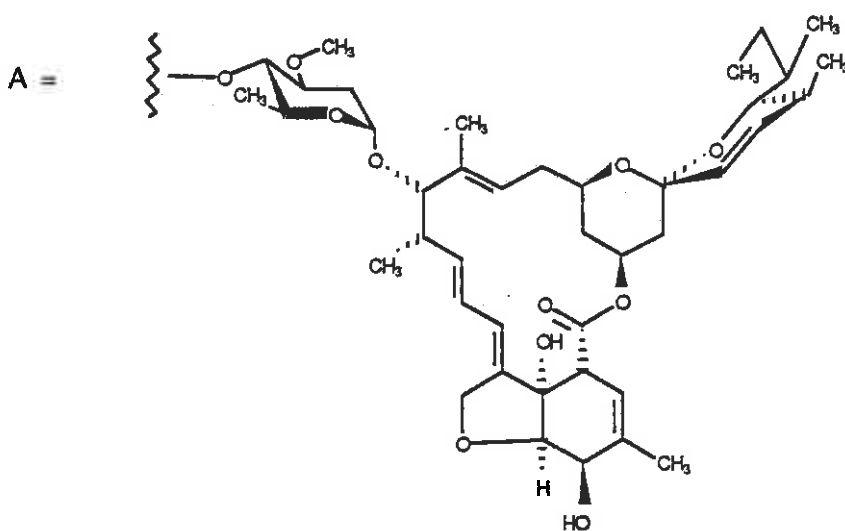
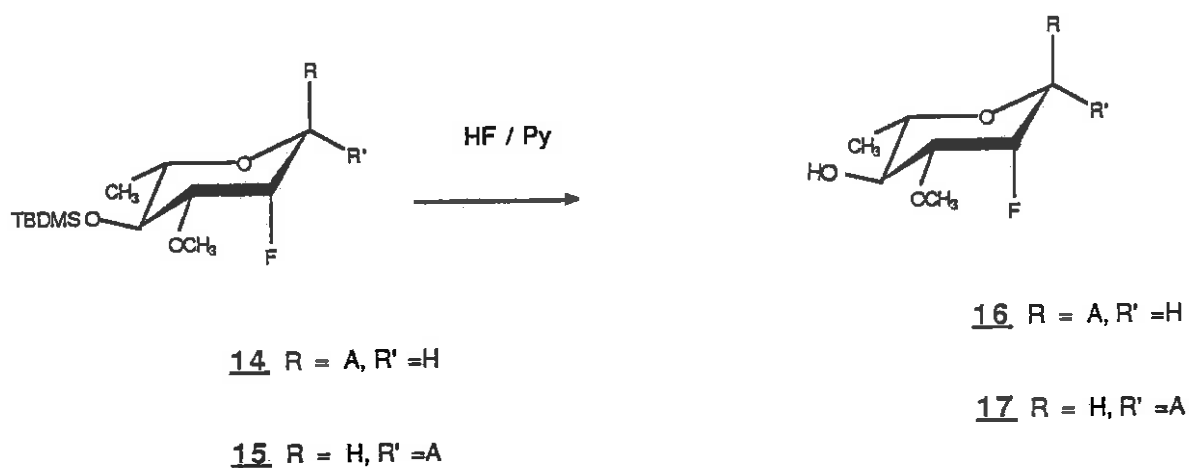
FIGURE 31

Les preuves de structure des composés de couplage sont apportées par la spectrométrie de masse, la RMN du proton et du carbone-13 et du fluor-19 (Figure 31).

L'étude détaillée de la détermination de structures des avermectines et avermectines modifiées est rassemblée au chapitre IV.

II.B.4. Obtention des analogues α -fluoro-2 de l'ivermectine
B₁a issus des glycosylations α et β

La coupure des groupements protecteurs O-ter-butyl-diméthylsilyl a été effectuée de la même manière que pour le premier dérivé (II.A.5.6) à l'aide du réactif HF/Py dans le THF (Schéma 76).



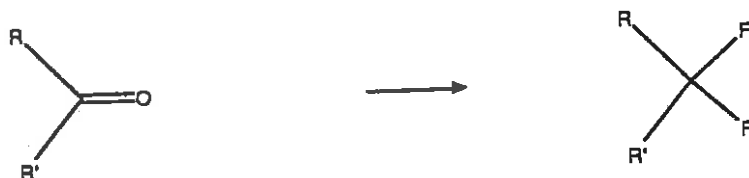
SCHEMA 76

II.C. SYNTHESE DE DERIVES DIFLUORO-2,3 DE L'OLEANDROSE

II.C.1. Synthèse de gem-difluoro-sucre

Tout comme les dérivés mono-fluorés, les analogues gem-difluorés des composés naturels ont connu un intérêt croissant depuis une quinzaine d'années. Ces études ont mené au développement de nouvelles méthodes de gem-difluoration des carbones secondaires.

BOSWELL (126) étudie la gem-difluoration directe des composés carbonylés par SF_4 (Schéma 77).

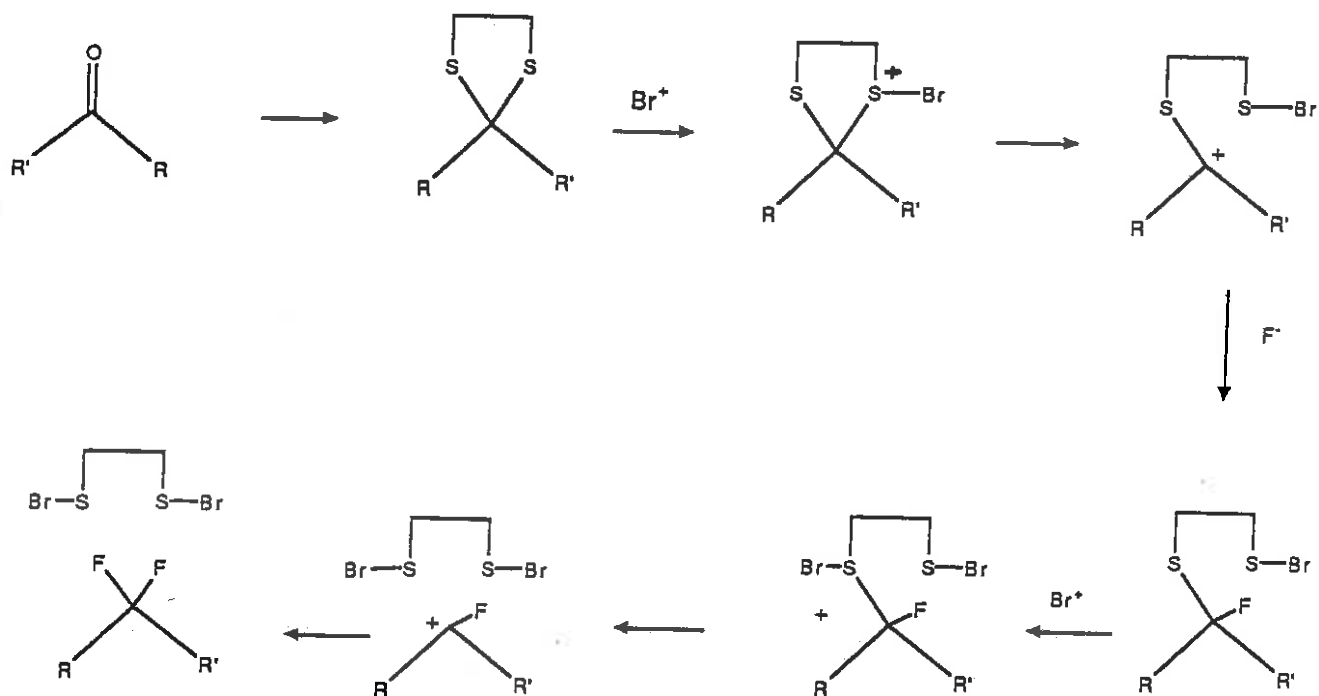


SCHEMA 77

KOLLONITSH et MURBURG (127) observent la formation d'un composé difluoré par l'action conjuguée de HF et CF_3OF sur un dithioacétal.

KATZENELLENBOGEN (128) et SONDEJ modifient cette réaction en utilisant des fluorures d'halogène (Schéma 78).

Le mécanisme de la réaction de difluoration d'une fonction carbonyle par un fluorure d'halogène proposé par ces auteurs est présenté ci-dessous.

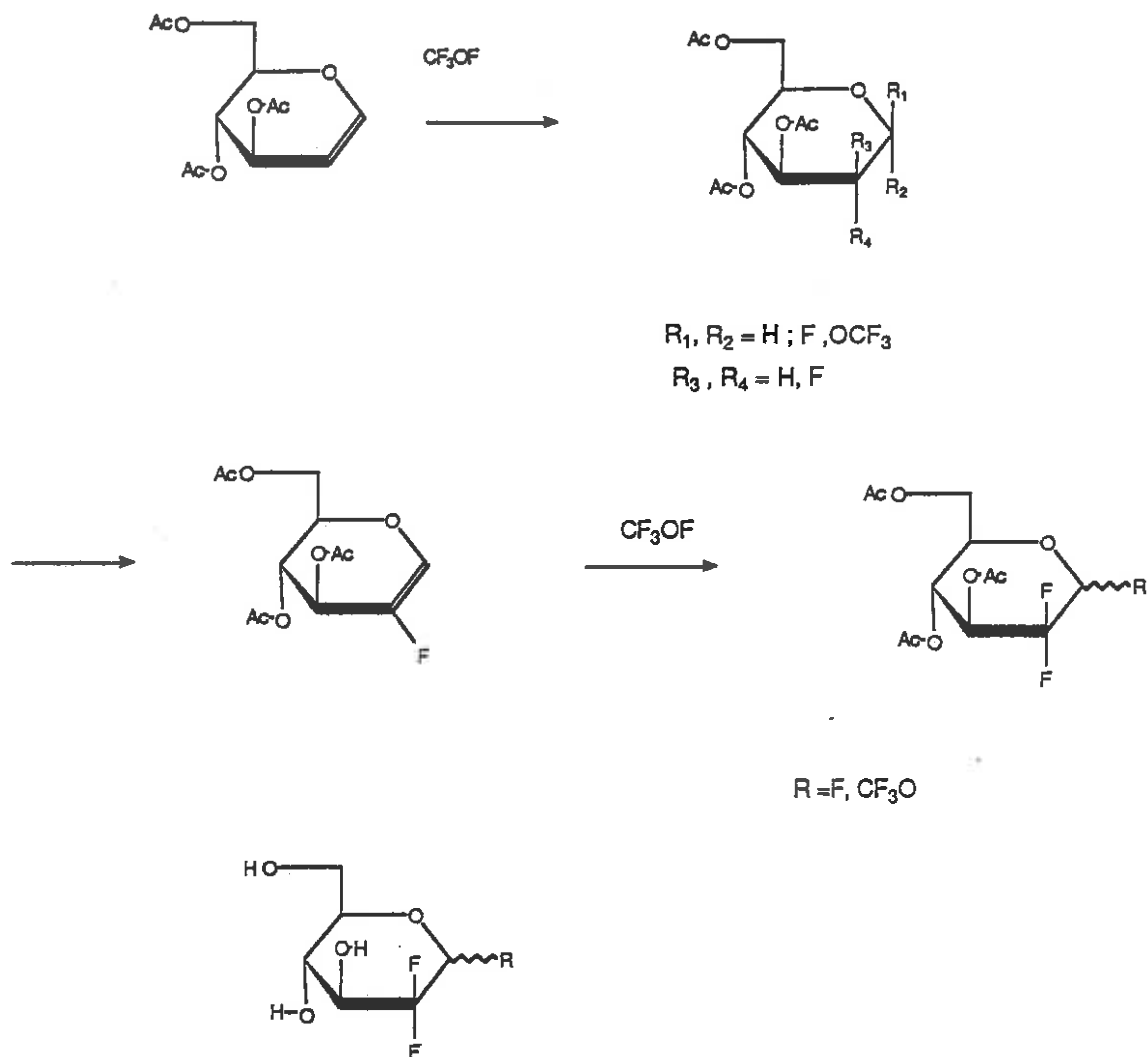


SCHEMA 78

MIDDLETON (90) décrit la gem-difluoruration de composés carbonyles par des dialkylaminotrifluorures de soufre (Schéma 29, II.A.3.1).

En chimie des hydrates de carbone, FOSTER (129,130) synthétise le premier analogue gem-difluoré par deux additions successives de CF₃OF.

Dans un premier temps, le glycol fluoré est synthétisé par addition de CF₃OF (II.A.1.2) puis le groupement anomérique (Schéma 79) est éliminé dans des conditions basiques.



SCHEMA 79

L'addition d'une seconde molécule de CF_3OF selon le même mécanisme sur le glycal fluoré (B) (Schéma 79) conduit aux dérivés gem-difluorés (D) et (E).

BOBEK (131) rapporte l'action du DAST sur plusieurs hydrates de carbone portant une fonction carbonyle (Schéma 80).



SCHEMA 80

II.C.2. Synthèse de gem-difluoro-sucre par réaction du DAST sur un dérivé carbonylé

Des études préliminaires d'introduction directe de 2 atomes de fluor par le DAST sur une fonction carbonyle portée par un sucre ont été effectuées dans notre laboratoire.

Celles-ci nous ont indiqué que cette réaction est extrêmement capricieuse. Les résultats de ces réactions tentées sur des ulose-2 (132) indiquent clairement la sensibilité de cette réaction à l'environnement stérique de la fonction carbonyle. Plusieurs résultats de BOBEK (131) n'ont pu être répétés.

Le traitement de l'azido-3 O-benzylidène-4,6 désoxy-3 α -D-ribohexulo-2 pyranoside de méthyle par le DAST n'a pas permis d'isoler le composé gem-difluorure. Par contre, la réaction du DAST sur le O-benzyl-3 O-benzylidène-4,6 β -D-arabinohexulo-2 pyranoside de benzyle (87) nous a permis d'obtenir, avec un rendement de 45%, le composé gem-difluoré (86) (Schéma 81).



SCHEMA 81

Le spectre de RMN ^{19}F du composé (86) (FIGURE 32) présente une constante de couplage gem : $^2J_{\text{F}-\text{F}} = 248,5 \text{ Hz}$ caractéristique (Cf. Chapitre IV).

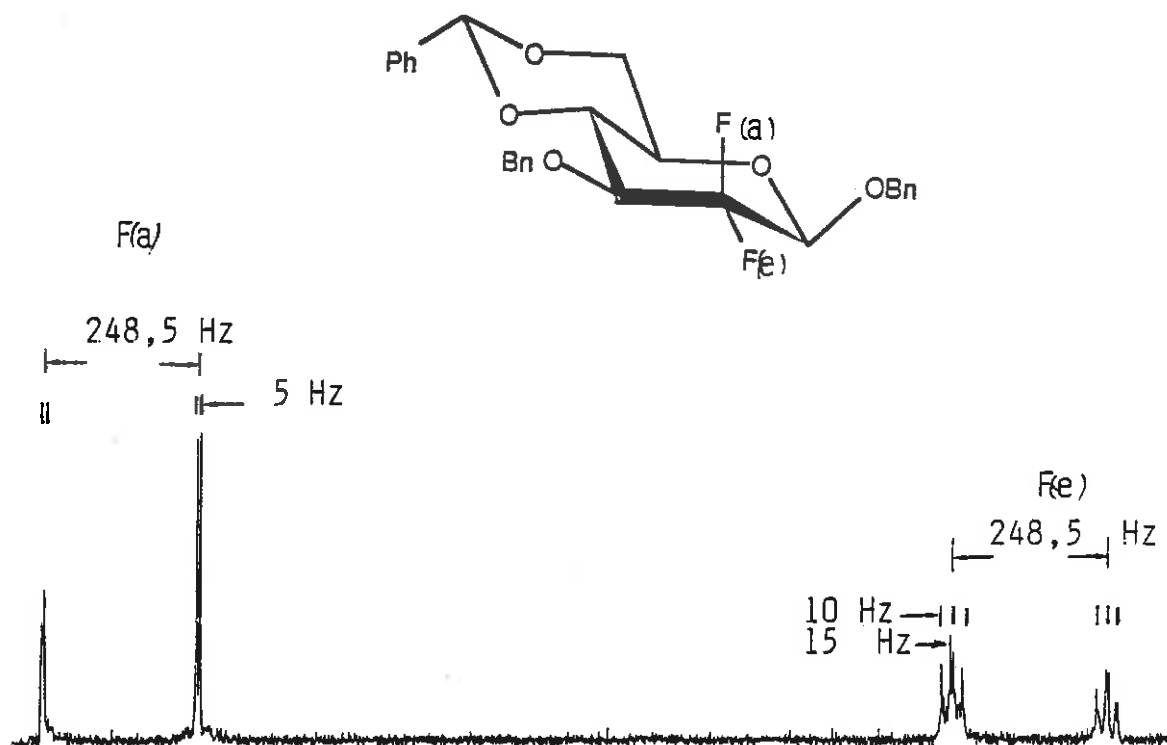


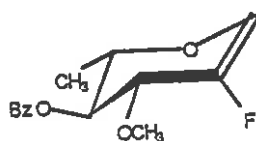
FIGURE 32
(Spectre RMN ^{19}F)

La réaction du DAST sur les dérivés carbonylés de l'oléandrose (73), (74) et (75) ne nous a pas permis d'isoler de composé gem-difluoré et n'a conduit qu'à des produits de dégradation (p. 118).

Nous avons donc choisi une autre méthode de synthèse afin d'obtenir le dérivé gem-difluoré de l'oléandrose.

II.C.3. Obtention des dérivés gem-difluorés de l'oléandrose par la voie du glycal fluoré (méthode de FOSTER) (130)

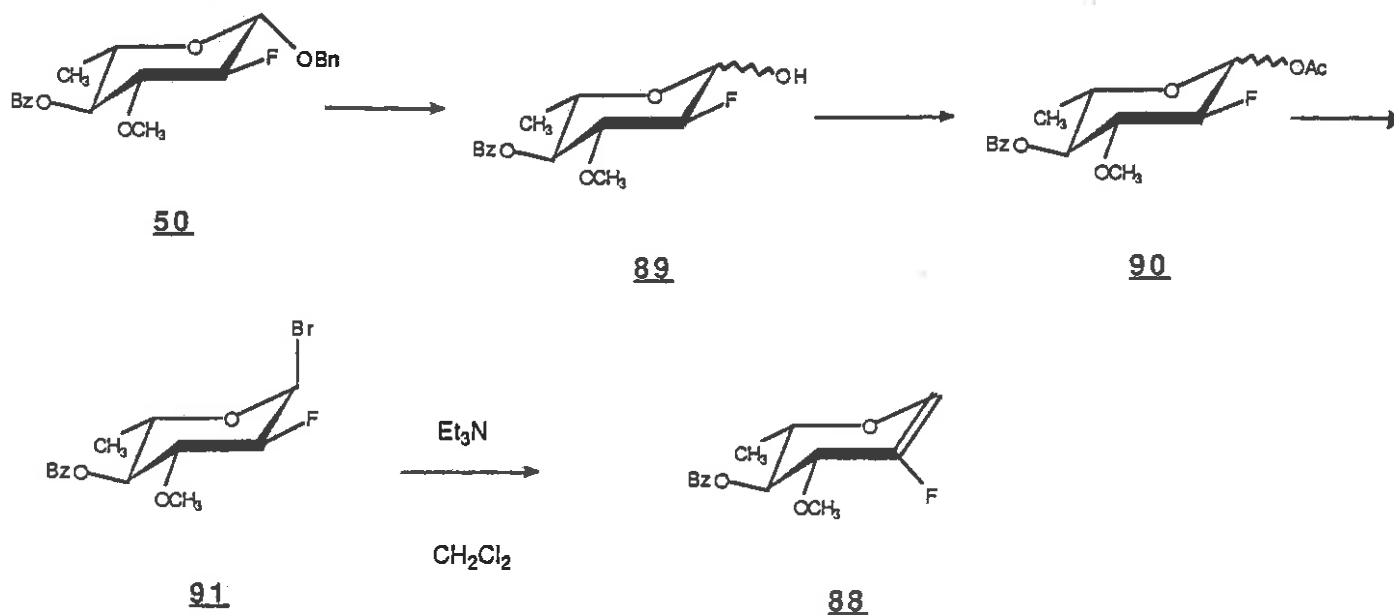
II.C.3.1. Voie d'accès au glycal fluoré analogue de l'oléandrose (88)



88

Schéma 82

Ce composé a été obtenu à partir du dérivé (50) par le chemin réactionnel présenté sur le schéma 83.

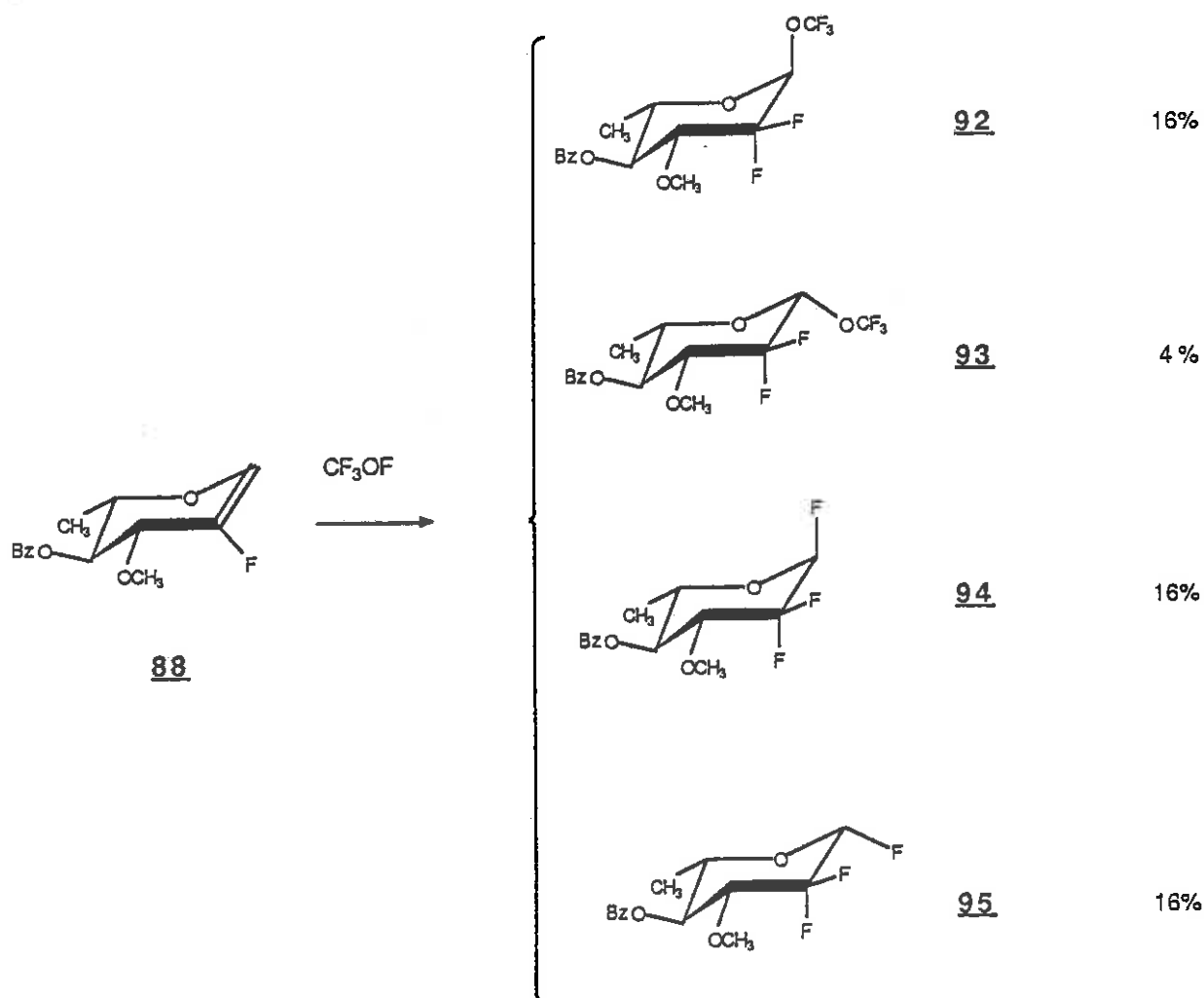


SCHEMA 83

On a pu noter au cours de cette synthèse la stabilité étonnante du bromure de glycosyle (91) portant un atome de fluor en position C-2.

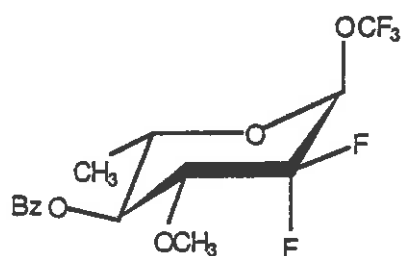
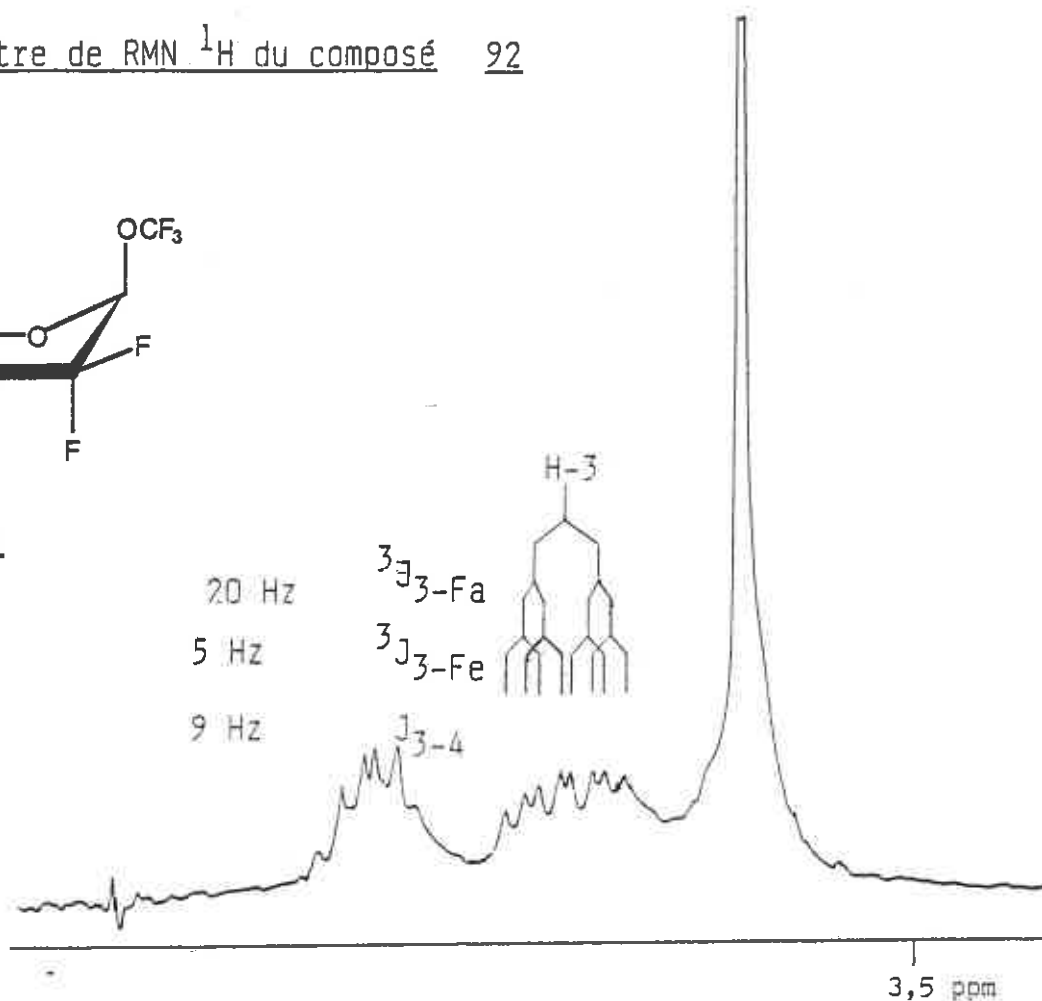
II.C.3.2. Synthèse de dérivés gem-difluorés de l'oléandrose par addition de CF_3OF sur le glycal fluoré (88)

L'addition de CF_3OF sur le glycal fluoré (88) nous a permis d'obtenir les 4 isomères de cis-addition attendus (Cf. II.A.1.2) (Schéma 84).



SCHEMA 84

Détail du spectre de RMN ^1H du composé 92

**92**

Détail du spectre de RMN ^1H du composé 93

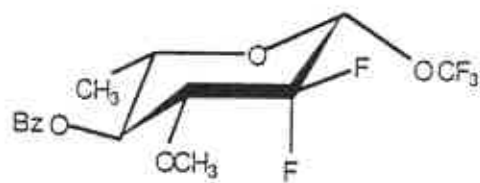
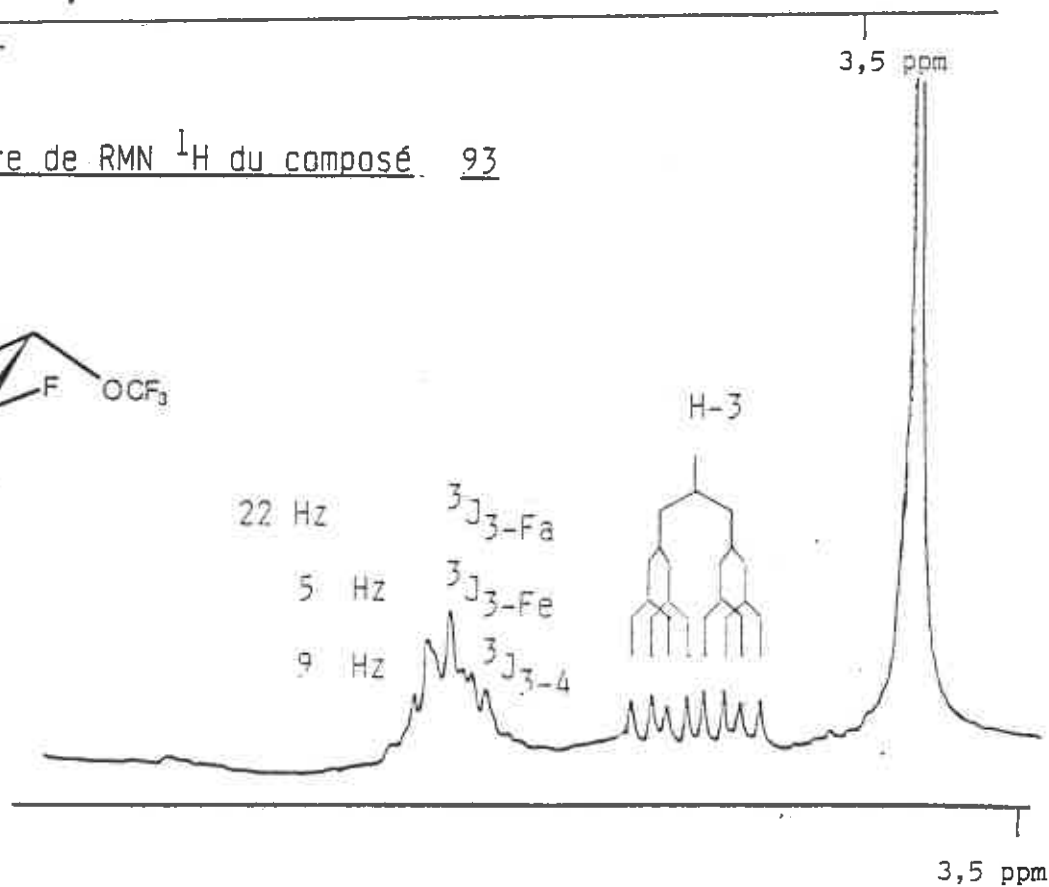
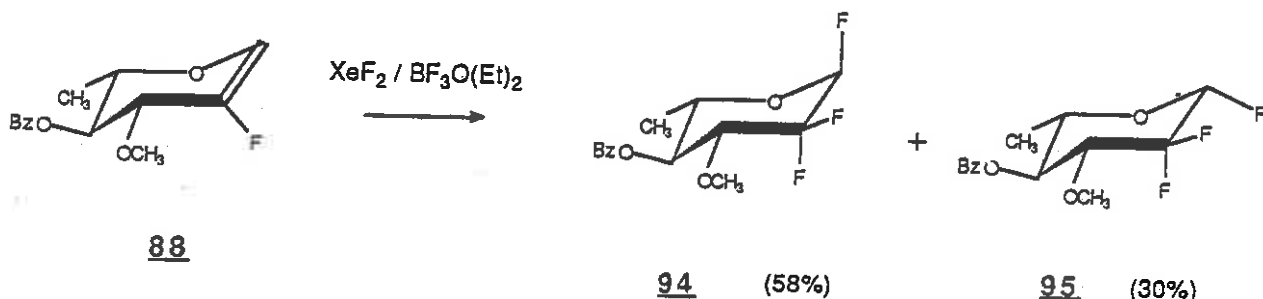
**93**

FIGURE 33

II.C.3.3. Synthèse des dérivés fluorures de 0-benzoyl-4-désoxy-2-difluoro-2-O-méthyl-3-L-rhamnopyrannosyle par l'action du bifluorure de xénon (XeF_2) sur le glycal fluoré (88)

Contrairement aux nombreuses autres méthodes d'addition de fluor actif, la réaction avec le bifluorure de xénon (XeF_2) est d'une mise en œuvre très simple ne nécessitant que les précautions habituelles de manipulation (conditions anhydres) et peut être réalisée avec un appareillage normal de laboratoire.

L'addition du bifluorure de xénon sur le glycal fluoré (88) selon le mécanisme décrit précédemment (II.A.1.5) nous a permis d'obtenir les deux anomères gem-difluorés (94) et (95) (Schéma 85) avec un très bon rendement.



SCHEMA 85

Les déplacements chimiques et les couplages spécifiques (fluor — protons) permettent la détermination de structure des quatre isomères gem-difluorés (Figure 33).

De même, en RMN du carbone-13, les couplages longue distance des carbones avec les trois atomes de fluor fournissent la preuve de la structure des quatre isomères (Figure 34).

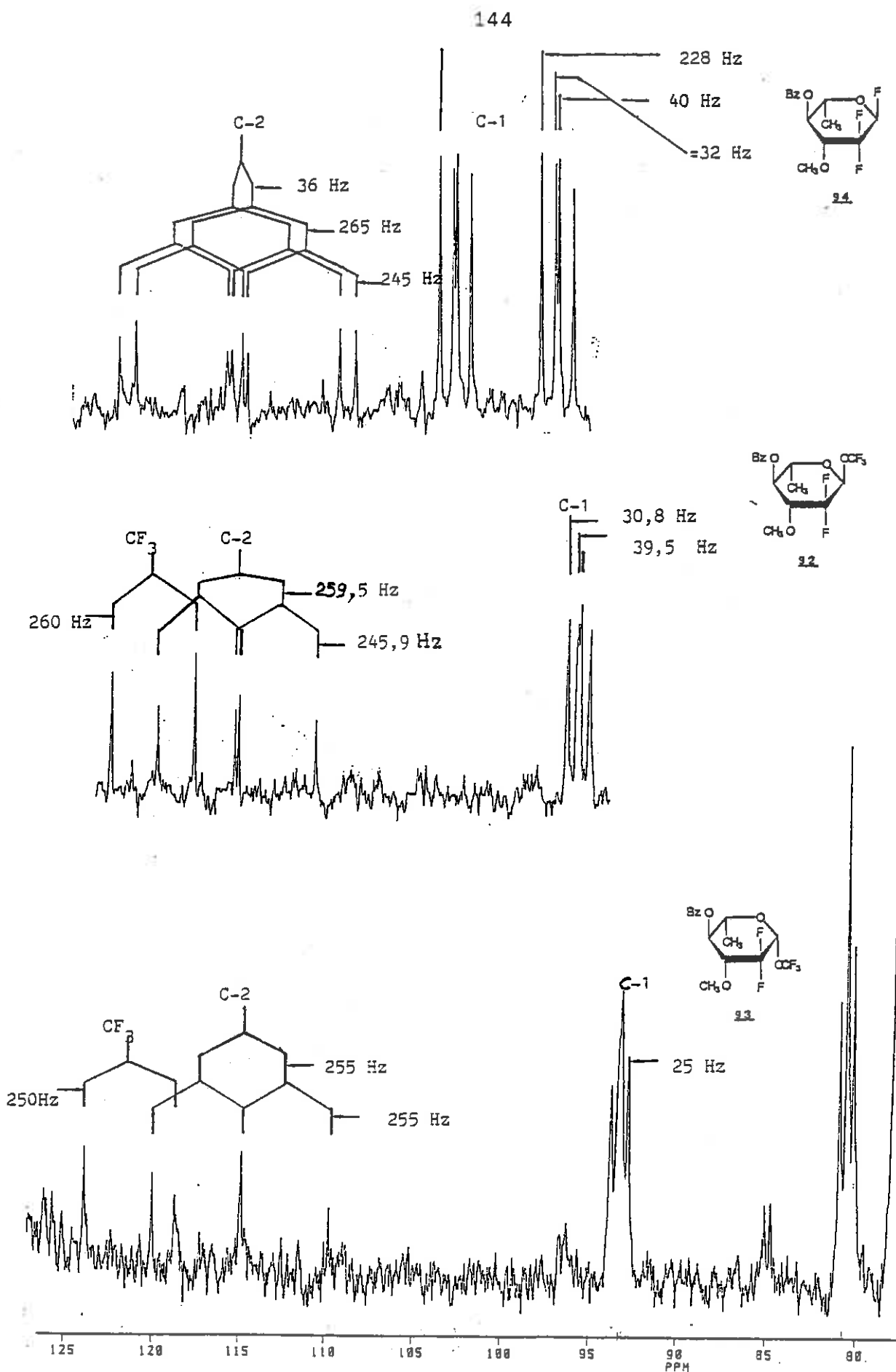


FIGURE 34

II.C.3.4. Couplage glycosidique de dérivés d'hydrates de carbone gem-difluorés en position C-2

Des études préliminaires nous ont indiqué que des fluorures de glycosyles substitués par 2 atomes de fluor en position C-2 sont inertes aux conditions de glycosylation selon MUKAYAMA (64).

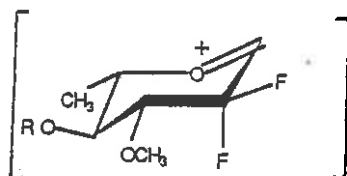
A notre connaissance, il n'a pas été rapporté d'exemple de couplage glycosidique de tels dérivés dans la littérature.

On peut tenter d'expliquer la remarquable stabilité de ces composés par les considérations suivantes : au cours d'un mécanisme de type Königs-Knorr l'énergie de formation de l'ion oxonium intermédiaire (A) (Figure 35) dépendra de l'influence électronique des groupements voisins.

Les résultats obtenus avec les mono-fluoro-2 sucres (II.A.5.5/II.B.3) indiquent que la formation de cet intermédiaire oxonium nécessite une activation plus importante due à la charge positive partielle créée par l'atome de fluor en position C-2 (Schéma 58) p 113.

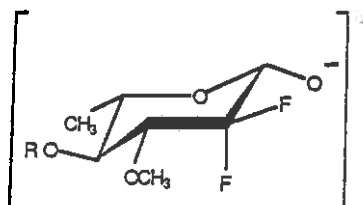
Dans le cas des difluoro-2,2 sucres le fluor anomérique, le plus stable des halogènes dans cette position, est encore stabilisé par la présence de deux atomes de fluor sur le carbone voisin.

Il faudra donc certainement un groupement anomérique plus labile (Br, Cl) pour pouvoir accéder à l'ion oxonium intermédiaire (A) (Figure 35).



A

Une autre méthode de formation de la liaison glycosidique de dérivés C-2 gem-difluorés consisterait à passer par une activation de type basique (Cf. II.A.5.1) (115) (Schéma 86).



B

SCHEMA 86

En effet, à l'inverse du cation oxonium (A), l'anion intermédiaire (B) (Schéma 86) sera stabilisé par la présence des 2 atomes de fluor voisins.

La fragilité de la molécule d'ivermectine aux conditions basiques ne permet pas de réaliser directement ce type de couplage glycosidique.

La mise au point des conditions de glycosylation des dérivés gem-difluoro-2,2 sucre fait actuellement l'objet d'études dans notre laboratoire. Les résultats de ces travaux seront présentés ultérieurement.

CHAPITRE III

SYNTHÈSE D'HYDRATES DE CARBONE APPARENTES AU L-OLEANDROSE
NATUREL - SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS D'AVERMECTINE-B_{1a}

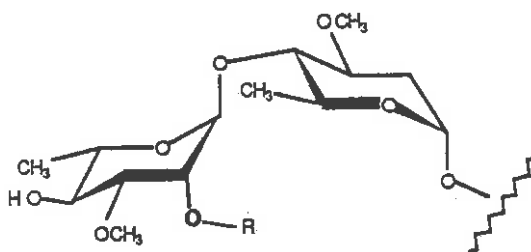
SYNTHESE D'HYDRATES DE CARBONE APPARENTES AU L-OLEANDROSE
NATUREL - SYNTHESE DE DERIVES D'EVERMECTINE-B₁a

III.A. SYNTHESE DE DERIVES OXYGENES DE L'EVERMECTINE-B₁a

III.A.1. Synthèse du dérivé de l'oléandrose oxygéné en position C-2

La fragilité de la liaison glycosidique des désoxy-2 sucres en milieu acide a été exposée au chapitre I.F.1.

Nous avons considéré le renforcement de cette liaison entre les deux résidus oléandrose de l'unité disaccharide des avermectines également par la présence d'un atome d'oxygène en position C-2 (Figure 36).

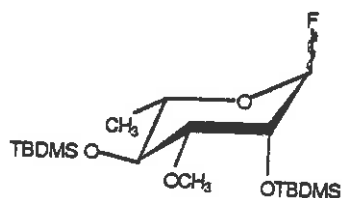
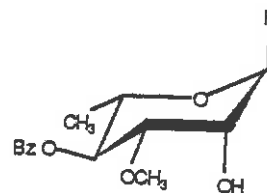


R = H, TBDMS

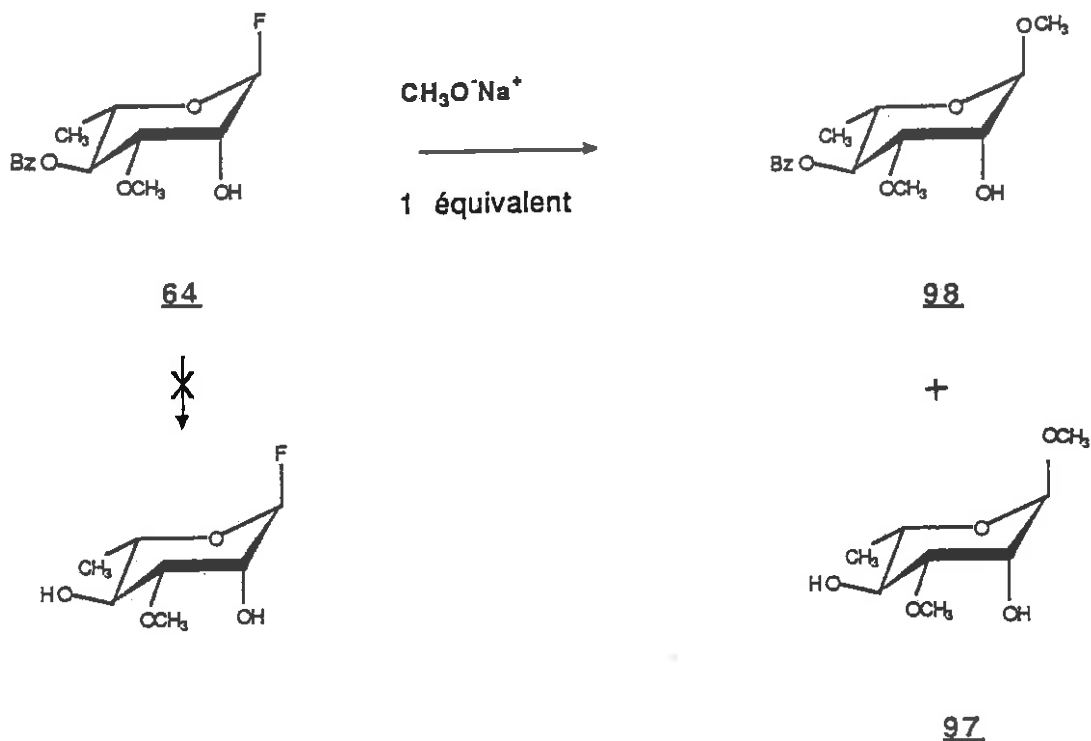
FIGURE 36

III.A.1.1. Synthèse de l'analogue oxygéné en position C-2
de l'oléandrose - Voie du fluorure de O-benzoyl-4
O-méthyl-3 α -L-rhamnopyrannosyle (64) (Figure 37)

Pour accéder au dérivé oxygéné de l'oléandrose naturel nous disposions d'un intermédiaire hautement élaboré (64). Ce composé devait nous permettre d'accéder par remplacement du groupement protecteur en position C-4 à l'intermédiaire (96) (Figure 37).

9664FIGURE 37

Contrairement aux autres dérivés portant un fluor en position anomérique, (63) (82), la débenzoylation n'a pas permis dans ce cas de conserver le fluor en position anomérique. Cette réaction a conduit exclusivement à l' α -glycoside de méthyle partiellement débenzoylé (Schéma 87) (Cf. Annexe I).



SCHEMA 87

Le pouvoir rotatoire du composé (97) ($-59,5^\circ$) est voisin de celui donné par la littérature (-61°) (133).

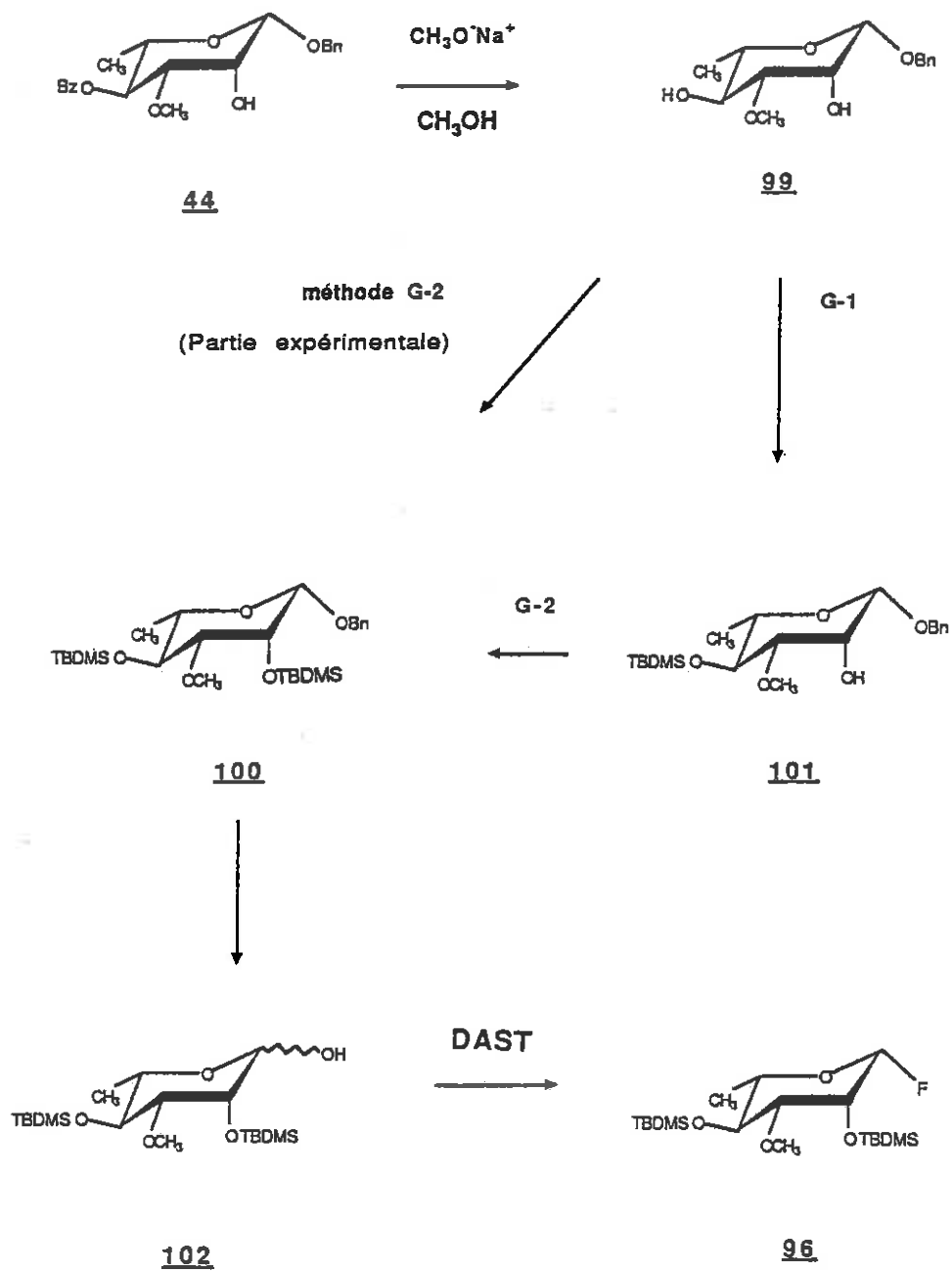
Face à ce résultat, nous avons envisagé l'accès à l'intermédiaire (96) par une seconde voie d'approche.

III.A.1.2. Synthèse de l'analogue oxygéné en position C-2 de l'oléandrose - Voie du O-benzoyl-4 O-méthyl-3 β -L-rhamnopyranoside de benzyle

Le schéma 88 présente le chemin synthétique utilisé pour parvenir à l'intermédiaire de glycosylation (96) fluorure de di-O-ter-butyldiméthylsilyl-2,4 O-méthyl-3 α -L-rhamnopyranosyle à partir du dérivé (44) O-benzoyl-4 β -L-acofrioside de benzyle.

Le tableau XII présente le spectre de RMN du carbone-13 de l'intermédiaire (96).

Il est à noter que la différence de réactivité des deux fonctions hydroxyles C-2 (axiale) et C-4 (équatoriale) du diol (99) permet d'obtenir spécifiquement la monosilylation en position C-4 (méthode G-1 de la partie expérimentale). Des conditions



SCHEMA 88

153

Détail du spectre de RMN ^1H du composé 96

(200 Mz)

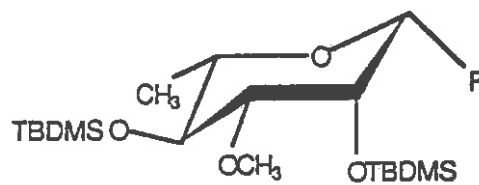
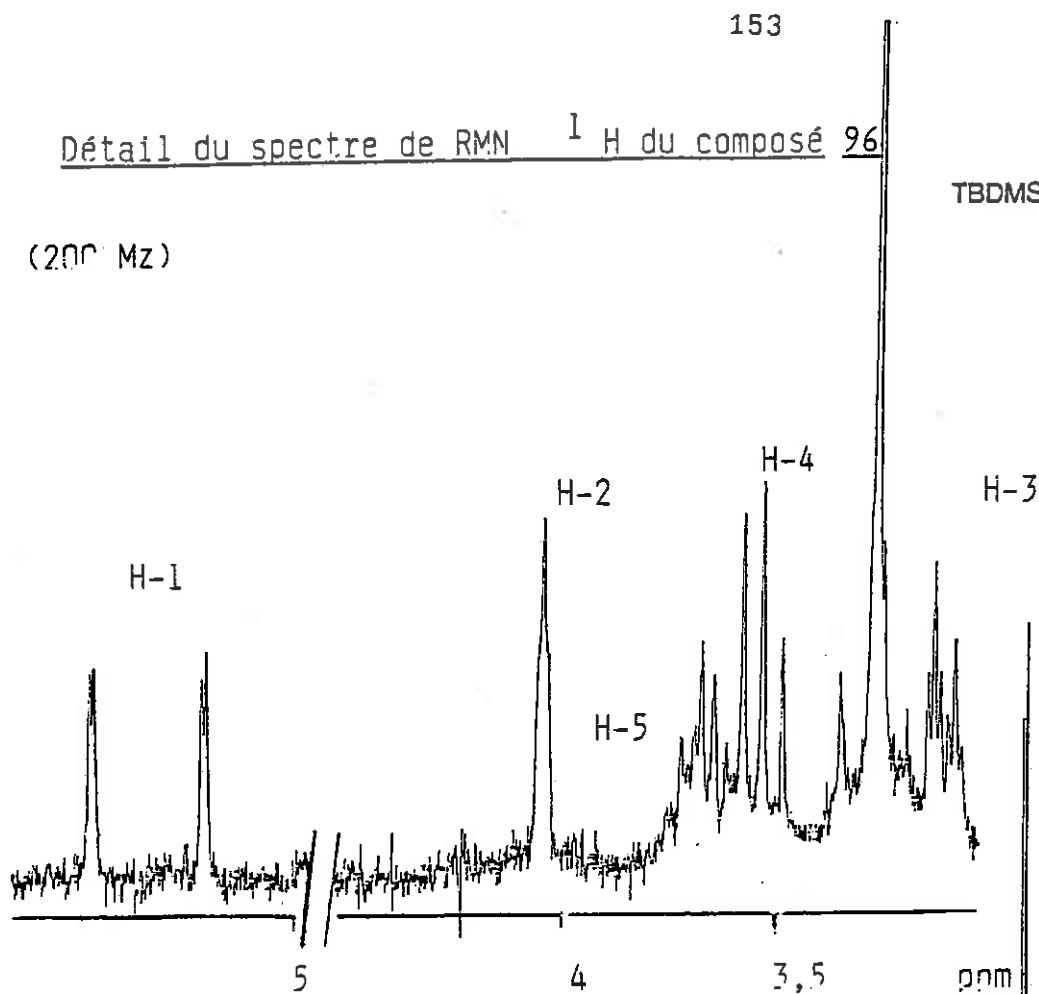
96

TABLEAU XIII

Spectre de RMN ^{13}C du composé 96

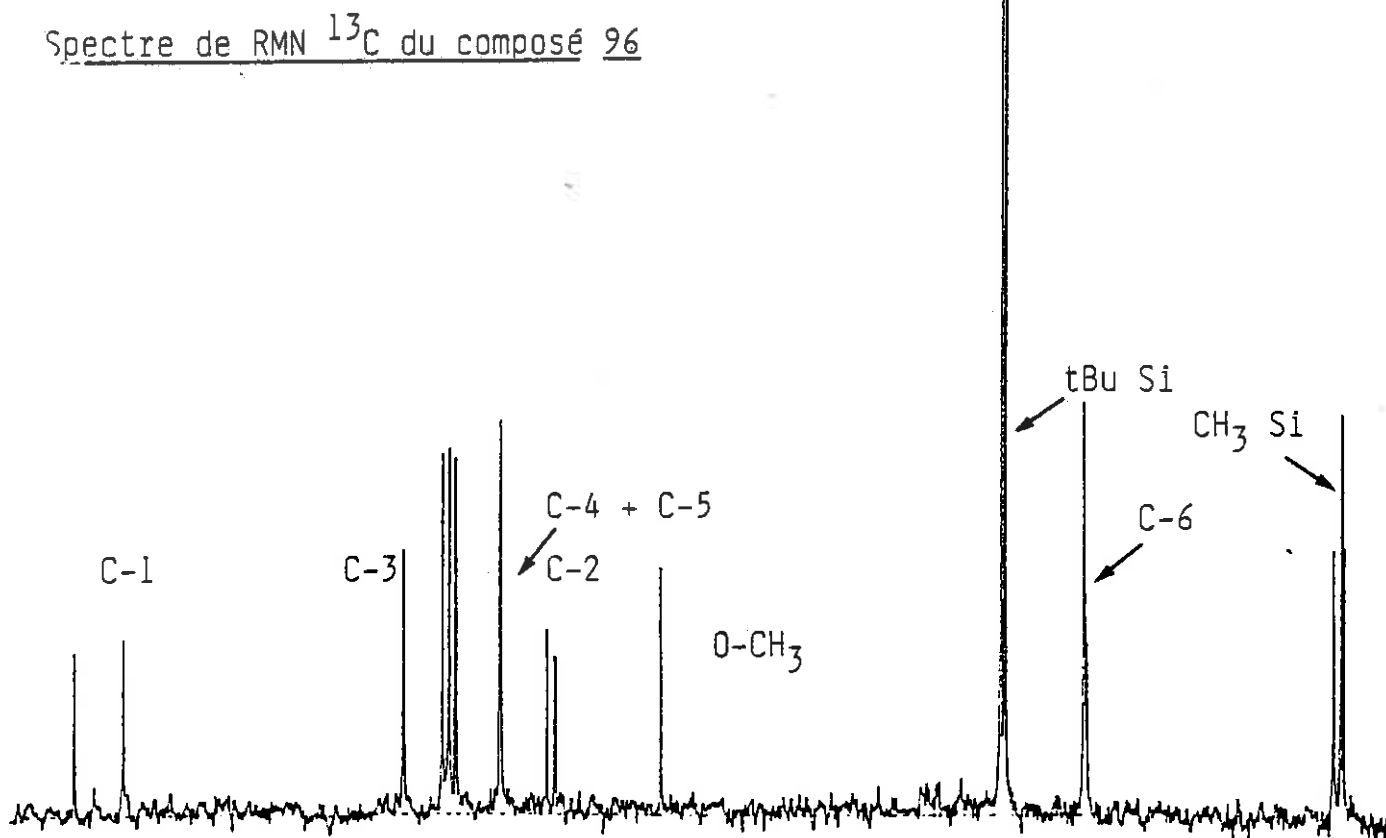
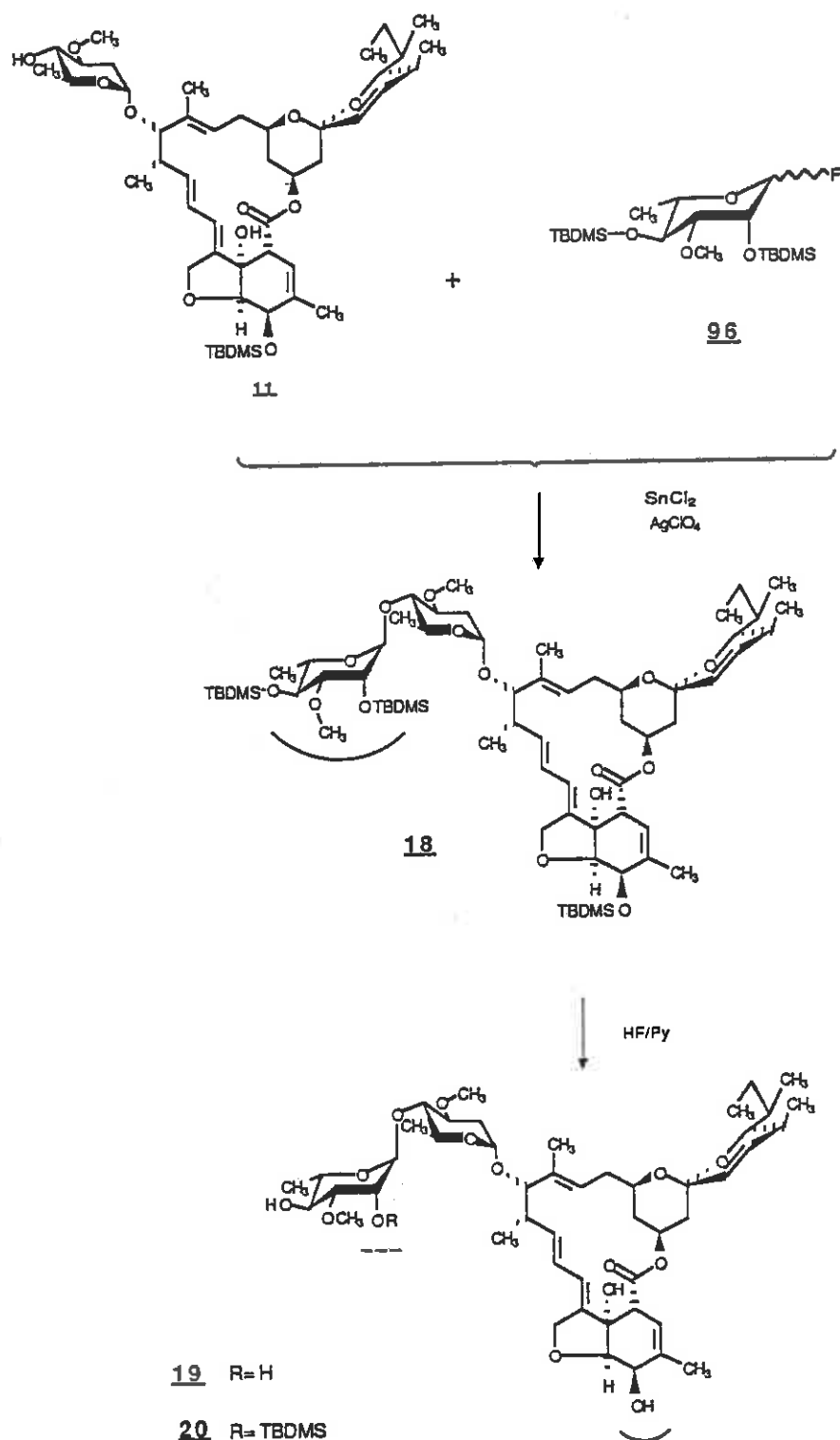


TABLEAU XII

GLYCOSYLATION DU DERIVE 96



SCHEMA 89

plus énergiques sont nécessaires (méthode G-2) pour obtenir le composé di-silylé (100).

Le tableau XIII présente le spectre de RMN du proton à 200 MHz du composé (96).

III.A.2.1. Glycosylation du dérivé oxygéné de l'oléandrose avec le monosaccharide de l'avermectine-B_{1a}

La glycosylation selon la méthode de MUKAIYAMA (64) du dérivé disilylé (96) avec le monosaccharide de l'avermectine-B_{1a} monosilylé (11) a permis d'obtenir le produit du couplage α - (18) avec un rendement de 44% (Schéma 89).

Le tableau XIV présente le spectre de RMN du carbone-13 de l'avermectine-B_{1a} modifiée (18).

III.A.2.2. Synthèse de deux analogues de l'avermectine-B_{1a} portant un atome d'oxygène en position C-2"

La libération des groupements silylés (comme au chapitre II.A.5.6) nous a permis d'obtenir deux composés (Schéma 89).

1) Le dérivé de l'avermectine-B_{1a} tétrahydroxylée en C-5, C-7, C-2" et C-4" (19) a été isolé avec un rendement de 45%.

2) Un composé de R_f supérieur à l'avermectine-B_{1a} a été isolé après 48 h de réaction selon la méthode P de désilylation avec un rendement de 45%.

Ce composé a pu être identifié par la RMN du proton et du carbone-13 comme un dérivé monosilylé de l'avermectine-B_{1a} modifiée (20). Le tableau XV présente le spectre de RMN ¹³C de (20).

La spectrométrie de masse (Cf Chapitre IV) indique que ce groupe silyle se trouve sur le sucre terminal et non sur l'aglycone.

D'une part, la considération des différences de réactivité chimique des deux fonctions éther silylique permet d'assigner la position de ce groupement en C-2".

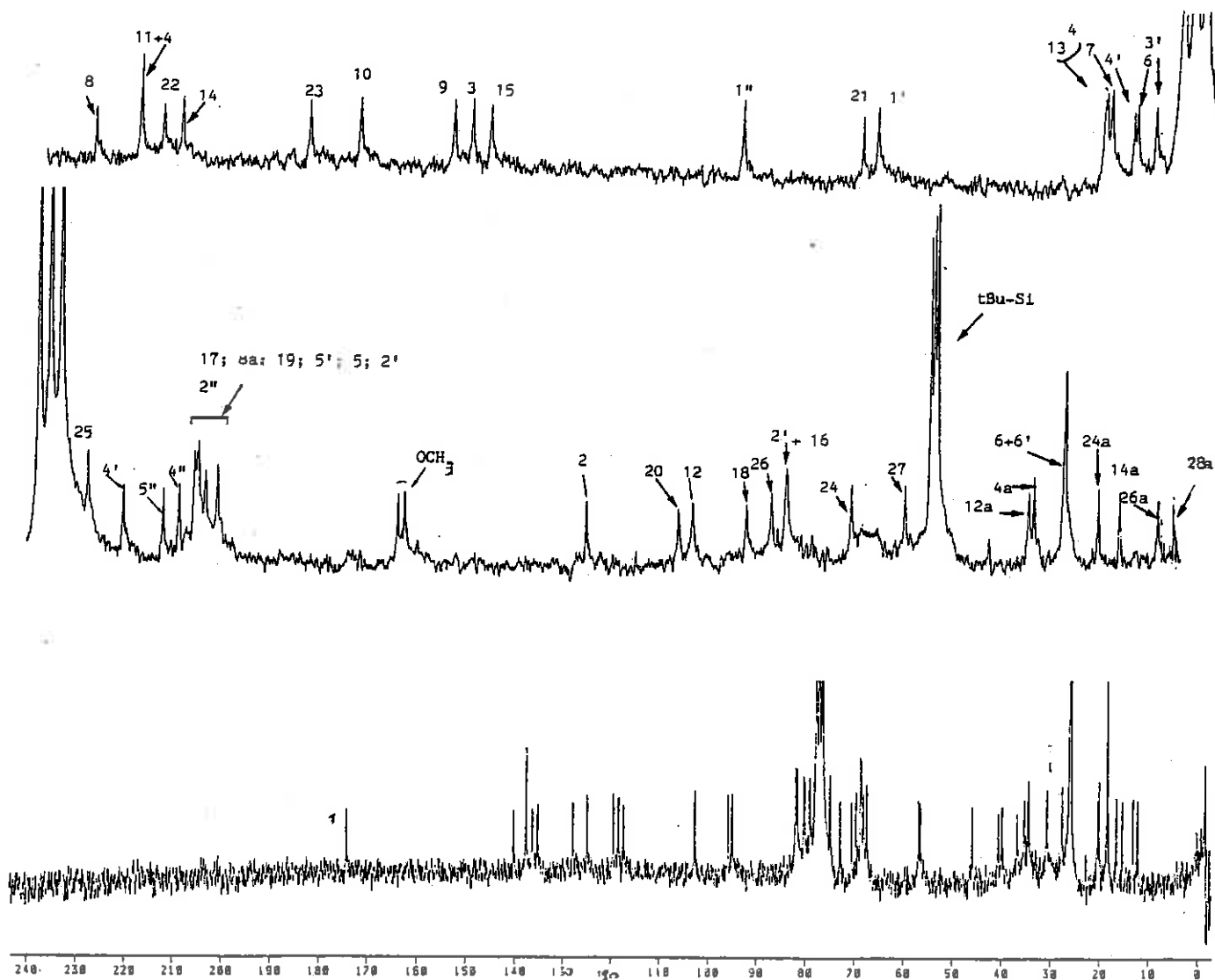
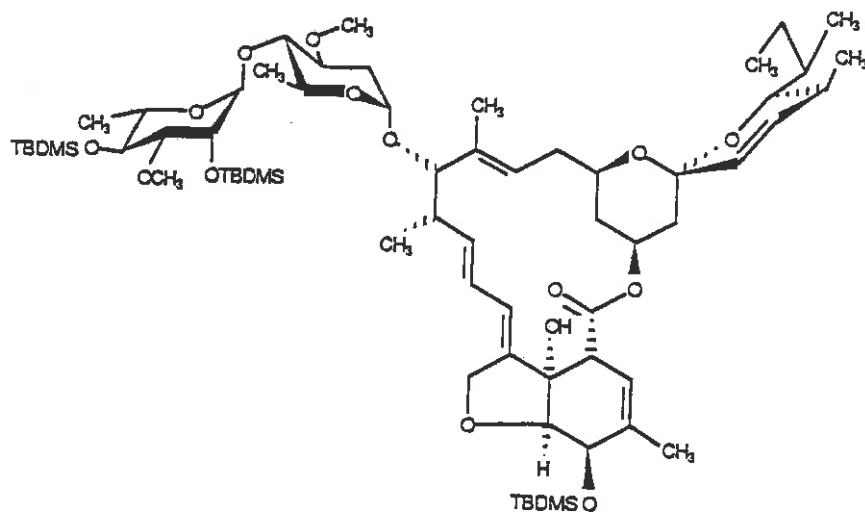
Spectre de RMN ^{13}C du dérivé trisilylé de l'ivermectine-B₁a 18

TABLEAU XIV

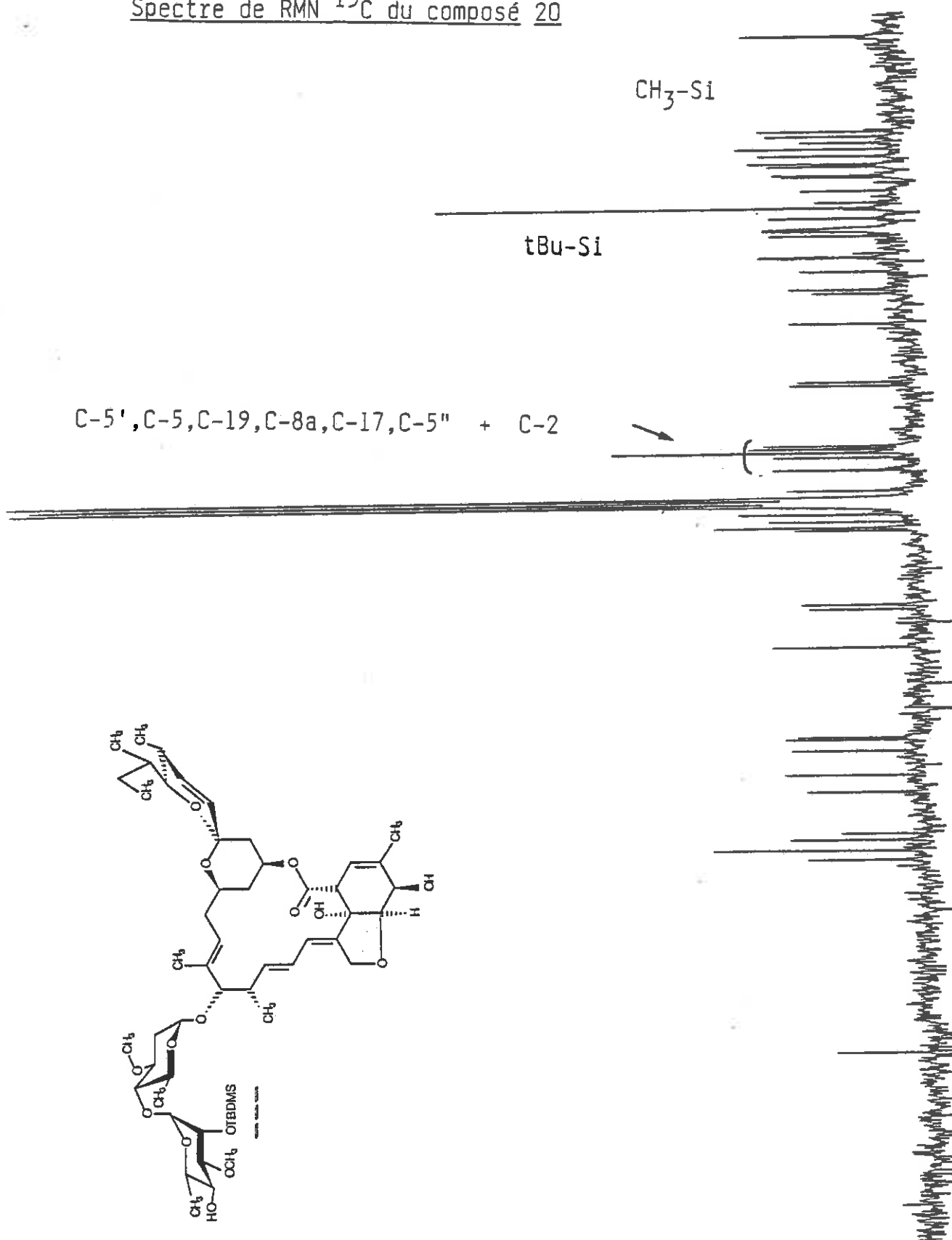
Spectre de RMN ^{13}C du composé 20

TABLEAU XV

En effet, dans le cas de tous les dérivés de l'avermectine, la libération des groupements O-ter-butyldiméthylsilyle en position C-4" s'effectue avec un rendement supérieur à 90% en moins de 24 h dans les mêmes conditions de réaction (Méthode P).

D'autre part, la réactivité de la fonction hydroxyle axiale en position C-2 du diol (99) s'est révélée très inférieure à celle en position C-4 (équatoriale) lors de la synthèse de l'intermédiaire (100) (Schéma 88).

On peut apporter une troisième considération d'ordre biologique. Les études de relation structure-activité (Cf I.D) ont démontré que la présence d'une fonction hydroxyle en position C-4" est nécessaire ; la présence d'un groupe protecteur O-ter-butyldiméthylsilyle dans cette position inactive les avermectines (28). Si les résultats biologiques des tests effectués avec ce composé indiquent que le produit est actif, cette structure sera confirmée.

III.B. SYNTHÈSE D'ANALOGUES DE L'OLEANDROSE AZOTE EN POSITION C-2

III.B.1. Présentation des dérivés azotés de l'avermectine

Plusieurs analogues de l'avermectine-B_{1a} portant des fonctions azotées ont été réalisés (28) (Cf. I.E.4). Certains de ces analogues ont présenté des propriétés intéressantes et, notamment, antibactériennes pour (7) et (7') (Tableau VI, p. 52).

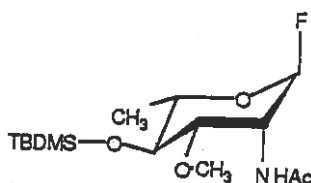
Tous ces dérivés ont été obtenus par des modifications fonctionnelles de l'avermectine-B_{1a} naturelle.

La fonctionnalisation de la position C-2" de l'avermectine peut être réalisée comme pour les dérivés précédents par hémisynthèse. Cependant, la présence d'une fonction azotée dans cette position entraîne des contraintes importantes au cours du chemin synthétique.

Par exemple, la libération d'une fonction amine protégée par les groupements protecteurs habituels des amines (acétate, trifluoroacétate, ...) en fin de synthèse est compromise par la fragilité de l'aglycone de l'avermectine-B₁a.

D'autre part, la présence d'un groupement de type acétamido en position C-2 conduira à une glycosylation de type 1-2 trans (Cf. II.A.5.2, Schéma 53).

Pour les raisons qui viennent d'être exposées, nous avons choisi de synthétiser le dérivé α -acétamido-2 (113) (Figure 38) comme intermédiaire de glycosylation dans le but de synthétiser une N-acétylavermectine.



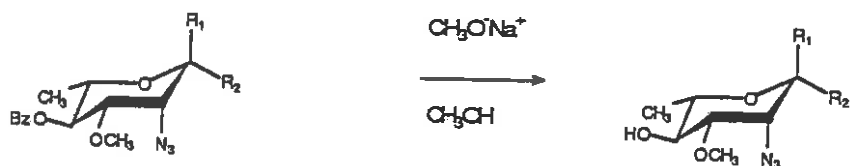
113

FIGURE 38

III.B.2. Synthèse du fluorure d'acétamido-2 O-ter-butyldiméthylsilyl-4 O-méthyl-3 α -L-rhamnopyrannosyle (113)

Nous avons réalisé la synthèse de ce dérivé α -acétamido-2 de l'oléandrose à partir du produit de transposition (60) (Cf. II.B.2.1).

La configuration de ce dernier produit permet d'obtenir directement par une réaction de S_N2 sur le triflate en C-2 les composés azido-2 (103) et (104) (Schéma 90), comme dans le cas des dérivés fluorés précédents (II.B.2.2).

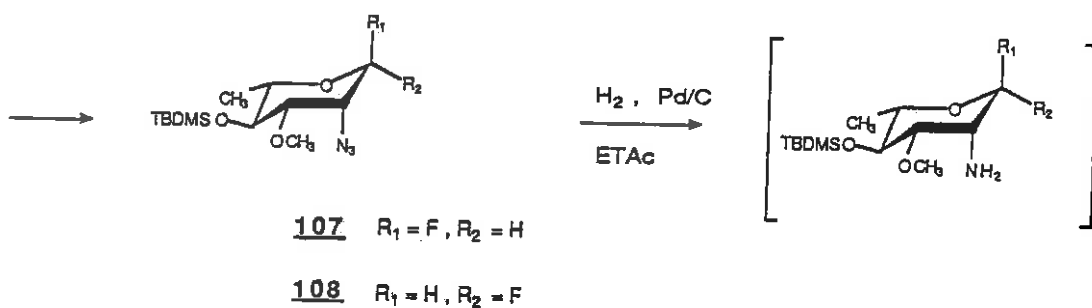


103 $R_1 = F, R_2 = H$

104 $R_1 = H, R_2 = F$

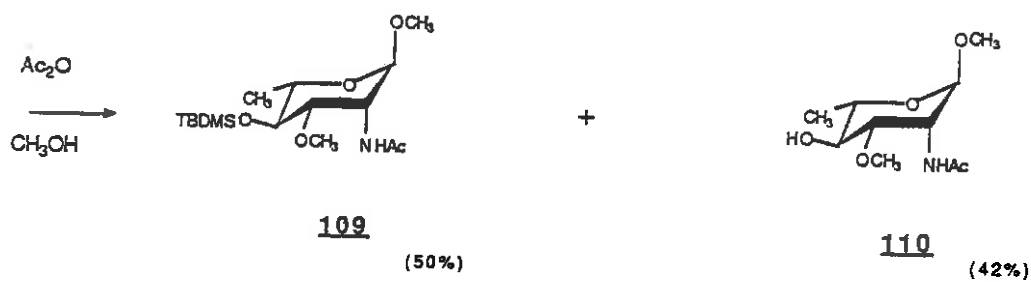
105 $R_1 = F, R_2 = H$

106 $R_1 = H, R_2 = F$



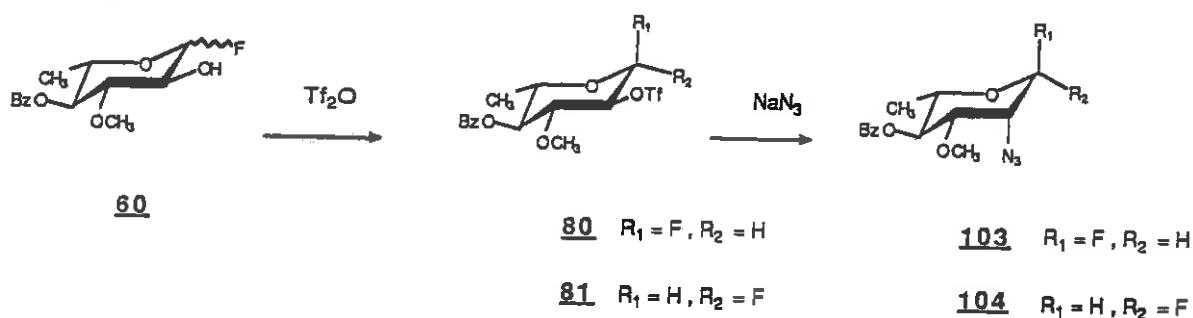
107 $R_1 = F, R_2 = H$

108 $R_1 = H, R_2 = F$



109
(50%)

110
(42%)



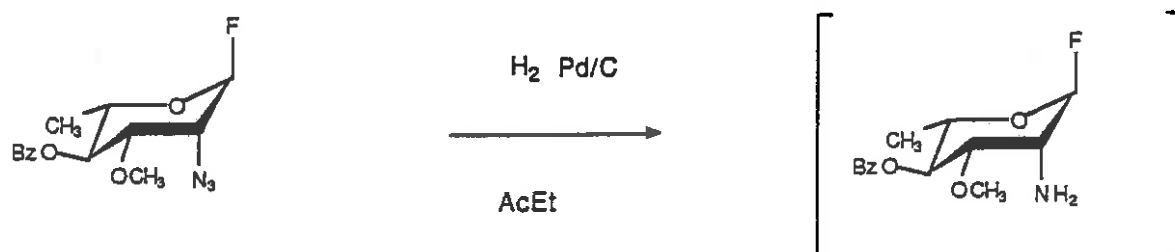
SCHEMA 90

La fonction azido-2 peut alors conduire à la fonction amino-2 puis acétamido-2 par hydrogénation et acétylation (Schémas 91, 92).

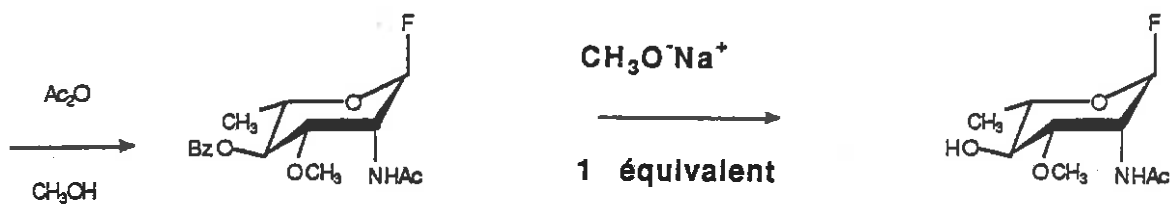
Dans la première approche, nous avons choisi de remplacer le groupe benzoate en C-4 par le groupe silyle avant de mettre en place le groupe acétamido en position-2 (Schéma 91).

Les conditions d'acétylation de l'amine ont provoqué la perte du fluor anomérique et le couplage avec le méthanol. C'est probablement la présence des ions fluorures issus de la glycosylation avec le méthanol qui est responsable de la désilylation partielle du composé (109).

Dans une seconde approche, nous avons mis en place le groupement acétamido en premier lieu puis remplacé le groupe benzoate par un groupe silyle en position C-4 (Schéma 92).

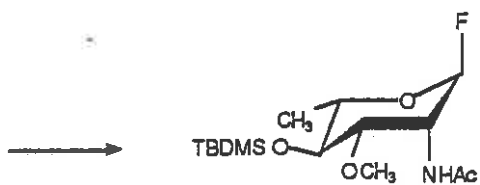


103 R₁ = F, R₂ = H



111

112



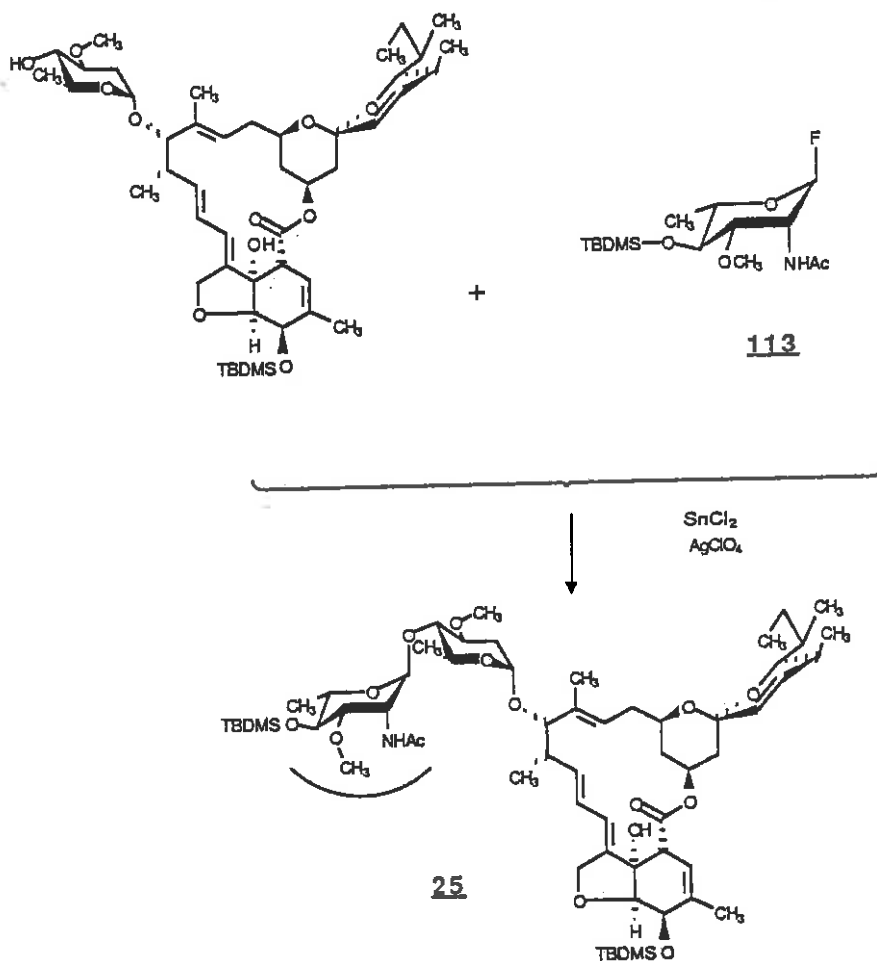
113

Le tableau XVI présente le spectre de proton de l'intermédiaire (113).

III.B.3. Couplage du dérivé azoté (113) avec le monosaccharide de l'avermectine-B₁a monosilylée

La glycosylation du dérivé (113) avec le monosaccharide de l'avermectine-B₁a monosilylée (11) a permis d'obtenir le dérivé (25) avec un rendement de 18% (Schéma 93).

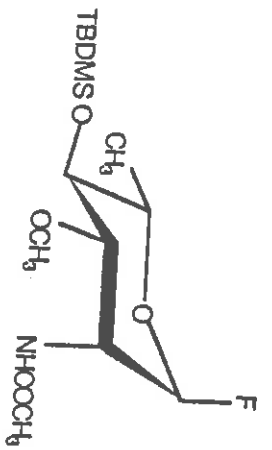
GLYCOSYLATION DU DERIVE 113



SCHEMA 93

Spectre de RMN ¹H du composé 113

(200 MHz CHCl₃)



113

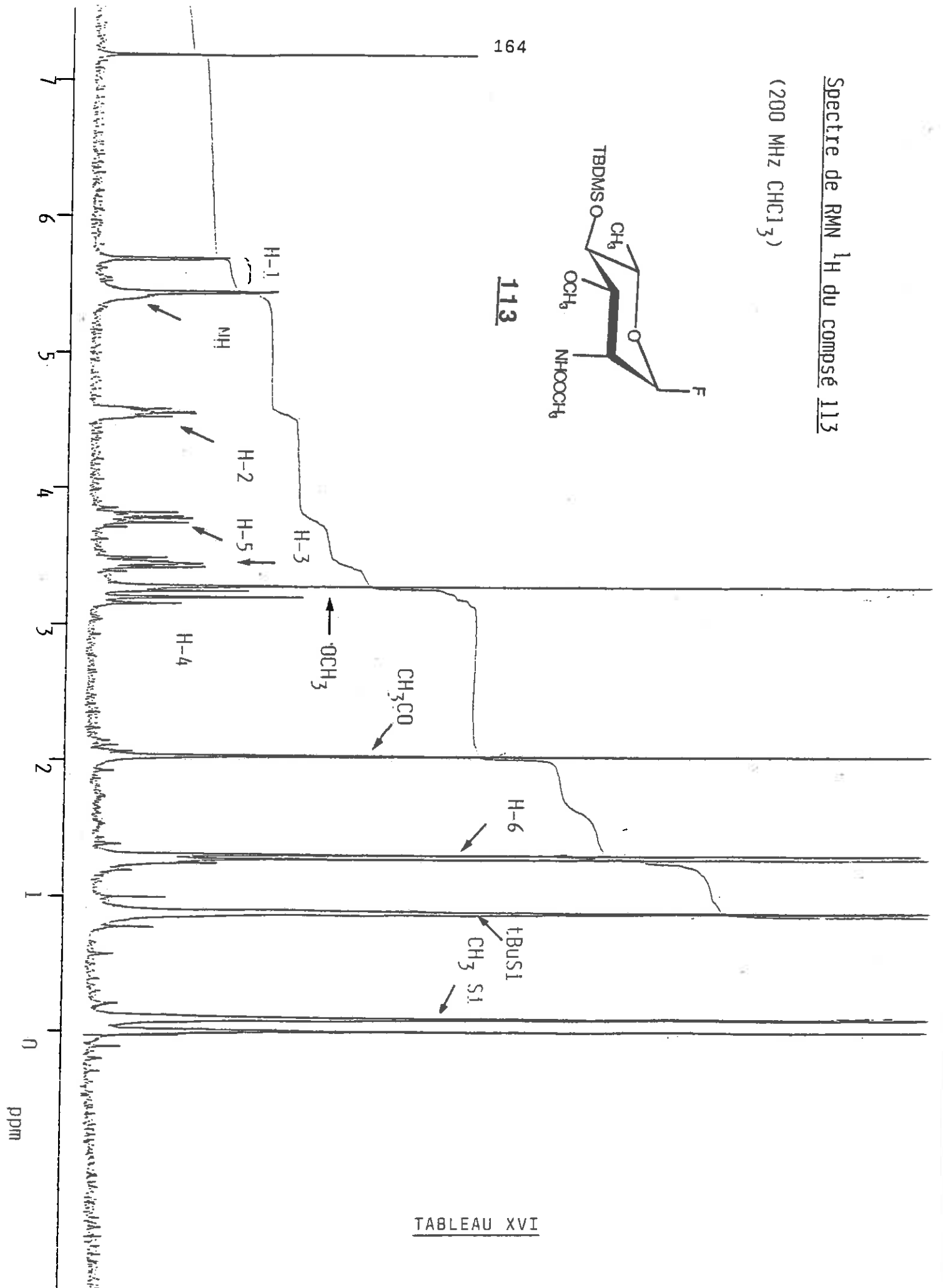
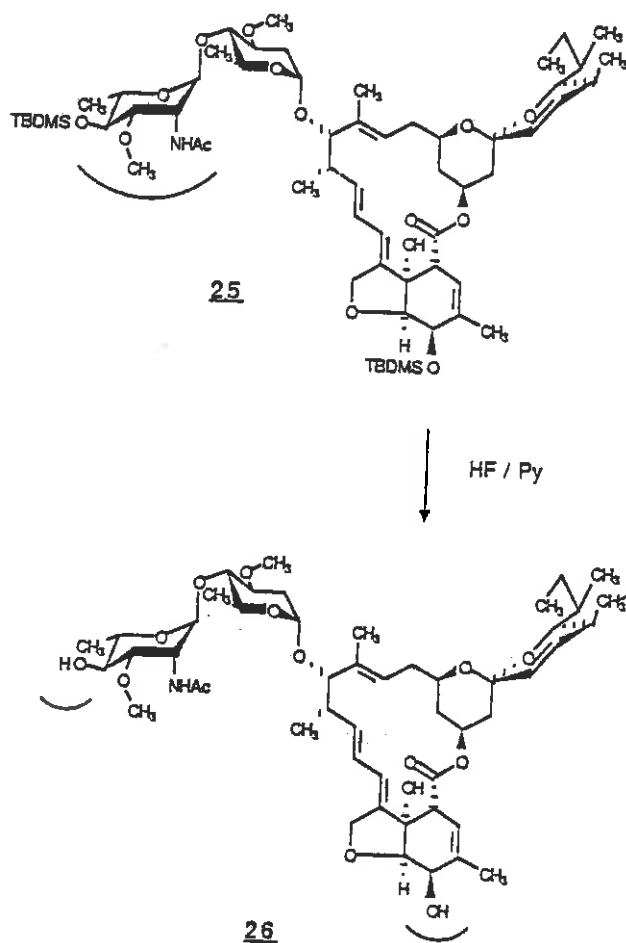


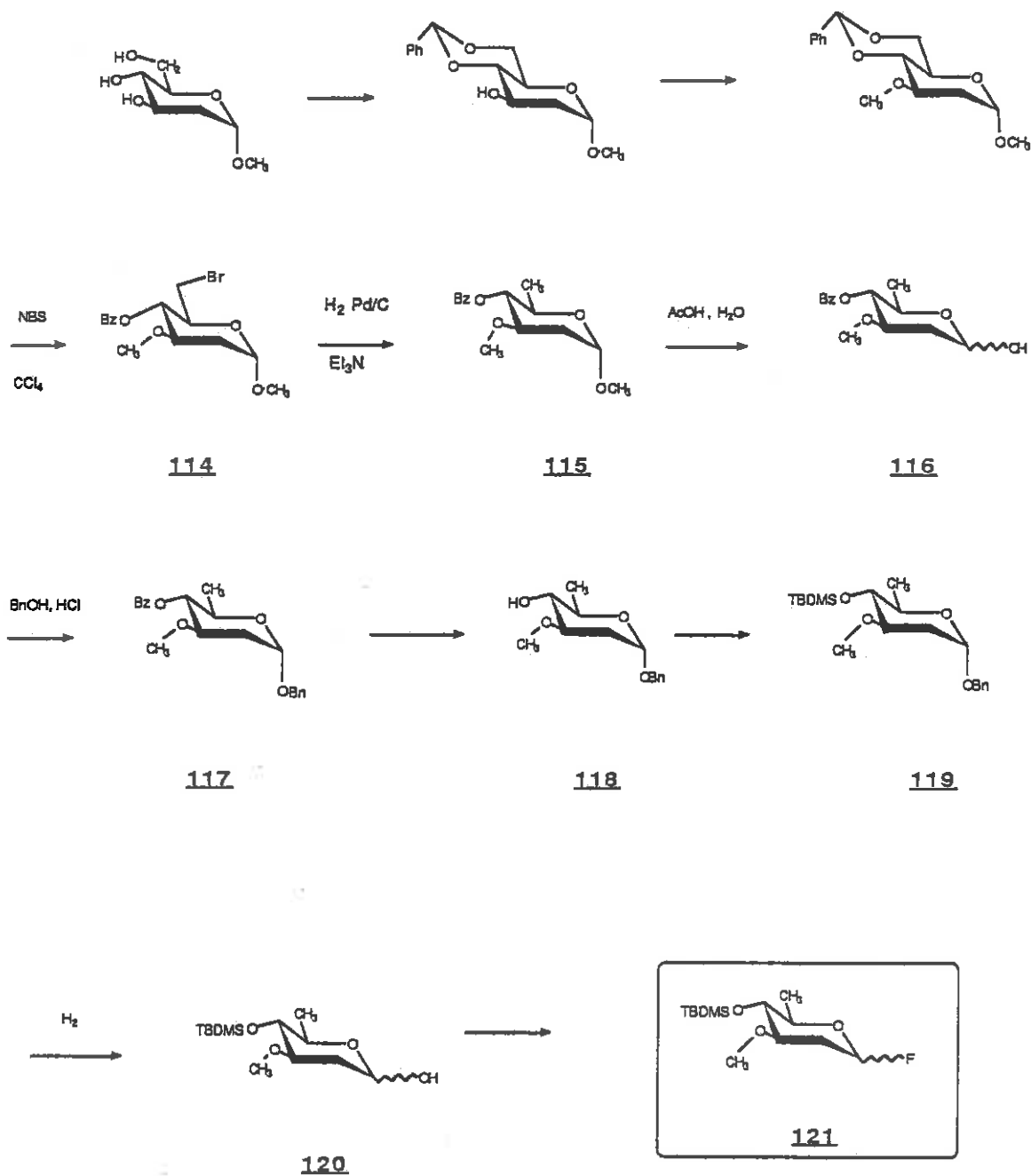
TABLEAU XVI

Les preuves de structure sont apportées par la spectrométrie de masse (Cf. Chapitre IV, M^+ , fragments B, C, D et E).

Le dérivé (25) a ensuite été désilylé (Cf. II.A.5.6) pour fournir le composé (26) (Schéma 94) avec un rendement de 80%.



SCHEMA 94



SCHEMA 95

III.C. SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS D'AVERMECTINE PORTANT DEUX UNITÉS D'OLEANDROSES ENANTIOMÈRES

III.C.1. Synthèse du dérivé D-oléandrose

Le schéma 95 présente la voie d'accès que nous avons choisie pour synthétiser l'intermédiaire (121) en 11 étapes à partir du "désoxy-2 α -D-glucopyranoside de méthyle" (produit commercial).

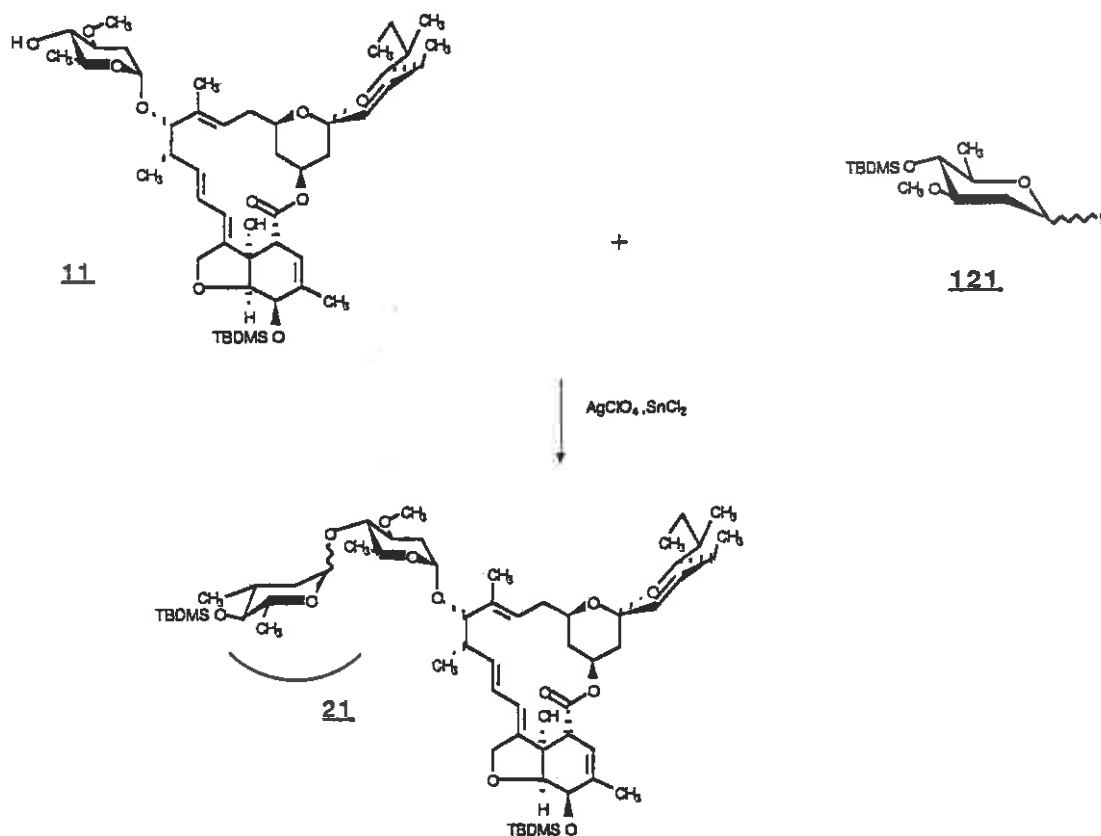
Les deux premières étapes sont effectuées de manière classique (PhCHO, ZnCl₂) puis (NaH, MeI). Le dérivé bromé (114) est obtenu par ouverture du benzylidène-4,6 par NBS selon la méthode de Hanessian (134). Ce dérivé bromé conduit au dérivé désoxy-6 par hydrogénation en présence de triéthylamine. Il est ensuite nécessaire de remplacer le groupement O-méthyle anomérique par un groupe O-benzyle.

En effet, pour placer un atome de fluor en position anomérique en présence du groupement O-ter-butyl-diméthylsilyle il est nécessaire de libérer la fonction hydroxyle anomérique dans des conditions d'hydrogénolyse très douces.

Au cours de la dernière étape (introduction du fluor anomérique), la purification du produit s'est avérée extrêmement difficile, entraînant une décomposition importante.

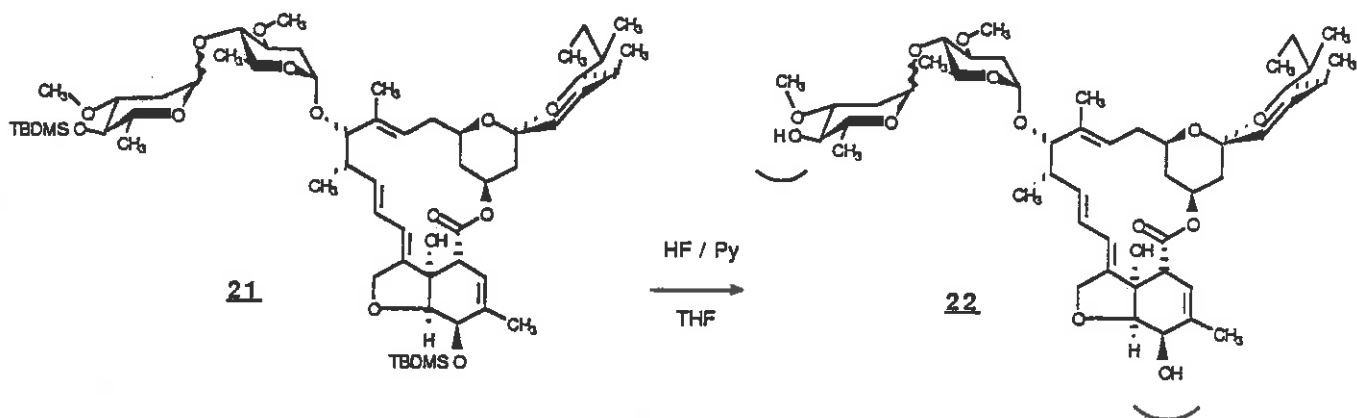
III.C.2. Glycosylation du fluorure de O-ter-butyl-diméthylsilyl-4-D-oléandrosyle (121) - Obtention de l'avermectine-B_{1a} portant deux unités oléandrose énantiomères

La glycosylation du dérivé (121) brut a fourni le composé de glycosylation (21) (Schéma 96) avec un rendement de 15%. La spectrométrie de masse fournit la preuve de la glycosylation (MH⁺, fragments A, B, C, D et E) (Cf. Chapitre IV).



SCHEMA 96

La désilylation (Cf. II.A.5.6) de ce dérivé d'avermectine portant deux résidus oléandrose énantiomères a fourni le composé (22) avec 85% de rendement (Schéma 97). La spectrométrie de masse fournit les preuves de la structure du composé (22) (Chapitre IV).



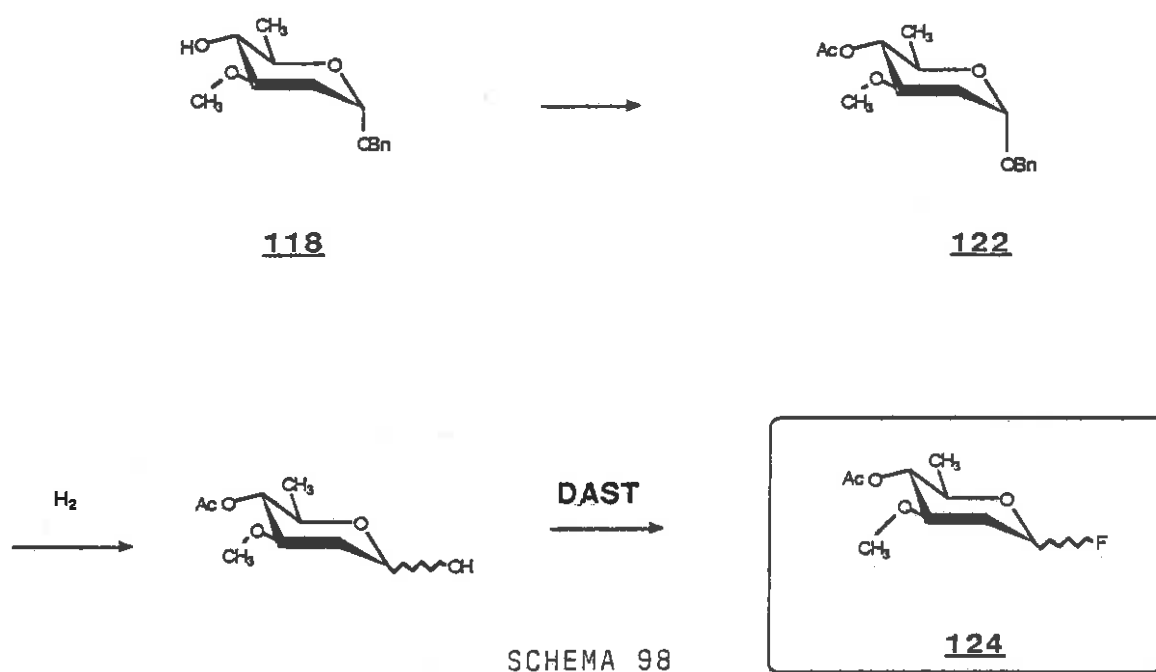
SCHEMA 97

En raison de la faible quantité de dérivé obtenu (1,5 mg) le spectre de RMN du carbone 13 n'a pu être enregistré. Pour cette raison, la stéréochimie de la glycosylation n'a pas pu être déterminée.

Dans le but d'obtenir d'une part un intermédiaire fluoré pur et d'autre part un meilleur rendement de glycosylation nous avons envisagé la synthèse du dérivé O-acétyl-4 du D-oléandrose. Les résultats des études de relation structure-activité (28) (Cf. I.D) indiquent qu'il n'existe que très peu de différence d'activité entre les dérivés d'ivermectine et les dérivés O-acétylés en position C-4". D'après les premières études (135), le groupement acétate semble être rapidement hydrolysé dans le milieu biologique.

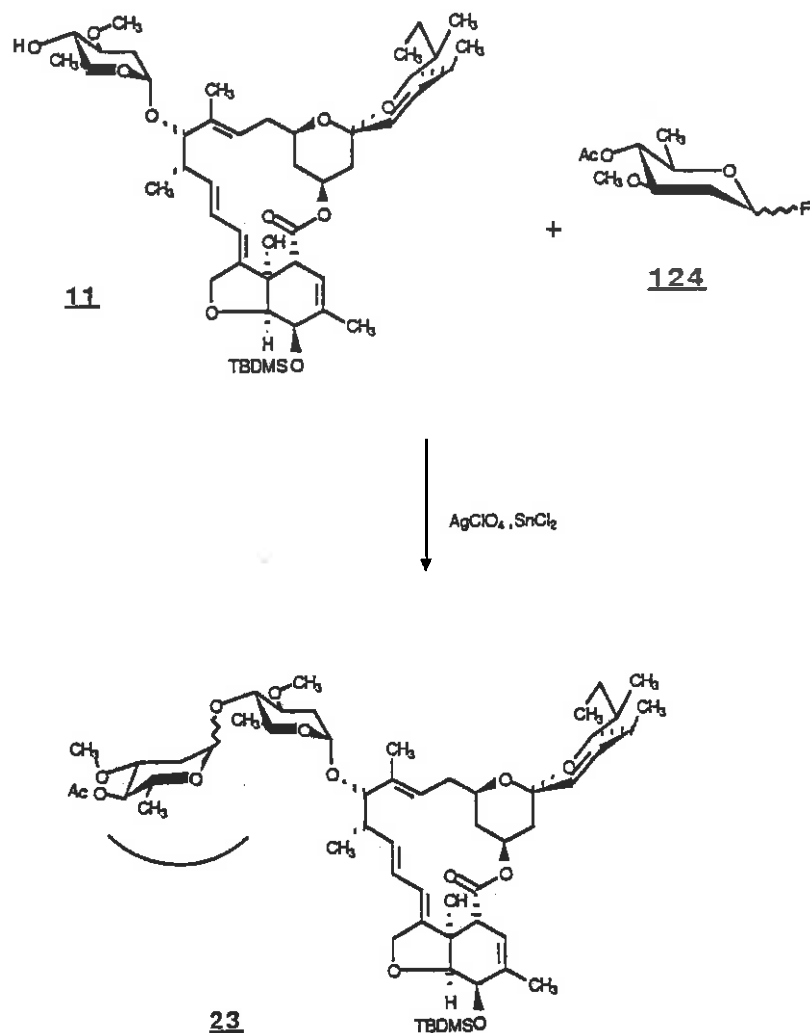
III.C.3. Synthèse du fluorure de O-acétyl-4 α -D-oléandrosyle (124)

Pour obtenir le dérivé (124) nous avons modifié le chemin synthétique de son homologue silylé (121). Ce dérivé (124) s'est avéré plus stable vis-à-vis de la purification par chromatographie. Le schéma 98 présente la voie d'accès à l'intermédiaire de glycosylation (124) à partir de l'alcool (118).



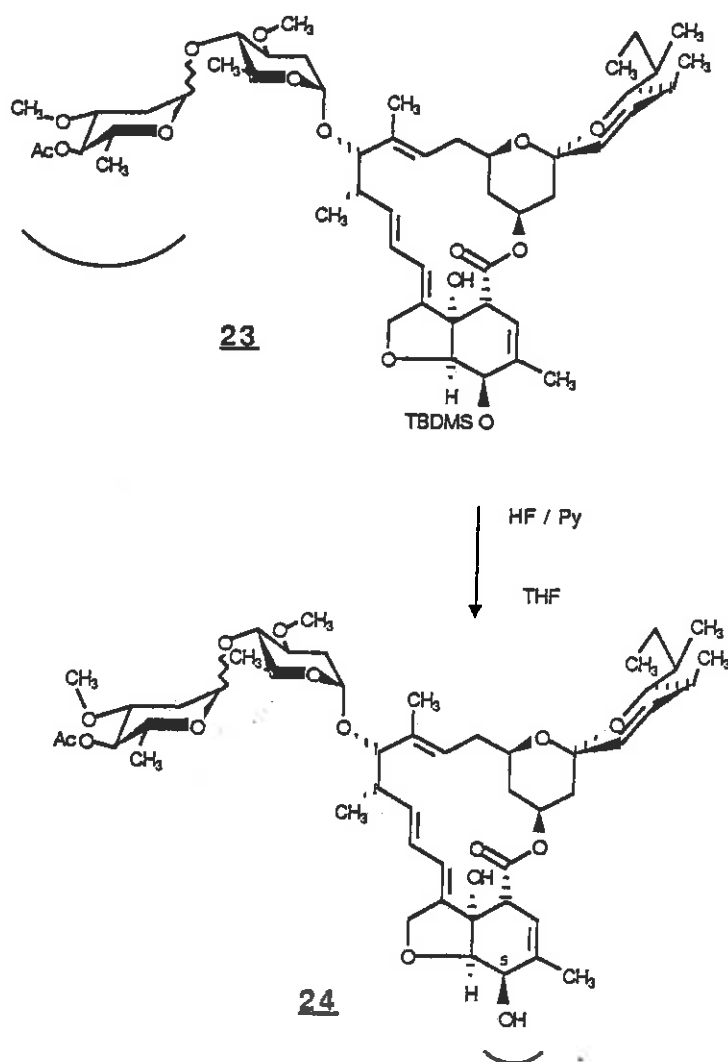
III.C.4. Couplage du fluorure de O-acétyl-4 α -D-oléandrosyle avec le monosaccharide de l'ivermectine-B_{1a}

Nous avons réalisé le couplage du dérivé acétylé du α -oléandrose avec le monosaccharide de l'ivermectine-B_{1a} monosilylé avec un rendement de 30% (Schéma 99). Ici encore, en raison de la faible quantité de produit obtenu (2 mg), l'enregistrement du spectre de RMN du carbone-13 n'a pas permis de déterminer la stéréochimie de la glycosylation.



SCHEMA 99

La libération du groupement O-silylé en position C-5 a fourni, avec 95% de rendement, l'analogue de l'ivermectine-B₁a portant le disaccharide (O-acétyl-4'' D-oléandrosyl)-4' L-oléandrosyl-13 (**24**) (Schéma 100).

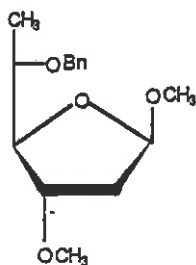


SCHEMA 100

Les preuves de structure du composé de couplage et du composé désilylé sont apportées par la spectrométrie de masse (IC). Le résumé des preuves structurales et des résultats biologiques est présenté au chapitre IV.

III.D. SYNTHESE D'UN ANALOGUE L-FURANNOOLEANDROSE

Parmi les analogues de l'oléandrose naturel, nous avons imaginé la synthèse d'un analogue de l'oléandrose de configuration L-furannoside (Figure 39).



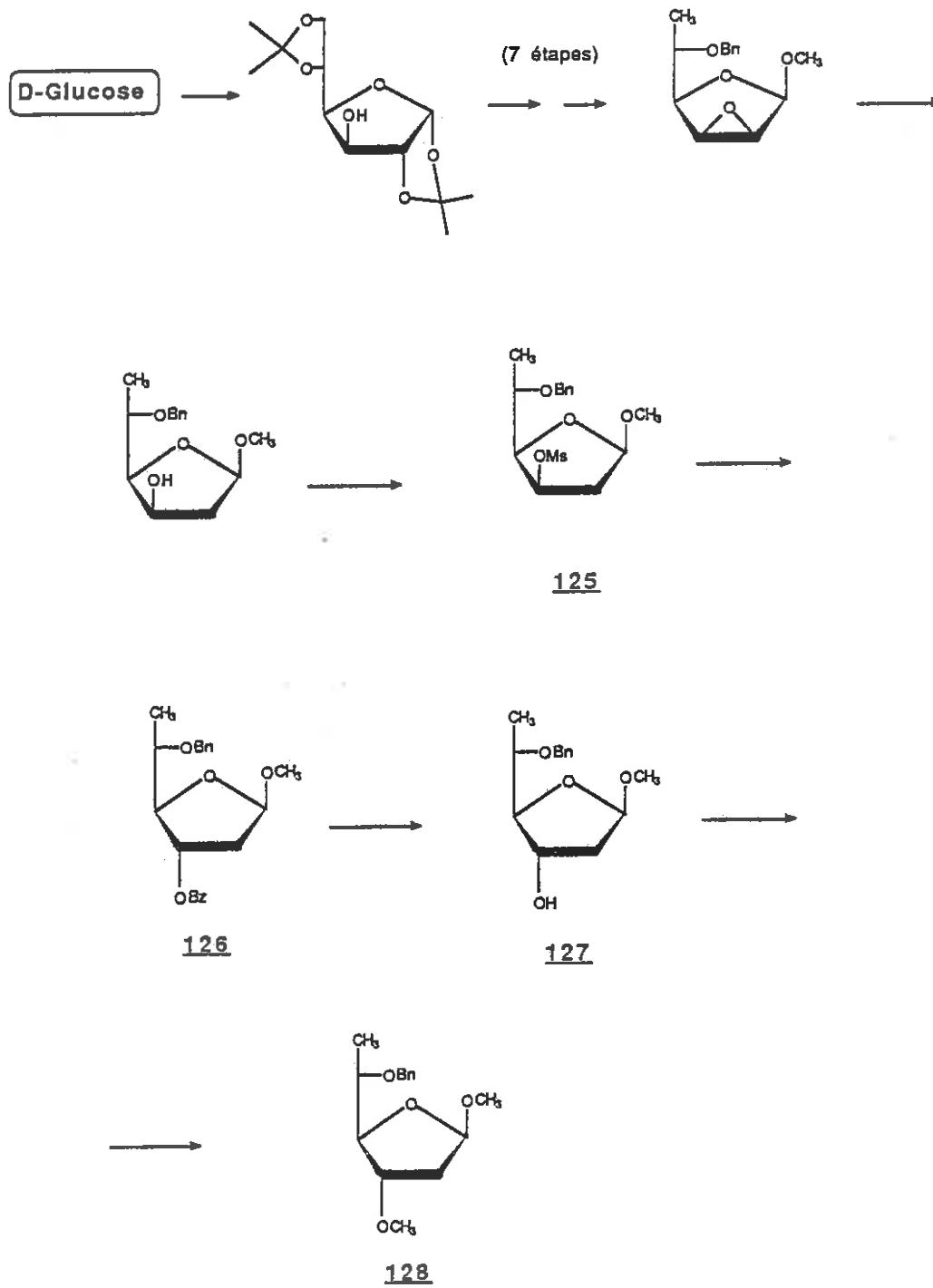
128

FIGURE 39

Nous avons pu réaliser la synthèse de ce dérivé selon le chemin réactionnel présenté sur le schéma 101. Le mésylate (125) est préparé selon la méthode de MEDGYES et KUSZMANN (136) en 10 étapes à partir du D-glucose.

La substitution nucléophile S_N2 du groupement mésylate par un groupement benzoate puis le remplacement du groupe benzoate par un groupe O-méthyle permet d'obtenir le dérivé du α -L-furannooléandrose de méthyle (128).

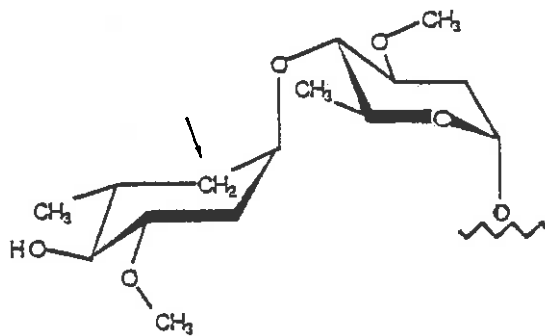
La mise au point des conditions de glycosidation de ce dérivé L-furannooléandrose est actuellement poursuivie dans notre laboratoire. Les résultats de ces études seront présentés ultérieurement.



SCHEMA 101

III.E. PROJET DE MODIFICATION STRUCTURALE DE L'AVERMECTINE-B_{1a}
ANALOGUE CARBOCYCLIQUE DE L'OLEANDROSE ET C-DISACCHARIDE

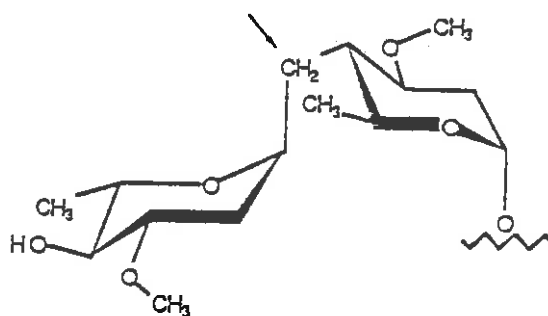
Dans le but de renforcer la liaison entre les deux résidus saccharides de l'avermectine (Cf. I.F.1) nous avons envisagé deux modifications fonctionnelles fondamentales. La première consiste à synthétiser l'analogue carbocyclique du résidu oléandrose terminal de l'avermectine-B_{1a} (Figure 40). Dans ce cas, la liaison entre les deux résidus saccharide et pseudo-saccharide n'est plus de type glycosidique mais devient une liaison éther (Figure 40).



Analogue carbocyclique de l'oléandrose terminal

FIGURE 40

La seconde consiste à synthétiser un analogue C-disaccharide (Figure 41) (140,141).



Analogue C-disaccharide

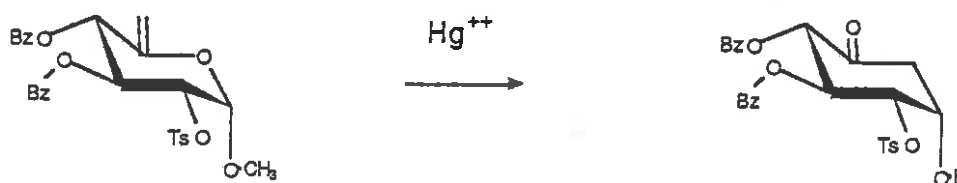
FIGURE 41

Dans le cas de ces deux derniers analogues, la liaison entre les deux résidus "oléandrose" n'est plus une liaison glycosidique et ne sera pas hydrolysée dans les conditions biologiques.

III.E.1. Synthèse d'un analogue carbocyclique de l'oléandrose

Découverte de la réaction de FERRIER

En cherchant une méthode d'accès à des composés cyclopentaniques hautement fonctionnalisés, FERRIER (137) a découvert que le traitement par un sel mercurique du désoxy-6 hexéno-5 pyranoside (A) (Schéma 102) conduisait à la cyclohexanone (B) :



SCHEMA 102

Depuis, cette réaction a été utilisée pour la synthèse de nombreux dérivés carbocycliques des hydrates de carbone (138,139).

Cette réaction permet de conserver tous les centres de chiralité de l'hydrate de carbone de départ.

La mise au point de ces dérivés est poursuivie par plusieurs de nos collègues au laboratoire. Les résultats de ces travaux seront présentés ultérieurement.

CHAPITRE IV

DETERMINATION DES STRUCTURES DES ANALOGUES D'EVERMECTINES PAR
RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU PROTON, DU CARBONE-13 ET DU
FLUOR-19 ET SPECTROMETRIE DE MASSE
ACTIVITE BIOLOGIQUE DES ANALOGUES D'EVERMECTINE

DETERMINATION DES STRUCTURES DES ANALOGUES D'EVERMECTINES PAR
RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU PROTON, DU CARBONE-13 ET DU
FLUOR-19 ET SPECTROMETRIE DE MASSE
ACTIVITE BIOLOGIQUE DES ANALOGUES D'EVERMECTINES

IV.A. DETERMINATION DE STRUCTURE - PROPRIETES SPECTRALES
GENERALES DES DERIVES DE L'EVERMECTINE-B_{1a}

IV.A.1. Propriétés spectrales en infrarouge et en ultraviolet
des milbémycines et des avermectines

IV.A.1.1. Absorption infrarouge des avermectines et des
milbémycines

Comme pour toutes les milbémycines (sauf β_3) les spectres d'absorption infrarouge de tous les dérivés d'evermectines A ou B présentent des bandes d'absorption caractéristiques des groupes hydroxyles (3550-3450) mais surtout de la lactone intramoléculaire (1708 cm^{-1}). Dans le cas des milbémycines- α_5 à $-\alpha_8$ on voit également un groupement ester (1720 cm^{-1}).

IV.A.1.2. Absorption ultraviolette des avermectines

Toutes les milbémycines et les avermectines présentent une absorption caractéristique d'un diène conjugué $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 245 nm avec $26000 < \epsilon < 30000$.

IV.A.2. Résonance Magnétique Nucléaire du proton, du carbone-13 et du fluor-19

IV.A.2.1. Détermination de la structure des hydrates de carbone fluorés par la RMN du proton, du carbone-13 et du fluor-19 - Constantes de couplages associées aux structures des hydrates de carbone fluorés

Le fluor-19, isotope naturel du fluor, possède un spin nucléaire de $\frac{1}{2}$. La présence d'un ou de plusieurs atomes de fluor dans une molécule complique souvent la résolution de ses spectres de RMN.

En effet, la grandeur des constantes de couplages ainsi que l'existence de couplages à longue distance rendent les spectres très complexes. Il est alors indispensable d'avoir recours à la RMN à haut champ (400 MHz) pour les spectres du proton.

D'une manière générale, l'amplitude des constantes de couplage dépend de l'électronégativité des atomes et de leur position relative (stéréochimie).

Il existe un ouvrage complet sur les seuls couplages avec le fluor en RMN du proton dans les composés organiques (142).

IV.A.2.1.1. Valeurs des constantes de couplage proton-fluor

Nous ne parlerons ici que des dérivés fluorés qui nous ont intéressés, c'est-à-dire des hydrates de carbone fluorés en position C-1 et C-2.

On peut résumer comme suit la valeur des différentes constantes de couplage proton - fluor-19.

1) Constante de couplage géminale proton-fluor

La constante de couplage géminale $^2J_{H-F}$ est de l'ordre de 50 Hz (48-52 Hz), quelle que soit la position de l'atome de fluor.

2) Constante de couplage vicinale proton-fluor trans-diaxiale

La constante de couplage trans-diaxiale est très importante et est fonction de l'angle F-C-C-H (Figure 42).

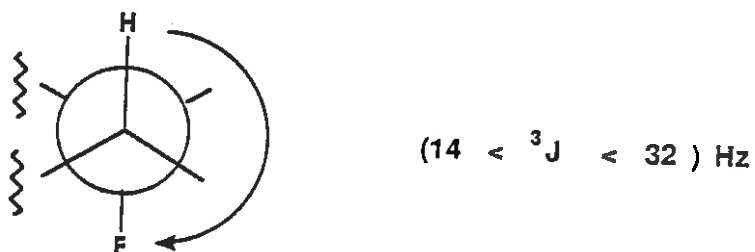


FIGURE 42

3) Constante de couplage vicinale proton-fluor trans-diéquatoriale

La constante de couplage trans-diéquatoriale est très faible, voire nulle (Figure 43).

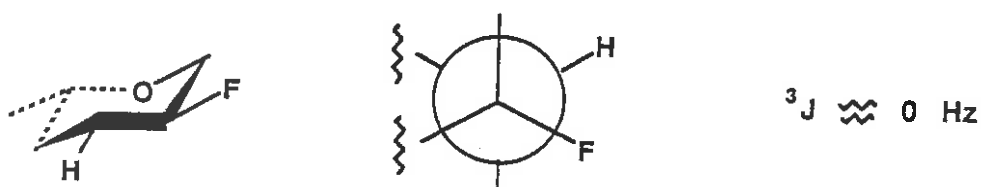


FIGURE 43

4) Constante de couplage vicinale proton-fluor anomérique-axial en relation gauche

Dans le cas où l'atome de fluor est en position anomérique et en configuration axiale, la constante de couplage avec un atome d'hydrogène vicinal en configuration équatoriale sera de l'ordre de ${}^3J_{H-F} = 1 \text{ Hz}$ (Figure 44).

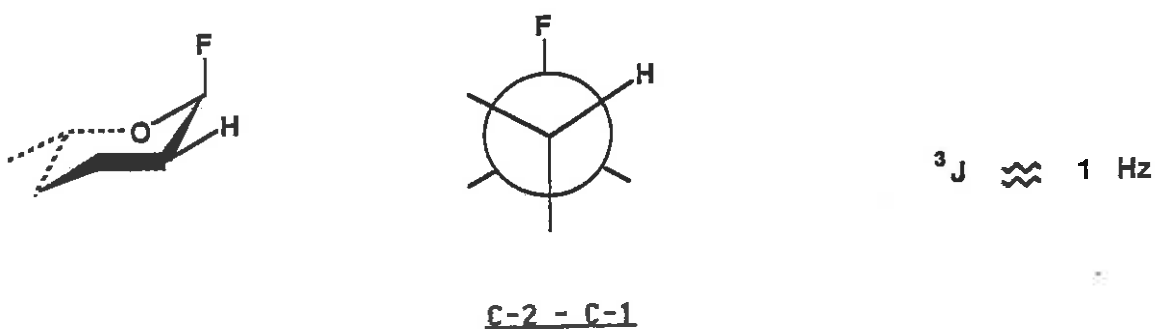


FIGURE 44

5) Constante de couplage vicinale proton-fluor anomérique-équatorial en relation gauche

Dans ce cas, l'atome de fluor en position anomérique est en configuration équatoriale, la constante de couplage avec un atome d'hydrogène vicinal en configuration axiale sera comprise entre 7 et 13 Hz (Figure 45).

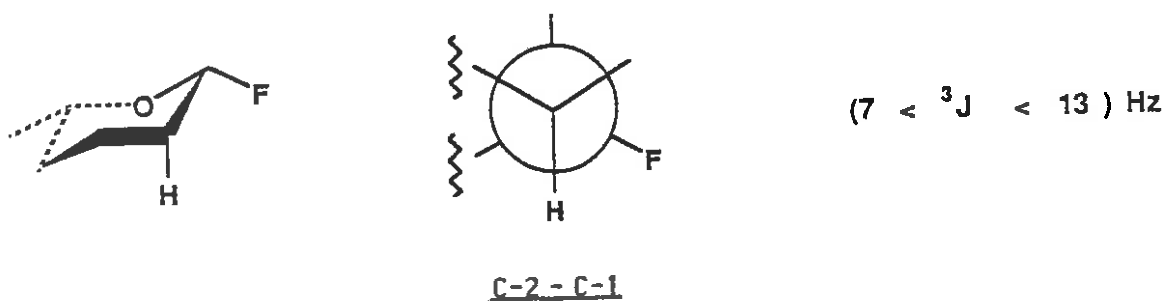


FIGURE 45

6) Constante de couplage vicinale proton-fluor-2 en relation gauche

Si l'atome de fluor est en position C-2, la constante de couplage avec un atome d'hydrogène en position gauche ira de 2 à 15 Hz (Figure 46).

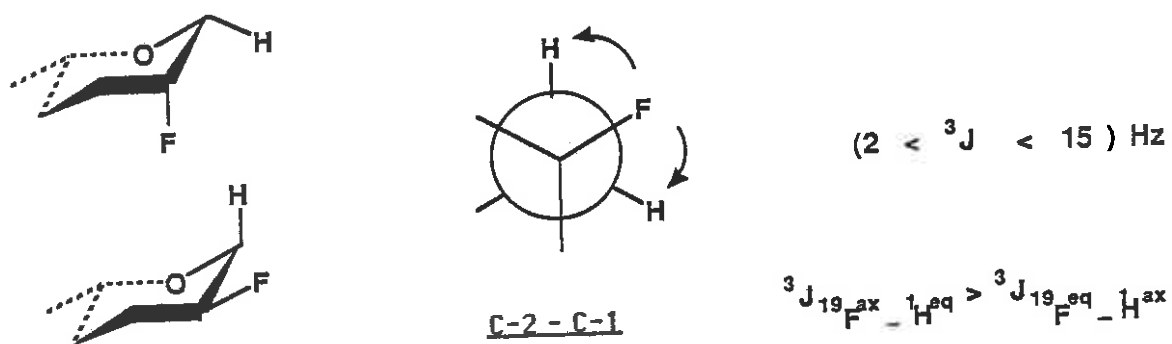


FIGURE 46

IV.A.2.1.2. Valeurs des constantes de couplage carbone-13 - fluor-19

En RMN du carbone-13 des hydrates de carbone contenant un ou plusieurs atomes de fluor on observe de nombreux couplages longue distance. Ainsi, dans les spectres de carbone-13 de ces composés apparaissent de nombreux doublets et triplets, tout comme en l'absence de découplage des protons.

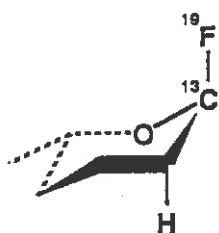
Il est parfois possible d'assigner totalement le spectre simplement par la nature des constantes de couplage et les déplacements chimiques d'un mélange complexe comme le composé (60) (Tableau XVII, p. 190).

De même que pour la RMN du proton, la constante de couplage dépend de l'électronégativité et de la position relative des substituants (stéréochimie).

Dans le cas des hydrates de carbone portant un ou plusieurs atomes de fluor en position C-1 ou C-2 on peut résumer comme suit les valeurs des constantes de couplage carbone-fluor.

1) Constante de couplage directe carbone anomérique
 → fluor anomérique axial

Dans le cas où l'atome de fluor en position anomérique est en configuration axiale (Figure 47), la constante de couplage directe est comprise entre 216 et 228 Hz.

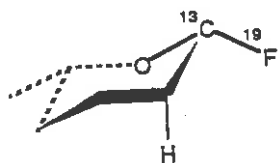


$$(216 < {}^1J < 228) \text{ Hz}$$

FIGURE 47

2) Constante de couplage directe carbone anomérique
 → fluor anomérique équatorial

Dans le cas où l'atome de fluor en position anomérique est en configuration équatoriale, la constante de couplage est comprise entre 195 et 215 Hz (Figure 48).

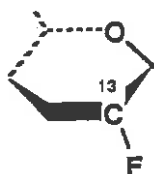


$$(195 < {}^1J < 215) \text{ Hz}$$

FIGURE 48

3) Constante de couplage directe C-2 - fluor
(composés monofluorés)

Dans le cas des composés C-2 monofluorés, la constante de couplage directe est comprise entre 180 et 193 Hz (Figure 49).

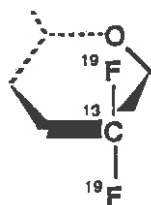


$$(180 < {}^1J < 193) \text{ Hz}$$

FIGURE 49

4) Constante de couplage directe C-2 - fluor
(composés C-2 gem-difluorés)

Dans le cas des composés C-2 gem-difluorés, la constante de couplage directe C-2 - fluor est comprise entre 245 et 265 Hz (Figure 50). La constante de couplage avec chaque atome de fluor étant souvent identique, on observe généralement un grand triplet d'une longueur de ≈ 500 Hz.



$$(245 < {}^1J < 265) \text{ Hz}$$

FIGURE 50

5) Constante de couplage géminal carbonne - fluor

La valeur de la constante de couplage géminal dépend de l'orientation relative de l'atome de fluor et du substituant porté par l'atome de carbone couplé (Figure 51).

Lorsque la relation est trans, la constante de couplage est supérieure à 24 Hz. Lorsque la relation est cis, la constante de couplage est inférieure à 20 Hz.

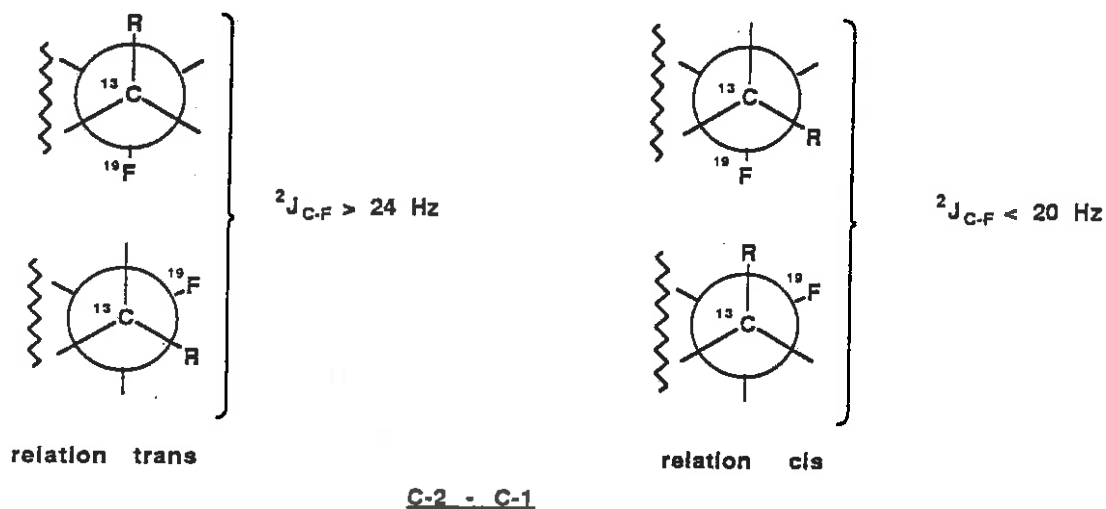


FIGURE 51

6) Constante de couplage vicinale carbonne - fluor

La constante de couplage vicinale dépend de l'orientation relative du carbone et du fluor (Figure 52).

- Dans le cas d'une relation trans, la constante de couplage vicinale carbonne - fluor est comprise entre 6 et 10 Hz.
- Dans le cas d'une relation gauche, la constante de couplage carbonne - fluor est inférieure à 5 Hz.

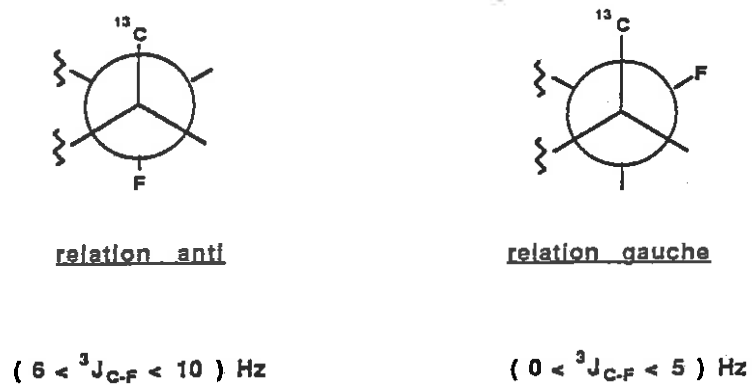


FIGURE 52

7) Cas particulier : couplage du carbone C-5 avec un atome de fluorure au travers de l'atome d'oxygène du cycle

Dans le cas où un atome de fluorure en position anomérique est en configuration équatoriale (relation trans), on observe une constante de couplage vicinale allant de 3 à 5 Hz (Figure 53).

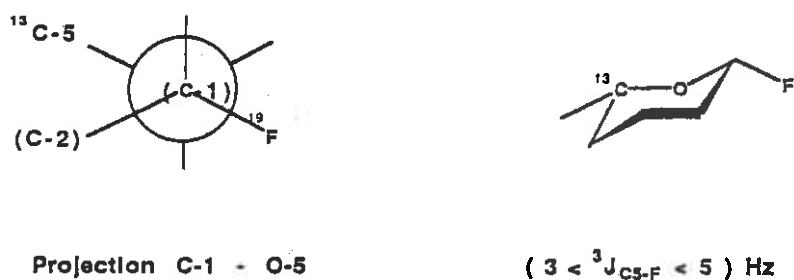


FIGURE 53

Spectre de RMN ^{13}C du composé 60

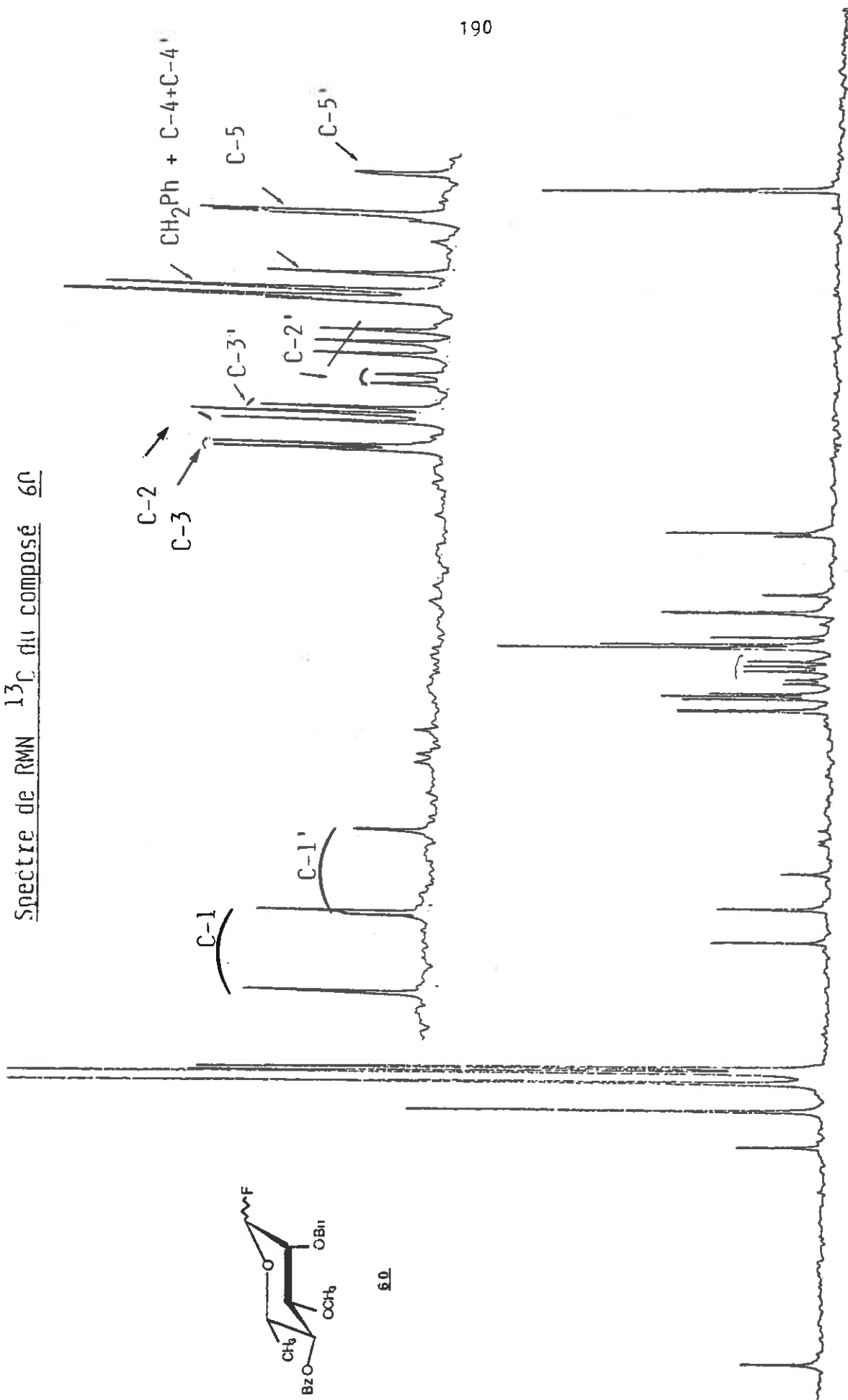


TABLEAU XVII

Dans le cas où l'atome de fluor en position anomérique est en configuration axiale (relation gauche), la constante de couplage est nulle.

IV.A.2.1.3. Résonance Magnétique Nucléaire du fluor-19

Les déplacements chimiques en RMN du fluor-19 sont significatifs de la position de l'atome de fluor.

Tout comme en RMN du proton, l'atome de fluor sur un carbone primaire résonne à champ plus fort que sur un carbone secondaire ou tertiaire.

Les constantes de couplage du fluor avec l'hydrogène ou le carbone-13 suivent les règles qui viennent d'être exposées plus haut.

IV.A.2.2. Détermination de structure des dérivés d'avermectine-B₁a par RMN

IV.A.2.2.1. Résonance Magnétique Nucléaire du proton des dérivés d'avermectine-B₁a

L'avermectine-B₁a est une molécule comprenant de très nombreux atomes d'hydrogène : formule brute C₄₈H₇₂O₁₄. La plupart de ces atomes d'hydrogène possèdent des déplacements chimiques différents. De plus, il existe de très nombreuses constantes de couplage entre ces atomes et, même à 400 MHz, on observe de nombreux massifs non résolus.

La complexité des spectres de RMN du proton devient évidente lorsqu'une seule modification structurale introduit de nombreuses modifications dans les déplacements chimiques et les couplages des protons de l'avermectine-B₁a naturelle.

Pour résoudre totalement les spectres de RMN du proton des avermectines il serait nécessaire d'enregistrer des spectres à deux dimensions.

Au cours des différentes synthèses d'analogues d'avermectine-B₁a que nous avons réalisées, nous avons seulement utilisé

Spectre de RMN 1 H du composé 14

(400 MHz CDCl₃)

192 -

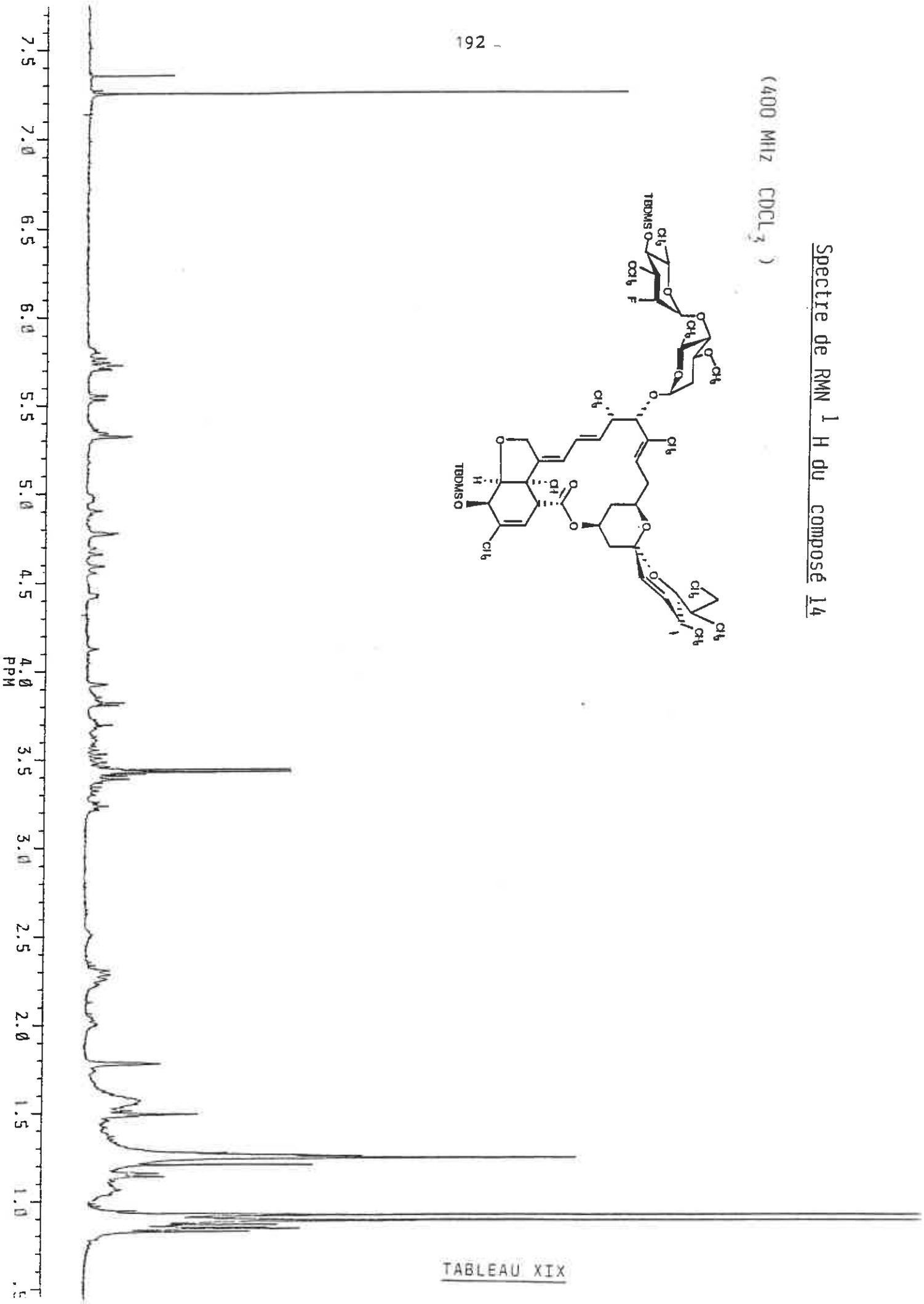
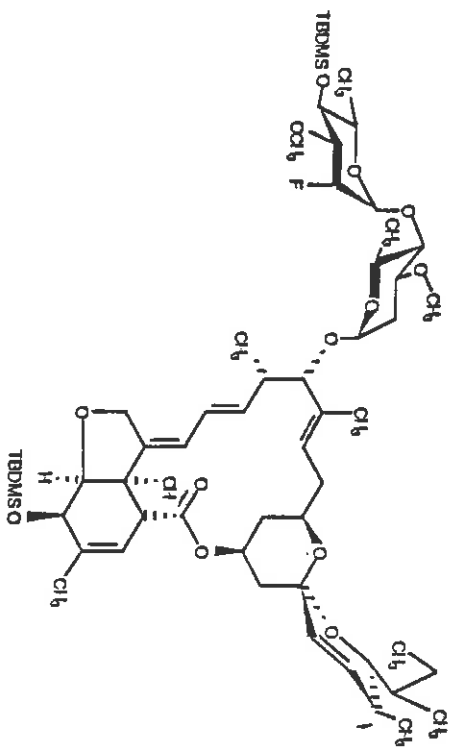


TABLEAU XIX

la RMN du proton à 400 MHz comme preuve du couplage glycosidique car la RMN du ^{13}C et la SM nous ont fourni autant de renseignements structuraux.

Le principe de ces hémisynthèses consiste à relier par une liaison glycosidique une molécule d'oléandrose portant la modification fonctionnelle avec le monosaccharide monosilylé de l'ivermectine-B₁a.

Dans les spectres RMN ^1H la plupart des protons de l'unité oléandrose terminale (sucre modifié) se fondent sur les massifs de protons du reste de la molécule. Par contre, il est facile de noter la présence du second groupement O-méthyle du résidu d'oléandrose modifié qui résonne vers 3,5 ppm sous la forme d'un singulet au voisinage du singulet du groupement O-méthyle du premier résidu oléandrose.

Pour cette raison, les spectres de RMN du proton ont été enregistrés en solution dans le benzène deutérié. En effet, ce solvant s'est révélé être le plus efficace pour différencier les déplacements chimiques des deux groupements éther méthylique.

Le tableau XIX présente le spectre RMN du proton à 400 MHz du dérivé (14).

TABLEAU XVIII

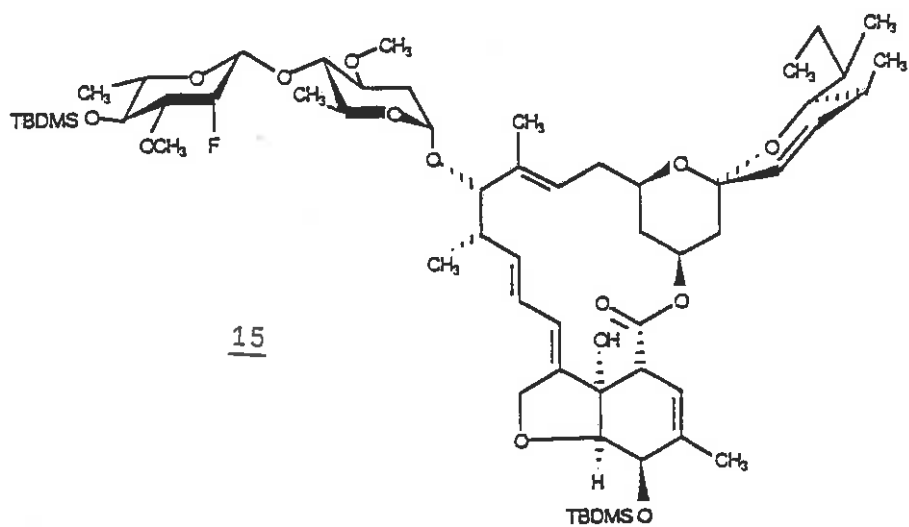
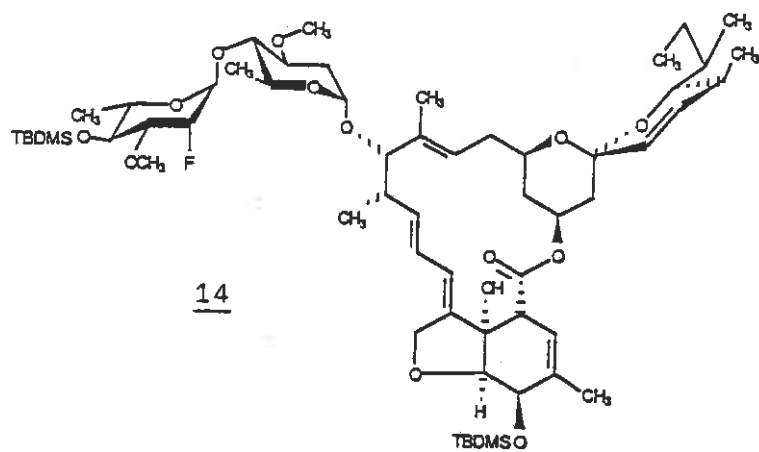
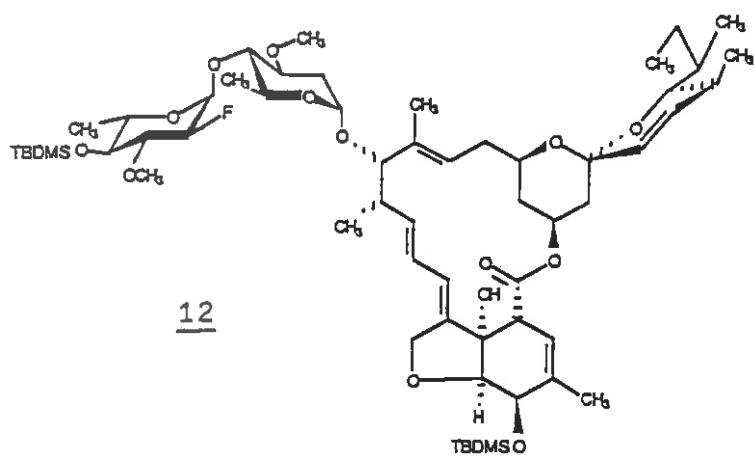
^{13}C	(1)B ₁ a	(2)	(3)	(9)	(11)	(12)	(14)	(15)	(18)	(20)
28	12,0	12,1	11,9	12,1	12,1	12,1	12,1	12,2	12,2	12,2
26a	12,9	13,0	12,6	13,1	13,0	13,1	13,0	13,1	13,1	13,1
14a	15,1	15,1	14,2	15,2	15,2	15,2	15,2	15,2	15,3	15,2
24a	16,4	16,4	16,6	16,5	16,5	16,5	16,4	16,5	16,5	16,5
6'	17,7	17,8	-	18,5	17,8	18,4	18,0	18,2	18,4	17,9
6"	18,4	-	-	18,5	-	18,7	18,2	18,4	18,4	18,5
4a	19,9	20,1	20,0	20,1	20,1	20,1	20,1	20,1	20,2	20,1
12s	20,2	20,3	19,2	20,3	20,3	20,3	20,3	20,2	20,5	20,4
27	27,5	27,7	27,7	27,7	27,7	27,7	27,5	27,7	27,6	27,7
24	30,6	30,8	30,7	30,8	30,8	30,8	30,6	30,8	30,7	30,8
16	{34,3	{34,4	34,6	{34,8	{34,2	{34,5	{34,3	{34,5	{34,4	{34,4
2'	{34,3	{34,2	-	{34,5	{34,4	{34,8	{34,4	{34,9	{34,4	{34,4
2"	{34,3	-	-	{34,8	-	92,1 (191)	85,0 (168)	85,3 (180)	<u>68,5</u>	<u>67,9</u>
26	35,2	35,2	35,5	35,6	35,5	35,5	35,5	35,5	35,3	35,4
18	36,6	36,6	36,8	36,9	36,8	36,8	36,6	36,8	36,7	36,8
12	39,8	39,8	40,3	40,0	39,9	40,0	39,6	40,0	39,8	40,0
20	40,5	40,6	40,9	40,8	40,7	40,8	40,5	40,8	40,8	40,7
2	45,7	45,7	45,9	46,1	46,1	46,1	45,8	46,1	45,9	46,0
3'OCH ₃	56,4	56,6	-	56,7	56,6	56,8	56,8	56,6	56,5	56,3
3"OCH ₃	56,4	-	-	56,6	-	60,5	56,3	57,4	56,9	56,9
5'	67,3	68,4	-	67,6	67,6	68,6	67,0	67,2	67,4	67,4
5	67,8	67,7	67,9	{68,1	{68,1	68,1	67,9	{68,1	{68,0	{68,0
19	{68,2	{68,4	{68,6	{68,6	{68,4	{68,4	{68,3	{68,6	{68,5	{68,5
8a	{68,2	{68,4	{68,3	{69,8	{68,6	{68,6	{68,4	{68,6	{68,7	{68,5
17	{68,4	{68,4	{68,4	{69,8	{69,8	{68,8	{69,8	{69,8	{69,6	{68,5
5"	{68,4	-	-	{69,3	-	{69,1	{69,5	73,5	{70,5	{69,4
25	75,0	74,9	75,5	75,2	75,2	75,2	74,9	75,2	75,0	75,1

Déplacement chimique en ^{13}C des dérivés d'ivermectine

(suite)

^{13}C	(1)B _{1a}	(2)	(3)	(9)	(11)	(12)	(14)	(15)	(18)	(20)
4"	76,1	-	-	76,6	-	76,1 (8,4)	72,7	72,9	72,9	79,3
3"	78,3	-	-	68,6	-	82,1 (15,8)	80,0 (15)	83,0 (16)	82,1	79,3
3'	79,4	78,4	-	78,9	78,6	79,3	78,8	77,4	79,1	79,3
6	79,4	79,3	79,4	79,5	80,6	80,6	80,1	80,1	80,1	80,6
4'	80,5	76,1	-	80,2	76,5	80,6	80,3	80,1	80,3	81,6
7	80,5	80,4	80,4	81,2	80,6	81,6	82,1	82,1	81,6	81,6
13	82,0	81,8	77,7	82,3	82,1	82,5	82,3	83,5	82,1	82,1
1'	95,0	95,1	-	95,3	95,3	95,3	95,0	95,1	95,0	95,1
21	95,8	95,8	95,9	96,0	95,9	96,0	95,8	96,0	95,9	96,0
1"	98,5	-	-	98,8	-	97,0 (21)	99,1 (30)	99,3 (15)	102,7	102,6
15	118,1	118,1	117,5	117,6	117,6	117,6	117,2	117,6	117,3	118,1
3	118,4	118,4	118,3	118,8	118,8	118,8	118,3	118,8	118,4	118,6
9	120,8	120,4	120,6	119,7	119,7	119,4	119,3	119,7	119,4	120,6
10	124,8	124,8	124,9	125,1	125,0	125,1	124,9	125,0	124,9	124,9
23	127,9	127,8	128,1	128,2	128,1	128,2	127,8	128,1	127,9	128,0
14	135,2	135,1	133,7	135,4	135,2	135,4	135,1	135,4	135,3	135,4
4	137,9	137,9	137,2	137,8	137,7	137,7	137,4	137,4	137,7	138,2
22	136,2	136,2	136,2	136,2	136,1	136,2	136,2	136,2	136,3	136,4
11	138,0	138,0	138,0	137,8	137,8	137,8	137,6	137,7	137,7	138,2
8	139,7	139,6	140,1	140,6	140,5	140,6	140,3	140,5	140,3	139,9
C=O	173,6	173,6	173,6	174,2	174,0	174,1	174,1	174,1	174,2	173,9
t-BuSi	-	-	-	26,2	26,0	26,1	26,0	26,1	26(3s)	25,8
CH ₃ Si	-	-	-	-3,8	-4,4	-3,7	-4,0	-3,8	-3,8	-4,6
CH ₃ Si	-	-	-	-4,4	-4,8	-4,4	-4,6	-4,4	-4,4	-4,7
CH ₃ Si	-	-	-	-4,5	-	-4,5	-4,7	-4,6	-4,6	-
CH ₃ Si	-	-	-	-4,7	-	-4,7	-4,9	-4,7	-4,7	-

(d : J= (Hz))

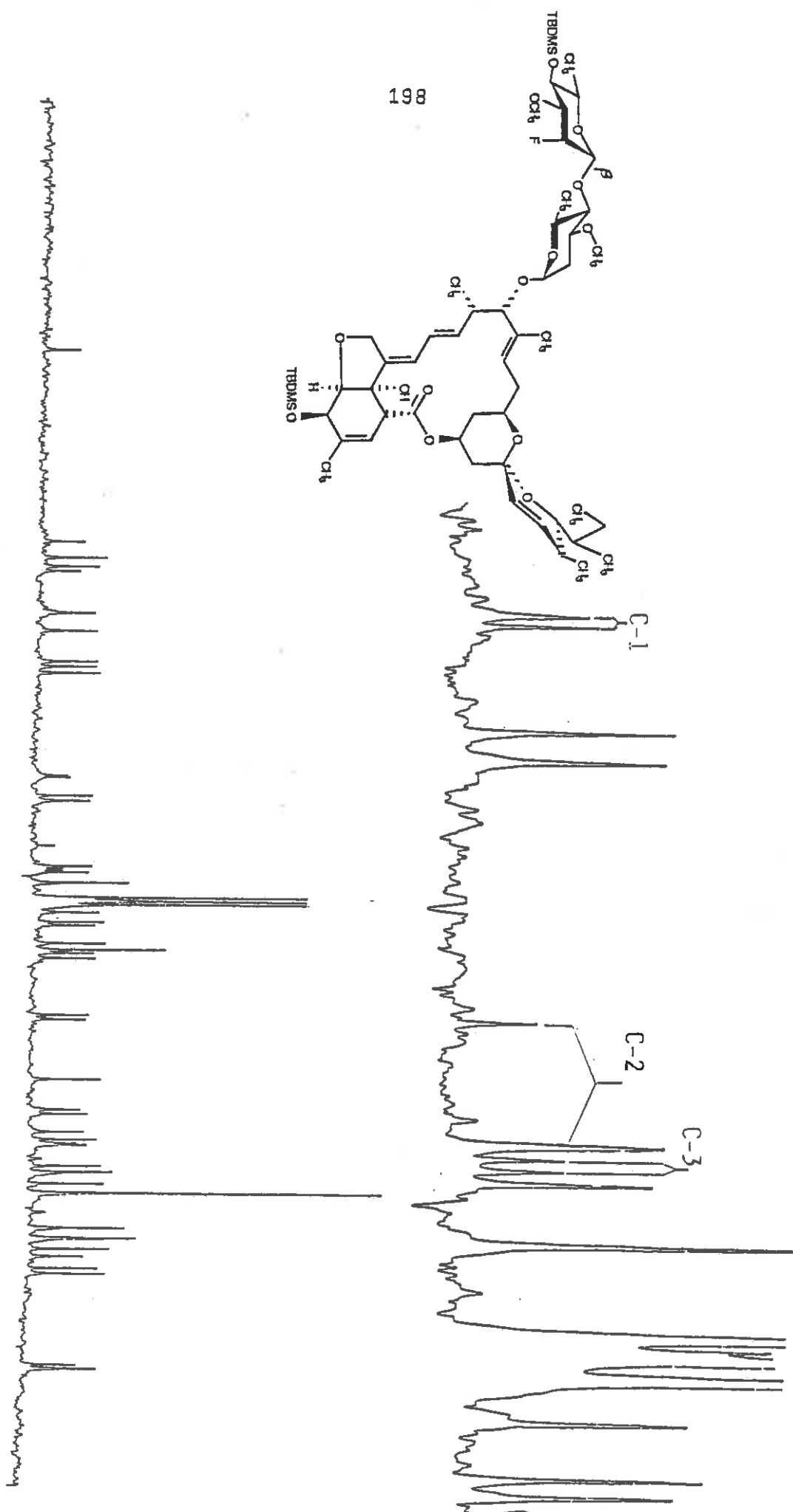


IV.A.2.2.2. Résonance Magnétique Nucléaire du carbone-13
des dérivés d'avermectine-B₁a -
Détermination structurale des composés (12),
(14), (15), (18) et (20)

Quoique beaucoup plus simples que les spectres de RMN du proton, les spectres de RMN du carbone-13 des dérivés silylés de l'avermectine-B₁a (C₆₆H₁₁₄O₁₅Si₃ pour le composé (18)) comportent entre 50 et 60 signaux différenciés (Tableau XVIII).

Les spectres RMN du carbone-13 des trois dérivés silylés de l'avermectine (12), (14), (15) (Figure 28 (p. 114), Tableaux XIX, XX) présentent les couplages caractéristiques carbone-fluor comme vu plus haut.

Spectre de RMN ^{13}C du composé 15



198

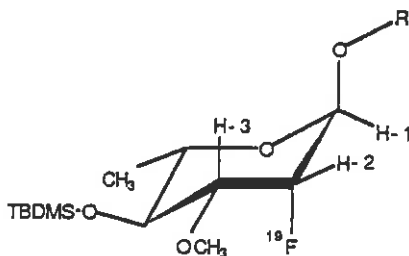
TABLEAU XX

La stéréochimie du couplage glycosidique est indiquée par le déplacement chimique du carbone C-5". En effet, le déplacement chimique de cet atome de carbone est caractéristique de la stéréochimie de la glycosidation de tous les analogues de l'ivermectine qui seront réalisés par hémisynthèse selon cette voie d'approche.

L'effet- γ associé à la liaison glycosidique affecte les atomes de carbone C-3" et C-5". Les modifications fonctionnelles que nous avons réalisées portent sur le carbone C-2". Le déplacement chimique du C-3" ne sera par conséquent pas caractéristique car il subit en plus de l'effet- γ du substituant anomérique un effet β dû au substituant du carbone C-2" voisin.

Dans les spectres de RMN ^{13}C des dérivés (12), (15) et (18) le carbone C-5" se trouve respectivement à 69,1 et 70,5 ppm (contre 69,3 ppm pour l'ivermectine- B_1a disilylée).

Dans ces molécules, la liaison glycosidique est donc bien axiale. Ceci est d'ailleurs confirmé par le spectre de RMN du fluor-19 pour le composé (14) (Tableau XXII) où l'on voit, outre la constante de couplage géminale de 50 Hz avec le proton H-2" et la constante de couplage trans-diaxiale de 30 Hz avec le proton H-3", une constante de couplage gauche axiale-équatoriale de 9 Hz avec le proton H-1" (Figure 54).

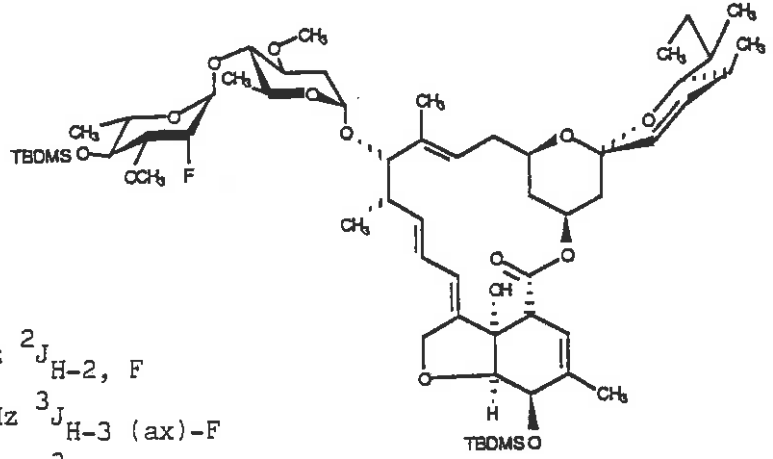


(R = monosaccharide de l'ivermectine)

FIGURE 54

Spectre de RMN ^{19}F du composé 14

-47475
-47484
-47505
-47513
-47525
-47533
-47544
-47555
-47564



50 Hz $^2\text{J}_{\text{H}-2, \text{F}}$
30 Hz $^3\text{J}_{\text{H}-3 (\text{ax})-\text{F}}$
9 Hz $^3\text{J}_{\text{H}-1 (\text{eq})-\text{F}}$

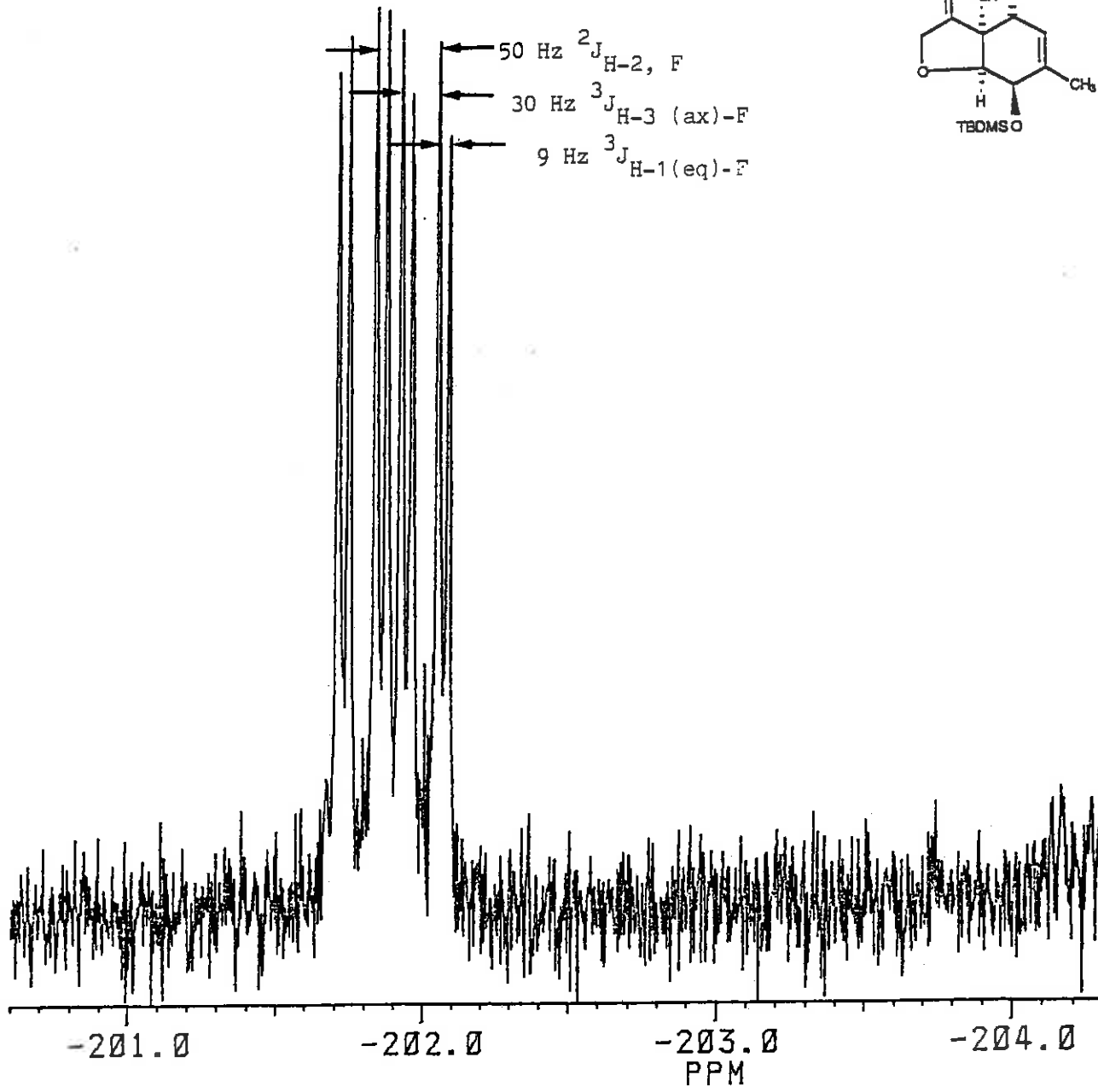
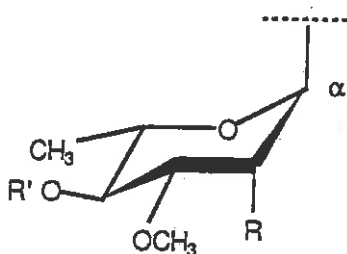


TABLEAU XXII

Cependant, dans le spectre de RMN ^{13}C du composé (15) (Tableau XX, p. 197), on trouve le déplacement chimique du C-5" à 73,5 ppm. L'effet- γ de type 1,3-diaxial (blindage de 3-4 Hz) n'existe plus, la liaison glycosidique est donc de configuration β -équatoriale.

Par ailleurs, dans les spectres RMN ^{13}C des composés (14), (15), (18) et (20) le déplacement chimique du C-4" subit l'effet- γ du substituant axial porté par le C-2" (Figure 55) respectivement 72,7, 72,9, 71,9 et 71,5 contre 76,1 ppm pour (12) et l'avermectine- B_{1a} .



<u>14</u>	R = F, R' = TBDMS
<u>15</u>	R = F, R' = TBDMS (glycoside β)
<u>18</u>	R = OTBDMS, R' = TBDMS
<u>19</u>	R = OH, R' = H
<u>20</u>	R = OTBDMS, R' = H

FIGURE 55

Pour déterminer l'emplacement du groupement O-ter-butyl-diméthylsilyl du composé (20) (Chapitre III.A.2.2), on peut comparer les déplacements chimiques des atomes de carbone C-1", C-2", C-4" et C-5" pour (18), (20), l'avermectine- B_{1a} et B_{1a} disilylée (Tableau XXIII).

	(<u>18</u>)	(<u>20</u>)	B ₁ a (<u>1</u>)	B ₁ a DS (<u>2</u>)
C-2"	68,5	67,9	34,3	34,8
C-4"	72,9	71,5	76,1	76,5
C-5"	70,5	69,4	68,4	69,3
C-1"	102,7	102,6	98,5	98,8

TABLEAU XXIII

La différence de déplacement chimique de C-2" entre les composés (18) et (20) est minime (0,6 ppm), cependant, celle du carbone C-4" est de 1,4 ppm.

D'autre part, on remarque, en comparant le déplacement chimique du C-5", que la présence d'un groupement silyle en position C-4" provoque un déblindage de 0,9 Hz entre la molécule B₁a et B₁a disilylée. On observe entre les composés (20) et (18) un déblindage du même ordre de grandeur (1,1 ppm). De même, la différence de déplacement chimique du carbone C-1" est négligeable entre les composés (18) et (20).

Tout ceci semble bien confirmer la présence du groupement OTBDMS en position C-2" dans le composé (20).

IV.A.3. Détermination des structures des dérivés milbémycine et avermectine par spectrométrie de masse

L'analyse des spectres de masse des macrolides de la famille des milbémycines et des avermectines est très riche d'informations. De nombreuses études détaillées des fragmentations spécifiques de ces molécules ont été réalisées par ionisation chimique et haute résolution (23,25).

IV.A.3.1. Origine des fragmentations spécifiques des macrolides de type milbémycine et avermectine en spectrométrie de masse haute résolution

Les spectres de masse des dérivés des milbémycines et avermectines ont été étudiés en détail. Ils présentent tous une caractéristique commune : la présence d'un petit nombre de fragments très intenses.

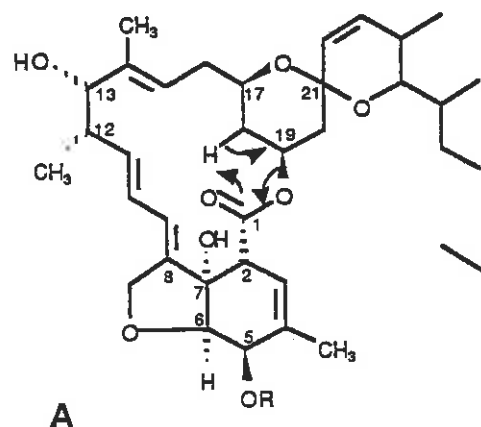
La spectrométrie de masse par ionisation chimique fournit le plus souvent exclusivement le pic moléculaire.

Dans le cas du noyau macrolide des familles milbémycine et avermectine, les études de spectrométrie de masse en haute résolution ont permis d'expliquer les fragmentations observées (22).

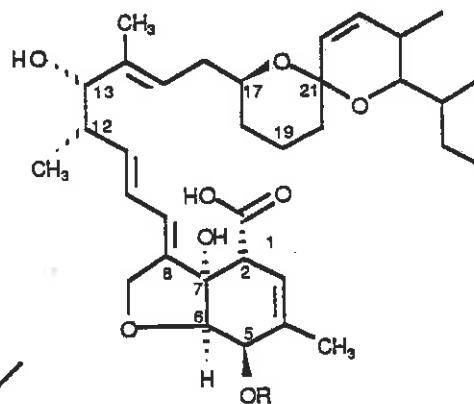
Tout d'abord, un réarrangement de type "Mc Lafferty" de la lactone intracyclique (Schéma 103) est suivi d'une réaction de Rétro-Diels-Alder. Ensuite, on assiste à une fragmentation allylique entre les carbones-12 et 13 puis une seconde fragmentation allylique en α d'un atome d'oxygène en position 17 sépare la structure spirocétale du résidu C-13 - C-16.

ANALOGUE D'AVERMECTINE-B1a

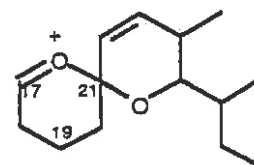
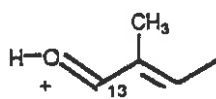
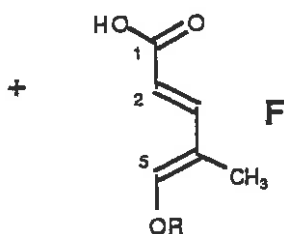
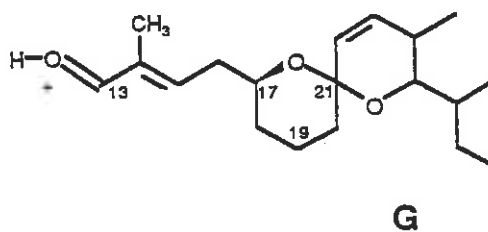
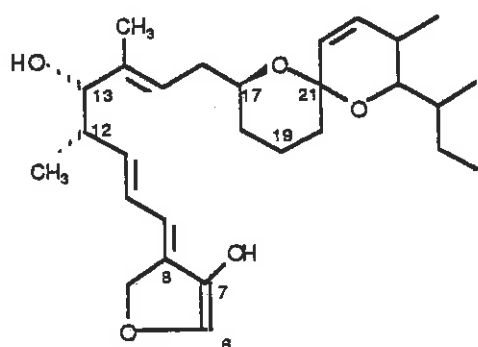
Fragments B, C, D, E



Mc Lafferty



Rétro-Diels-Alder



R = H, TBDMS

Spectre de masse du composé 18

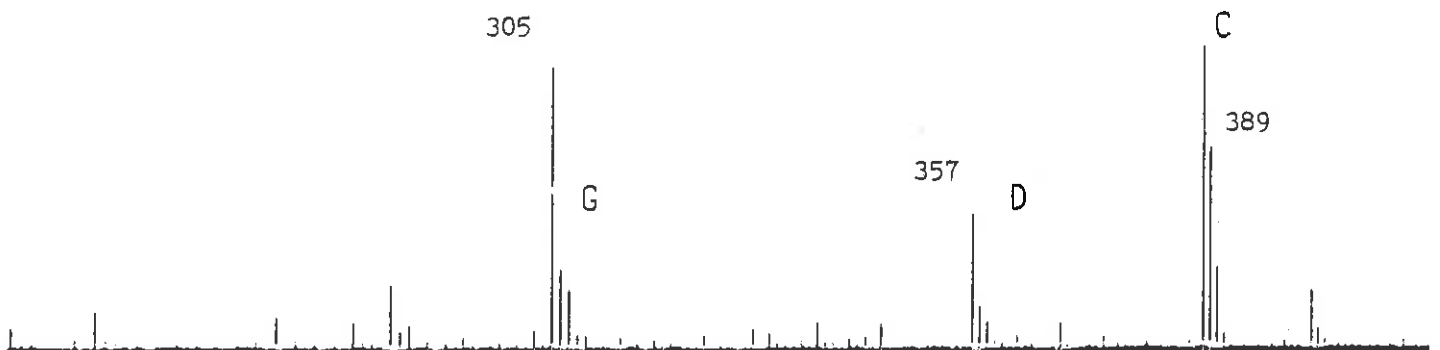
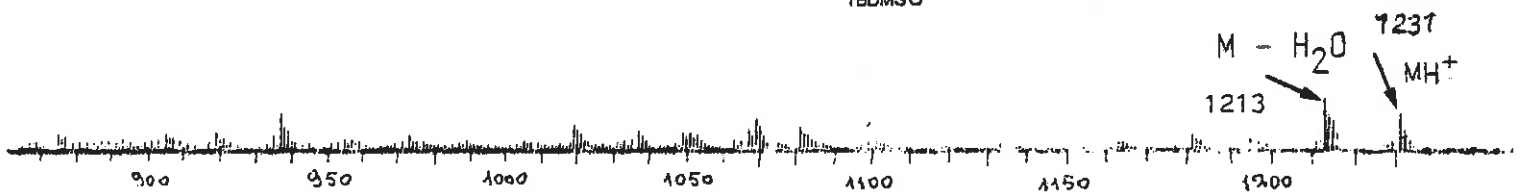
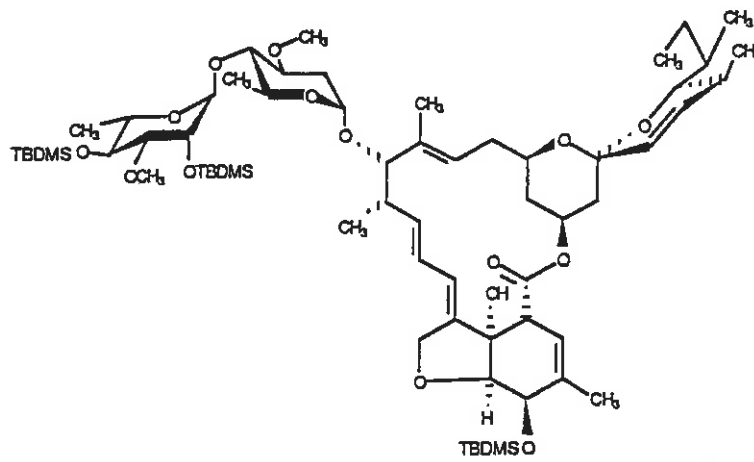
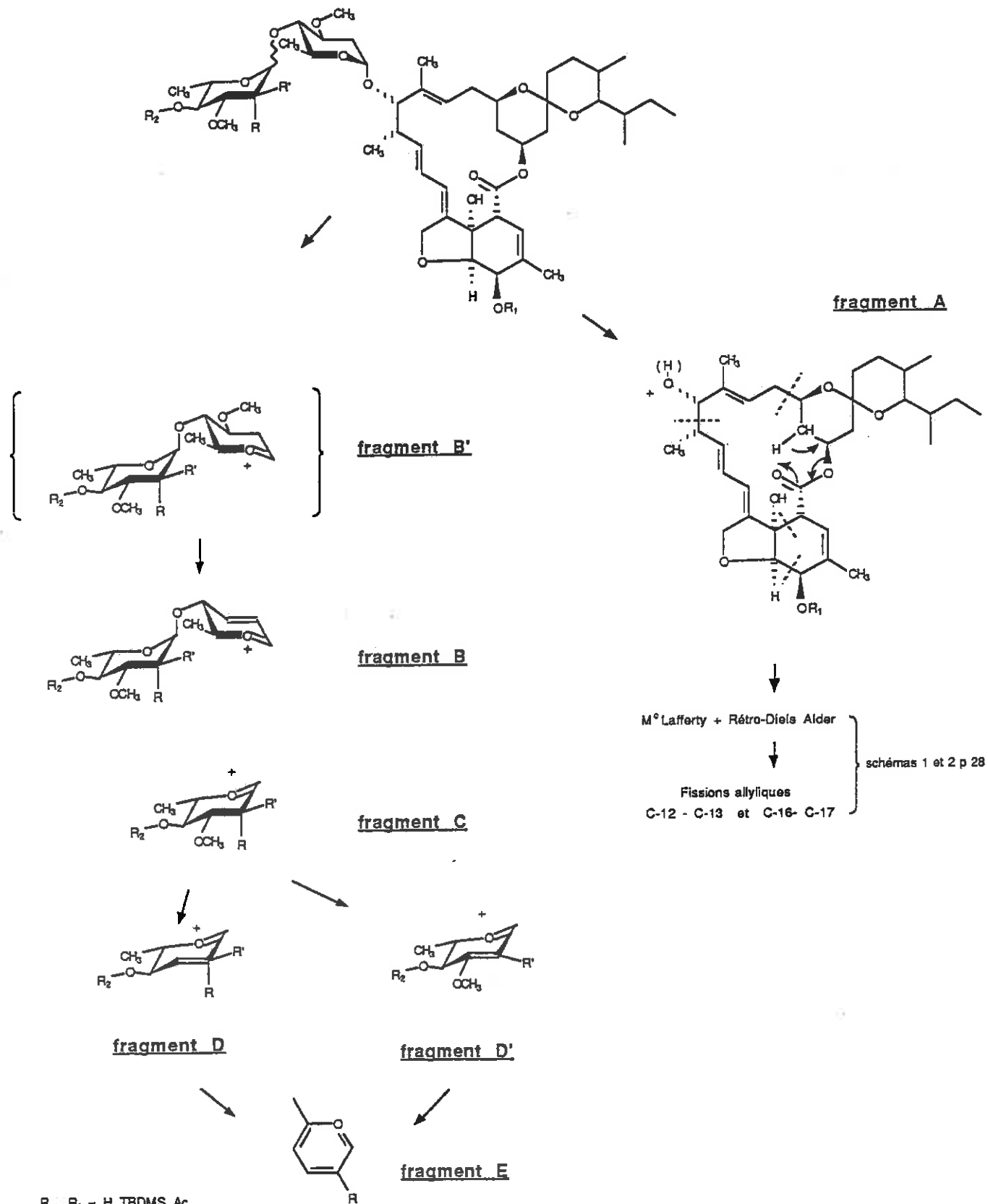


FIGURE 56



R₁, R₂ = H, TBDMS, Ac
R, R' = H, F, NHAc, OH, OTBDMS,

IV.A.3.2. Fragmentations spécifiques de la famille des avermectines en spectrométrie de masse

Les spectres de masse des dérivés des avermectines présentent tous le même schéma de fragmentation. On observe en plus du pic moléculaire le pic caractéristique de l'aglycone (fragment A, Schéma 104) ainsi que les pics correspondant à la fragmentation de l'aglycone vue au paragraphe précédent.

Si le pic correspondant au disaccharide est souvent de faible intensité, celui correspondant au disaccharide ayant perdu une molécule de méthanol est toujours présent (fragment B). C'est la présence de ce pic qui nous a fourni, dans tous les cas, la preuve de la glycosylation de l'oléandrose modifié au cours des hémisynthèses de dérivés d'avermectine-B₁a.

On observe trois autres fragments caractéristiques correspondant à l'oléandrose terminal (fragment C) qui va ensuite perdre une molécule de méthanol (fragment D) puis une molécule d'eau (fragment E).

IV.A.3.3. Détermination des structures par spectrométrie de masse des analogues d'avermectine-B₁a

L'analyse des spectres de masse des analogues d'avermectine-B₁a que nous avons synthétisés apporte la preuve de la structure de ces dérivés.

Tous les dérivés d'avermectine-B₁a ont été étudiés par spectrométrie de masse (ionisation chimique). La figure 56 présente le spectre de masse du composé (18).

Tous les résultats sont rassemblés dans le tableau XXIV.

	M ⁺ (MH ⁺)	M ⁺ -H ₂ O	A (AH)	B	C	D	E	C'/D'	A'
1	873	855	566	257	145	113	95		
9	1100	1082	681	371	259	227	95		
11	838	820	681	-	145	113	95		
12	1119	1101	681	389	277	245	113		
13	891	873	566	275	163	131	113		A-H ₂ O 548
14	1119	1101	681	389	277	245	113		
15	1119	1101	681	389	277	245	113		
16	891	873	566	275	163	131	113		A-H ₂ O 548
17	891	873	566	275	163	131	113		
18	1231	1213	680	501	389	357	227	D' 257	A-H ₂ O 663
19	889	877	566	273	161	129	111	C-H ₂ O 143	
20	1003	985	566	387	275	243	225	C-TBDMSOH 143	
21	1101 1100	1083	681	371	259	227	95		A-H ₂ O 663
22	873	855	566	257	145	113	95		
23	1029	1011	681	299	187	155	95		
24	914	896	566	229	187	155	95		
25	1158	1140	681	427	315	283	149		A-H ₂ O 663
26	930	912	566	313	202	169	151		A-H ₂ O 548

TABLEAU XXIV

IV.B. ACTIVITE BIOLOGIQUE DES ANALOGUES D'EVERMECTINE-B₁a

Les analogues d'avermectine-B₁a que nous avons synthétisés ont été soumis à notre partenaire industriel (MERCK-SHARP & DOHME, USA, Dr M.H. FISHER) afin d'effectuer les essais d'activité biologique antiparasitaire.

Nous ne disposons pas encore de la totalité des données biologiques concernant ces dérivés. D'autre part, pour des raisons de prise de brevet, il ne nous est pas possible d'exposer ici le détail des résultats.

Néanmoins, les essais d'activité antiparasitaire du composé (13) (β -fluoro-2" avermectine-B₁a) ont été effectués en comparaison avec le composé naturel. Celui-ci s'est révélé aussi actif que l'avermectine-B₁a au cours d'une expérience in vivo, à une dose de 0,00002% dans la nourriture.

Par contre, les essais effectués sur une variété particulière de parasite "two spotted spider mite"* ont indiqué que le composé (13) est plus actif que le composé naturel à des doses décroissantes (Tableau XXV).

		ppm	0,05	0,01	0,002
(1) (B ₁ a)	% activité		100	68	22
(13)	% activité		100	74	26

TABLEAU XXV

Le composé (16) (α -fluoro-2" avermectine-B₁a) s'est révélé plus actif que l'avermectine B₁a contre les vers gastro-intestinaux et les ectoparasites, mais légèrement moins actifs contre la variété "two spotted spider mite".

* *Tetranychus urticae*

Il est intéressant de souligner que les résultats de ces expériences indiquent que le composé β -glycoside (17) (α -fluoro-2" avermectine B₁a) est environ 500 fois moins actif que l'avermectine B₁a contre les parasites gastro-intestinaux et les ectoparasites, par contre il est aussi actif contre cette même variété "two spotted spider mite" que l'avermectine-B₁a.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Au cours de cette thèse nous avons réalisé la synthèse d'analogues de l'ivermectine-B_{1a}, composé macrolide antiparasitaire d'une très grande importance biologique.

Les études de type "relation Structure-Activité" ont indiqué que la partie hydrate de carbone de la molécule est indispensable à l'activité. Plus particulièrement, l'hydrolyse du résidu oléandrose terminal du disaccharide en position C-13 au cours du métabolisme provoque une chute considérable de l'activité.

Dans le but de retarder cette hydrolyse, nous avons voulu renforcer la liaison glycosidique entre les deux résidus oléandrose en modifiant l'environnement de celle-ci sur l'oléandrose terminal.

Nous avons dans cette optique réalisé la synthèse de nombreux hydrates de carbone (analogues fluorés, azotés, oxygénés, analogues de configuration) apparentés à l'oléandrose et l'acofriose à partir d'un sucre naturel abondant, le rhamnose.

Ce travail nous a permis de développer de nouvelles réactions conduisant à des hydrates de carbone fluorés d'un grand intérêt synthétique.

Nous avons pu développer à cette occasion un principe de synthèse nouveau en chimie des hydrates de carbone. Celui-ci consiste à fluorer la position anomérique au cours d'une réaction de transposition et de le garder comme un groupement protecteur au cours de nombreuses réactions (oxydation, réduc-

tion, protection, déprotection, hydrogénation). En fin de synthèse, cet atome est utilisé pour activer la position anomérique au cours d'une réaction de glycosylation.

Ce travail nous a permis de nous familiariser avec les méthodes spectroscopiques de détermination de structure (RMN ^1H , ^{13}C , ^{19}F ; SM : IC, IE, HR) des hydrates de carbone ainsi que celles, plus complexes, des macrolides.

L'activité biologique des analogues fluorés de l'avermectine- B_1a que nous avons synthétisés s'est révélée plus importante que celle du composé naturel chez certaines classes de parasites.

Ce travail a déjà fait l'objet d'une publication (100) dans Chemical Communications. D'autres articles sont en cours de rédaction.

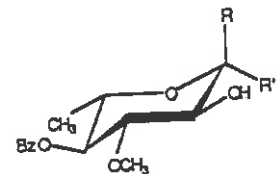
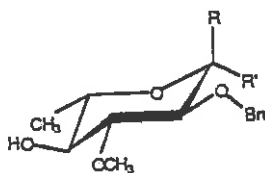
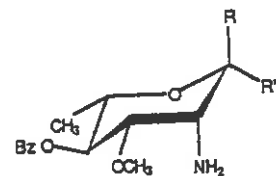
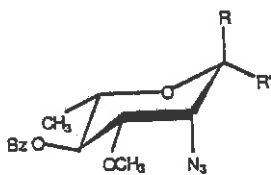
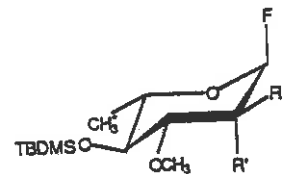
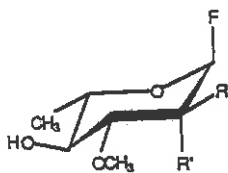
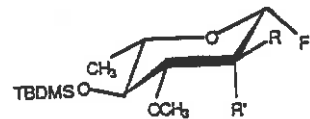
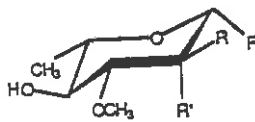
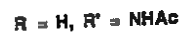
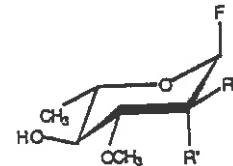
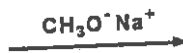
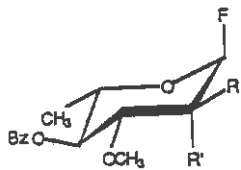
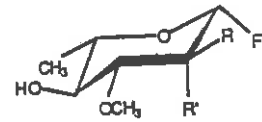
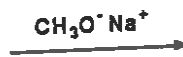
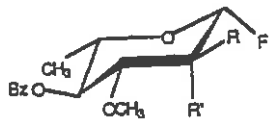
Ces premiers résultats sont encourageants. Ainsi, nous avons débuté dans ce sens la synthèse d'autres analogues (carbocyclique et C-glycoside) de l'oléandrose. Dans ces dérivés, l'hydrolyse de la liaison pseudo-glycosidique entre les deux résidus du disaccharide devient quasi impossible dans les conditions naturelles, augmentant ainsi les chances d'une meilleure activité biologique.

Nous espérons publier très prochainement l'ensemble des résultats correspondant à ce travail.

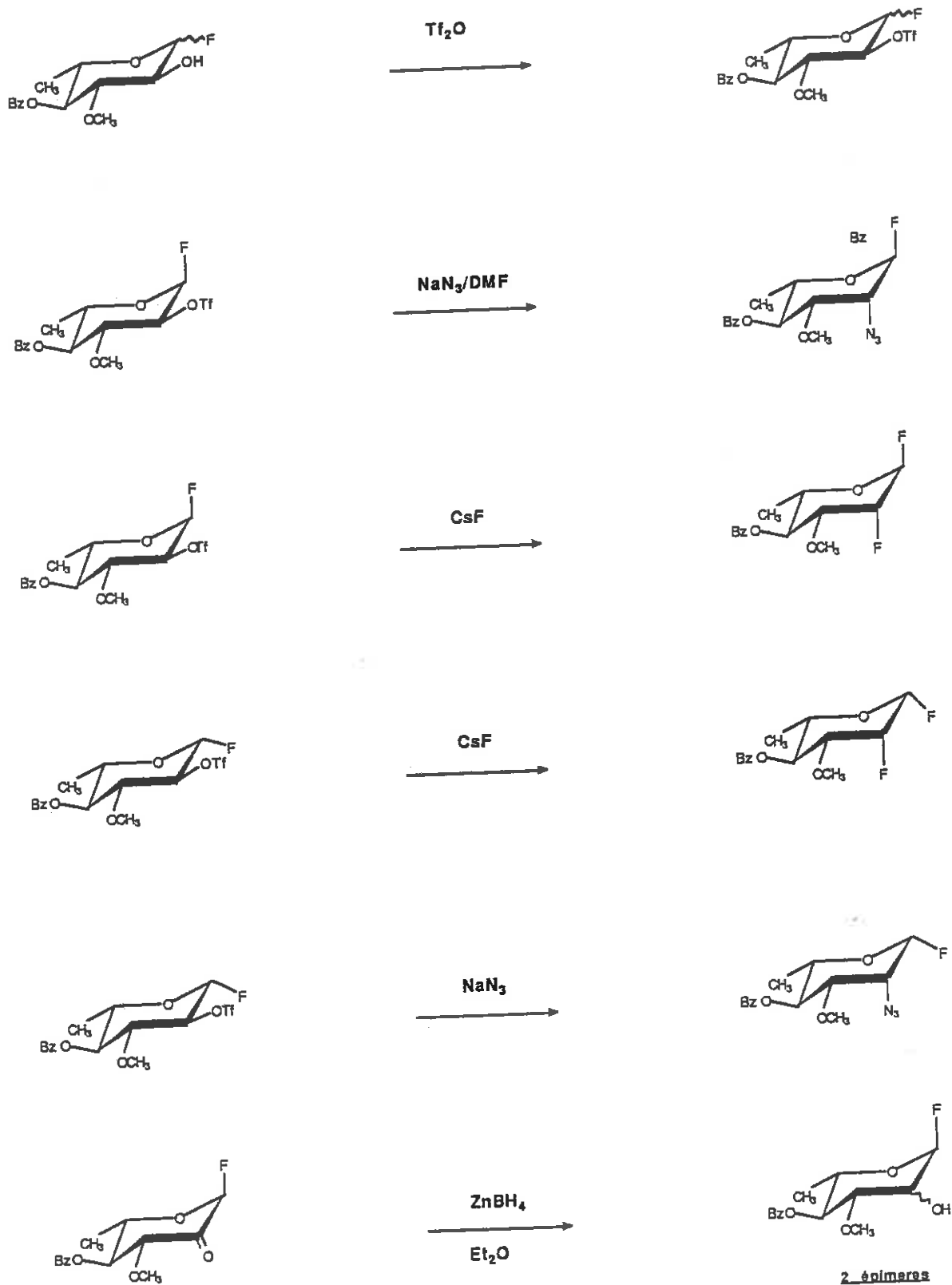
ANNEXES

/

ANNEXE I

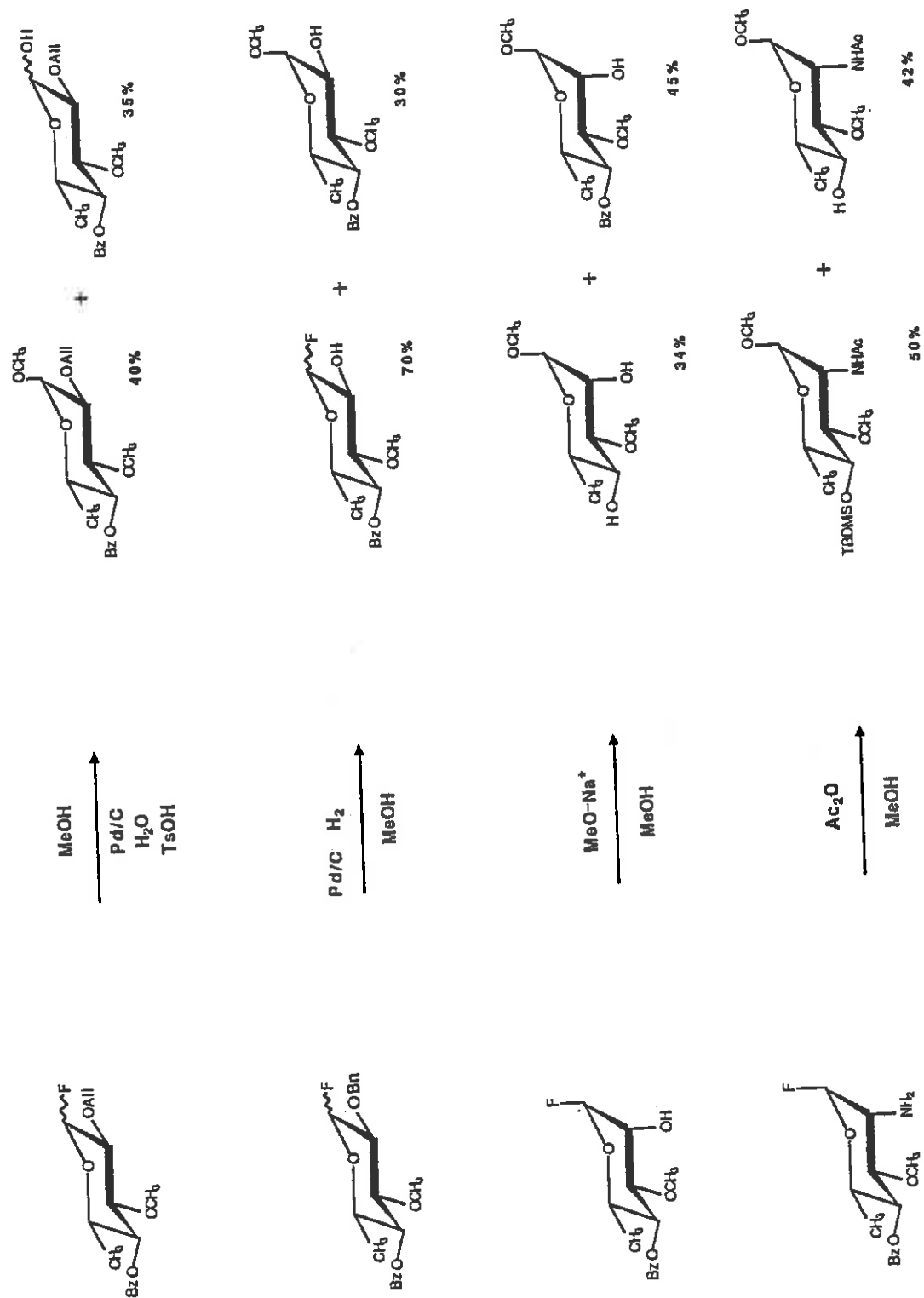


Réactions effectuées en présence de fluor anomérique.

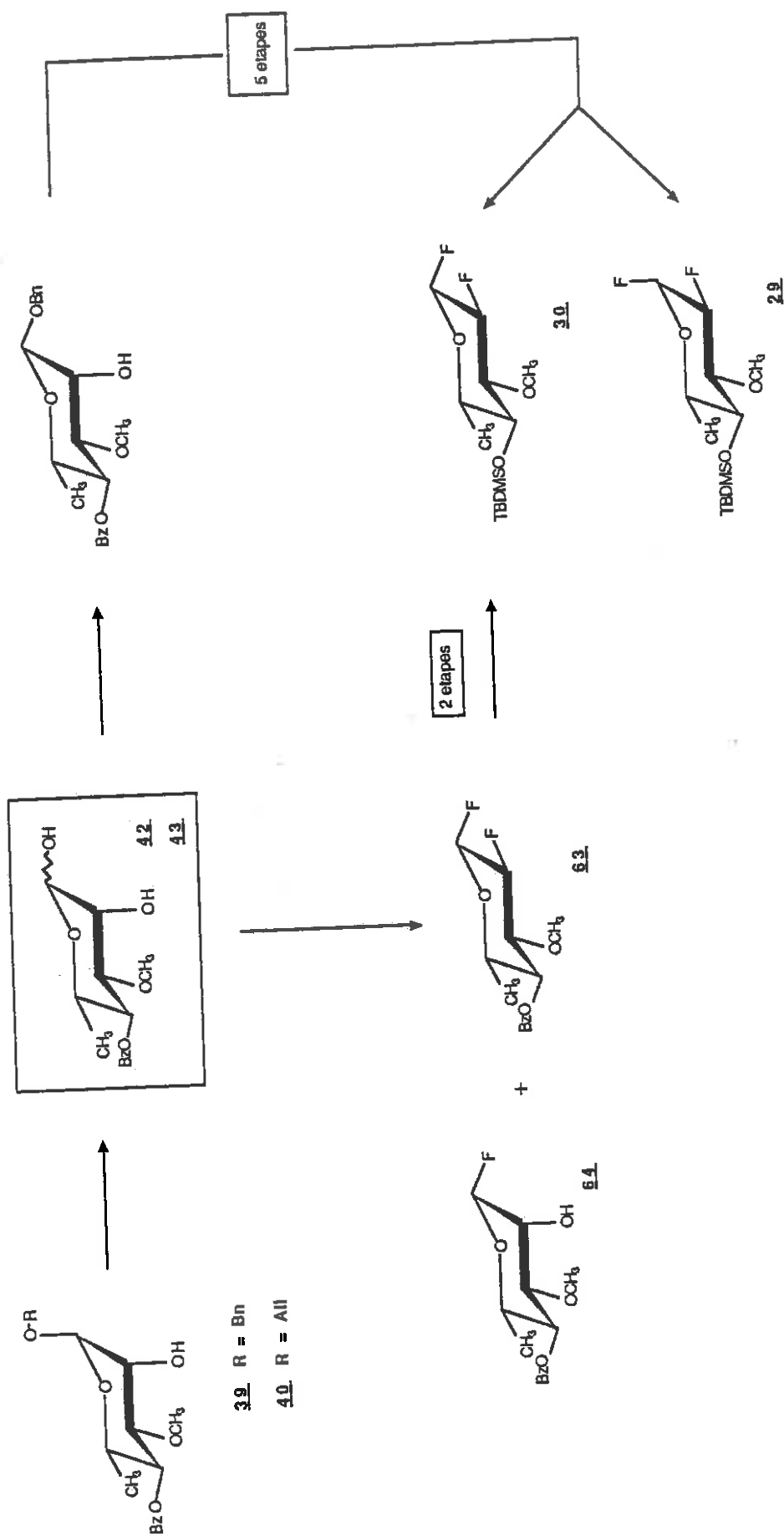


Réactions effectuées en présence de fluor anomérique.

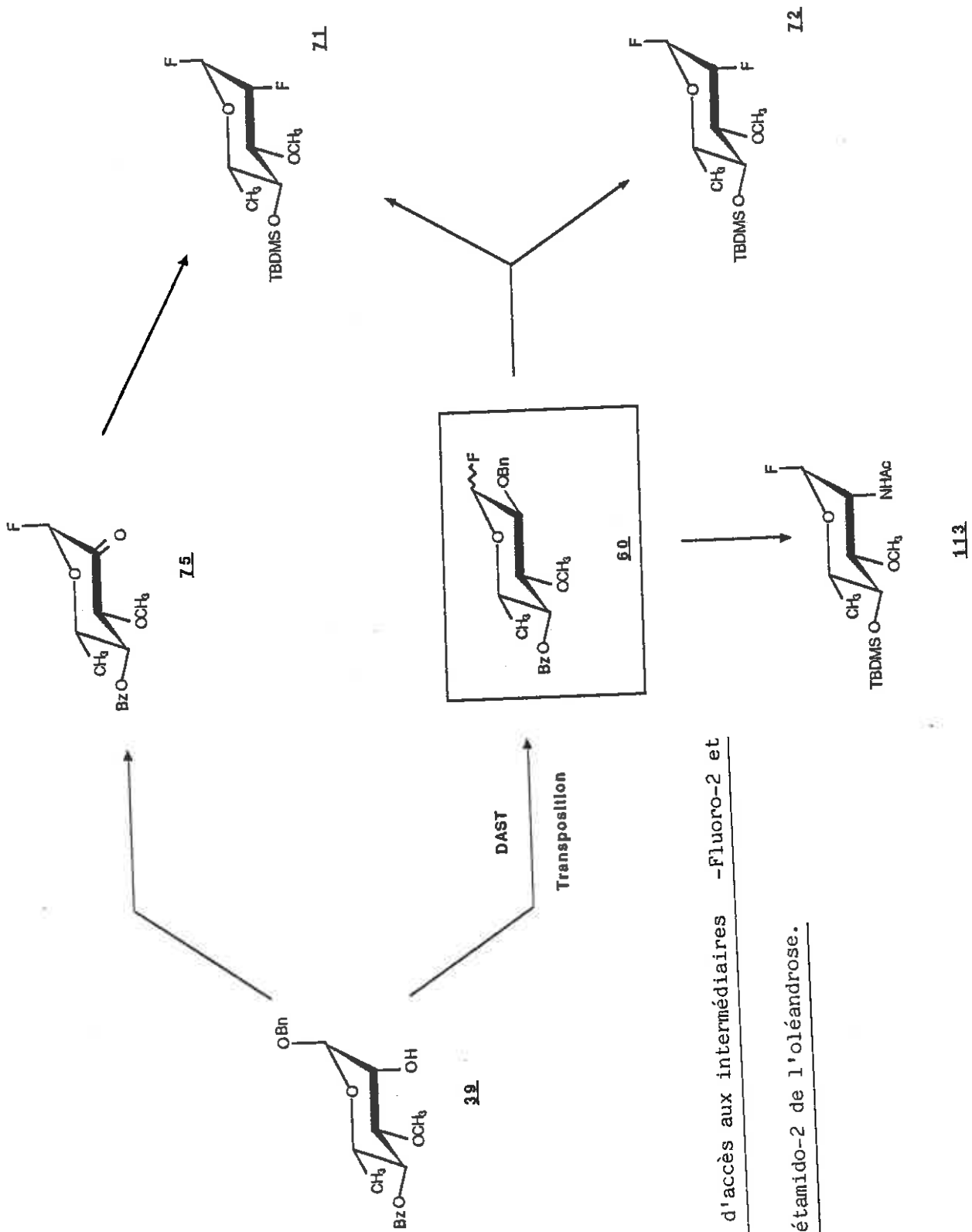
(suite)

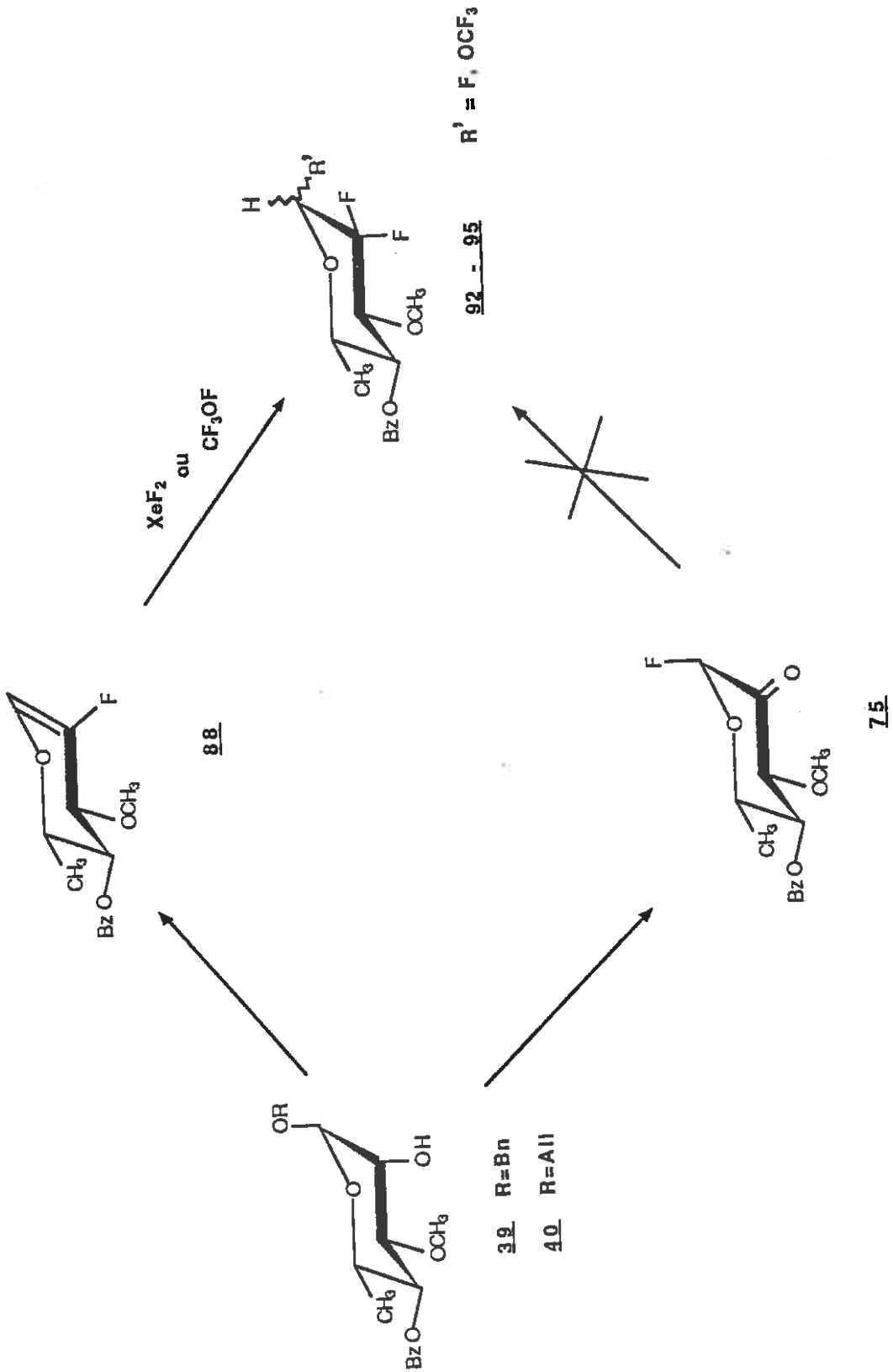


Réactions n'ayant pas permis de conserver le fluor en position anomérique.



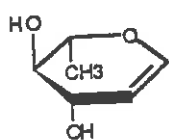
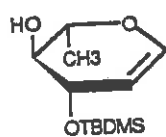
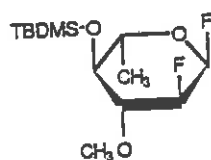
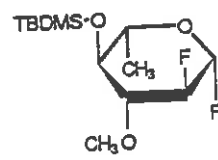
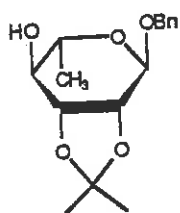
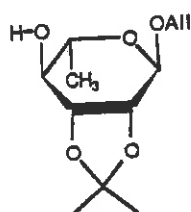
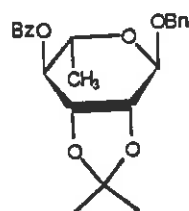
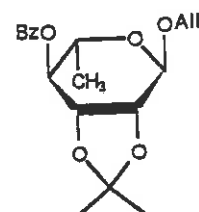
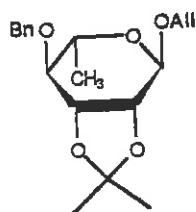
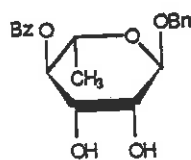
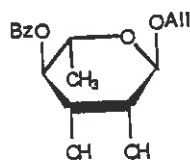
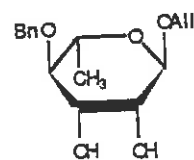
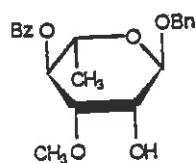
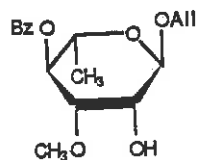
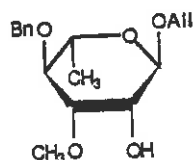
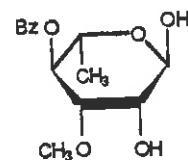
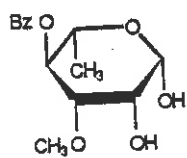
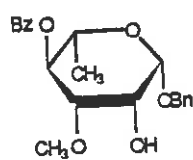
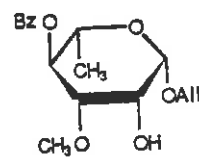
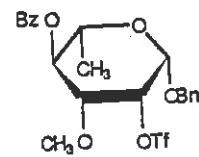
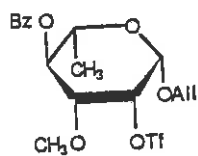
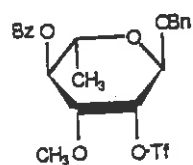
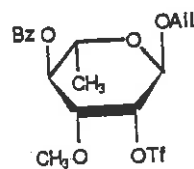
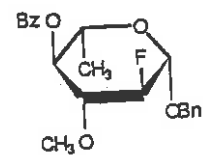
Voies d'accès aux intermédiaires -fluoro-2 de 1'oléandrose.



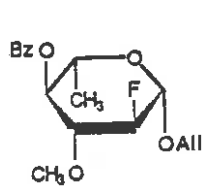


Voie d'accès aux Composés gem- difluoro-2 de l'oléandrose.

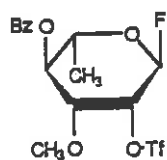
ANNEXE III

272829303132333435363738394041434244454647484950

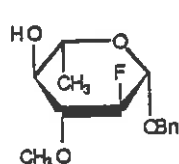
Liste des composés par formule.



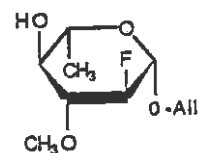
51



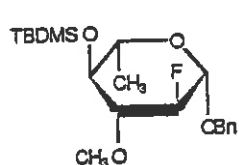
52



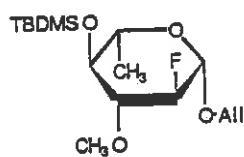
53



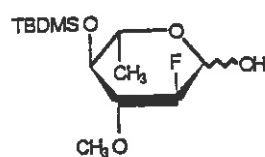
54



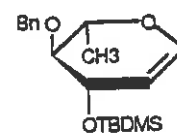
55



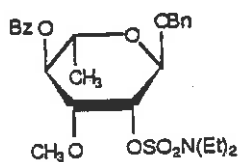
56



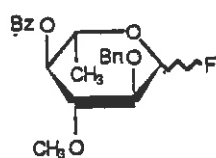
57



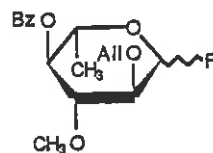
58



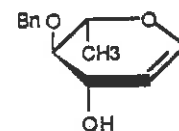
59



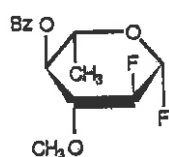
60



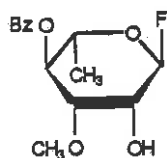
61



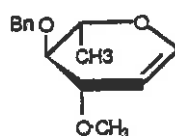
62



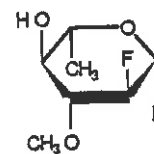
63



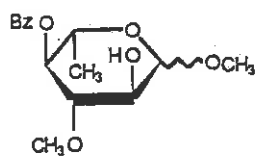
64



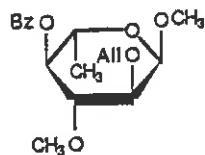
65



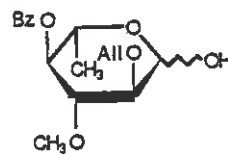
66



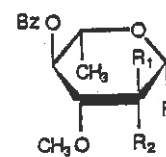
67



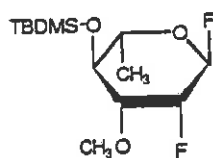
68



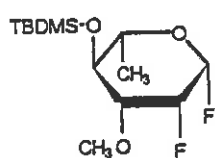
69


 $R_1, R_2 = H, OH$

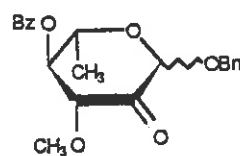
70



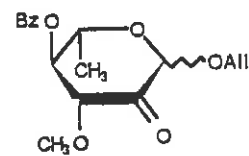
71



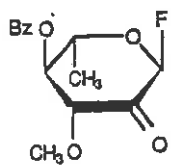
72



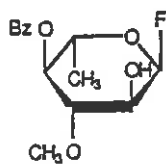
73



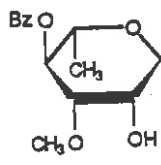
74



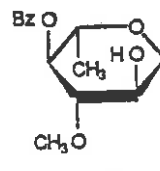
75



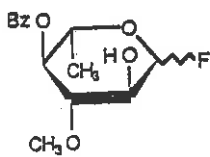
76



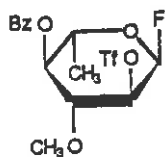
77



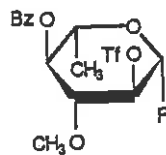
78



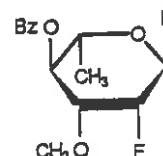
79



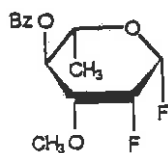
80



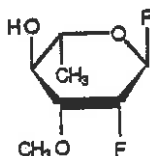
81



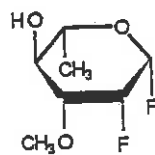
82



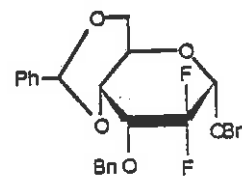
83



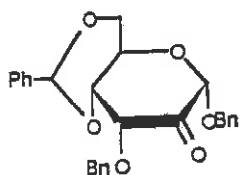
84



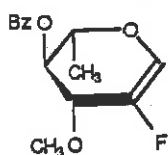
85



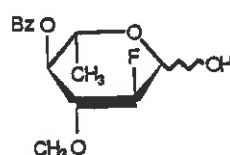
86



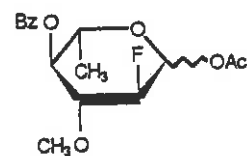
87



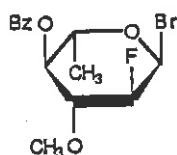
88



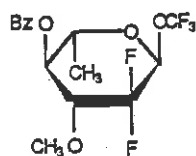
89



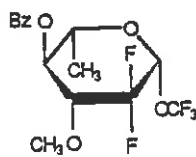
90



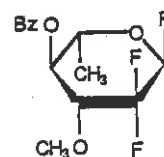
91



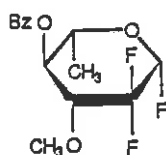
92



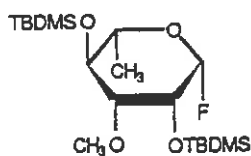
93



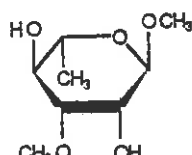
94



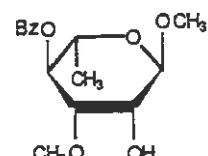
95



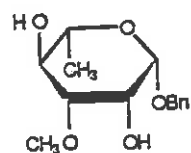
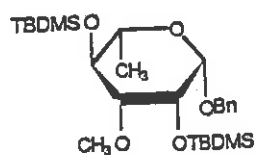
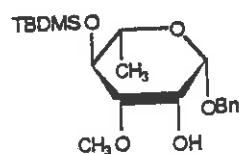
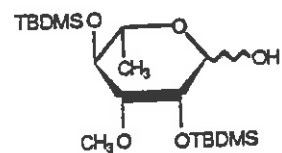
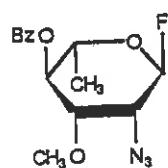
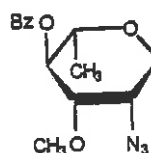
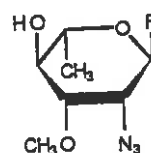
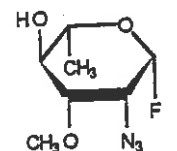
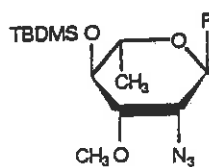
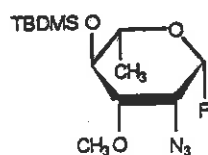
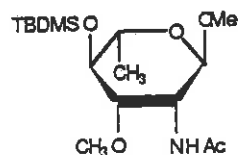
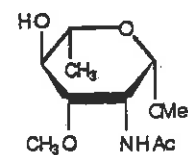
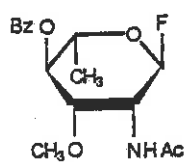
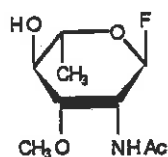
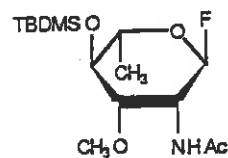
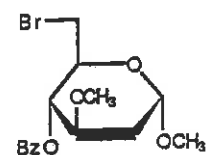
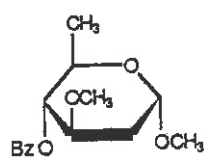
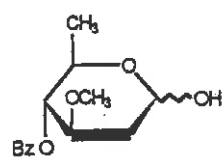
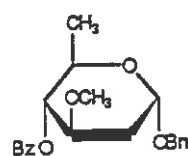
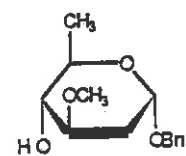
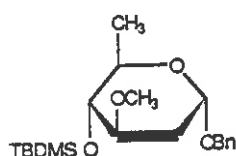
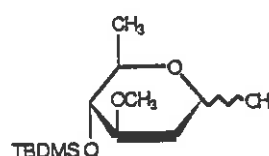
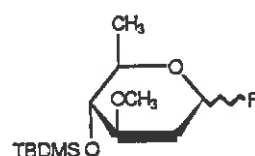
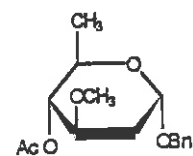
96

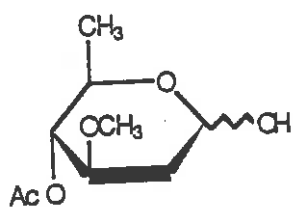
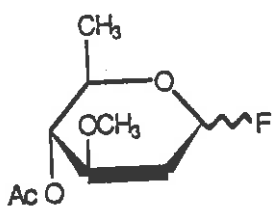
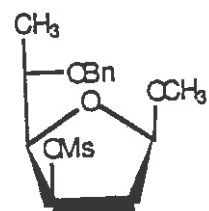
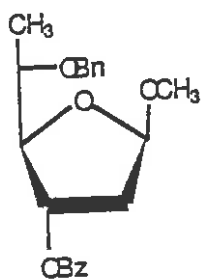
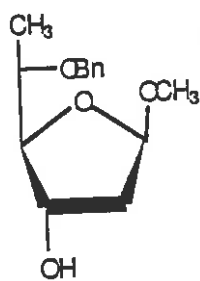
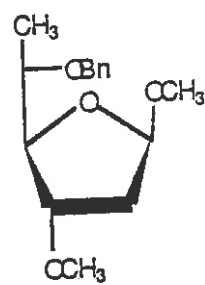


97



98

99100101102103104105106107108109110111112113114115116117118119120121122

123124125126127128

PARTIE EXPERIMENTALE

METHODES GENERALES

Les points de fusion ont été mesurés sur un microscope à platine chauffante Reichert-Jung Termovar et ne sont pas corrigés.

Les Rf ont été mesurés sur plaques de silice fluorescentes Schleicher & Schuel F-15000/LS-254.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 241 pour la raie D (589 nm) du sodium ou à une longueur d'onde indiquée du mercure.

Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer -297 sur des solutions dans le chloroforme dans des cuves de NaCl:

Les spectres de RMN du proton à 80 MHz ont été enregistrés sur un spectromètre Brücker WP-80/CW. Les spectres de RMN du proton à 400 MHz ont été enregistrés sur un spectromètre Brücker WM-400. Les spectres du proton à 200 MHz et les spectres du carbone 13 à 55,33 MHz ont été enregistrés sur un spectromètre Brücker WL-200 SY.

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le Service de Microanalyse de l'ICSN, CNRS à Gif-sur-Yvette.

Les spectres de masse en impact électronique (IE) ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre MS-50. Les spectres de masse en haute résolution (HR) ont été obtenus à l'aide du même appareil muni d'un calculateur (AEI MS-50). Les spectres de masse en ionisation chimique (IC) ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre de masse MS-9 par jet d'isobutane.

EXTRACTION NORMALE

Après avoir versé le mélange réactionnel sur une solution glacée de bicarbonate de sodium dans l'eau, le produit est extrait à l'aide d'un solvant organique (CH_2Cl_2 ou AcEt). La phase organique est séparée par décantation puis lavée à l'eau distillée jusqu'à pH neutre, séchée sur sulfate de sodium puis évaporée sous pression réduite.

Les chromatographies sur plaque préparative (20 x 20 ou 20 x 40 cm x 0,1 mm d'épaisseur) ont été effectuées à l'aide d'un gel de silice "60-pF₂₅₄" de Merck contenant un révélateur fluorescent des groupements chromophores dans l'ultra-violet (254 nm) (Bn, Bz, diène des avermectines).

Les flash-chromatographies sont réalisées selon la méthode décrite par STILL et coll. (153) avec du gel de silice (40-60 microns).

DESSINS : Les dessins ont été réalisés à l'aide du programme Moldraw 1 pour **MACINTOSH** (Apple) (de Mr Jean-Michel CENSE).

A. METHODE GENERALE DE FORMATION D'ETHERS BENZYLIQUES A PARTIR D'ALCOOLS SECONDAIRES (selon CZERNECKI-PROVELENGHIU) (143)

A une solution 0,6 molaire d'alcool dans le THF anhydre sous atmosphère inerte on ajoute lentement, en agitant et en refroidissant, 1,01 équivalent de NaH (dispersion à 50% dans l'huile). On ajoute alors 0,01 équivalent de Bu_4N^+ , I^- puis 1,01 équivalent de bromure d'allyle fraîchement distillé. La réaction est agitée 3 h à température ambiante. La disparition du produit de départ est contrôlée par CCM. Lorsque la réaction est terminée on ajoute du Florisil[®] (60/100 mesh) à raison de 70 g par mole équivalent. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le florisil est lavé au pentane afin d'éliminer les impuretés apolaires.

L'éther benzylique est récupéré par élution à l'acétate d'éthyle. Il peut être purifié par chromatographie ou utilisé tel quel.

B. METHODE GENERALE D'HYDROGENOLYSE DE GROUPEMENTS ETHER BENZYLIQUE (144)

A une solution 0,17 molaire d'éther benzylique dans l'éthanol on ajoute du palladium sur charbon à 10% m/m (75 mg de Pd/C 10% m/m par mmole d'éther benzylique). La solution est agitée vigoureusement à température ambiante sous hydrogène de 1 à 16 h à pression ordinaire.

Lorsque le contrôle par CCM montre la disparition de l'éther de départ la réaction est filtrée sur célite et évaporée à sec. L'alcool obtenu peut être utilisé tel quel.

C. METHODE GENERALE DE DEALLYLATION (145)

Une solution 0,3 molaire d'éther allylique dans un mélange méthanol/eau (9/1) est agitée sous atmosphère inerte en présence de PTSA (35 mg/mme d'éther allylique), de palladium sur charbon (Pd/C 10% m/m, 35 mg/mme d'éther allylique) à reflux ou à température ambiante pour les allyles anomériques. Lorsque la CCM indique la disparition de l'éther de départ (généralement au bout de 24 h) le mélange est neutralisé par NaHCO₃ solide, filtré sur célite, évaporé à sec (température <30°C) puis chromatographié.

D. METHODE GENERALE DE SYNTHESE D'ESTERS TRIFLUOROMETHANE-SULFONATES (triflates)

(Cette méthode est largement inspirée de la synthèse d'autres esters sulfoniques comme les p-toluène-sulfonates (tosylates)) (146).

A une solution 0,2 molaire d'alcool dans la pyridine on ajoute à 0°C 1,2 équivalent d'anhydride trifluorométhane sulfonique. La solution est agitée à 0°C de ½ à 24 h. La disparition de l'alcool de départ est suivie par CCM. Le mélange réactionnel est alors dilué 20 fois au dichlorométhane et jeté sur une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 0°C. La phase organique est lavée par une solution aqueuse HCl 0,5 N, séchée puis évaporée à sec sous pression réduite (température <30°C).

E. METHODE GENERALE D'OXYDATION D'ALCOOLS SECONDAIRES EN
CETONE PAR LE CHLOROCHROMATE DE PYRIDINIUM (PCC)

(La méthode utilisée est celle décrite par COREY (147) modifiée par ANTONAKIS (148)).

A une solution d'alcool 0,25 molaire dans le dichlorométhane sec on ajoute du tamis moléculaire 4 Å en poudre et activé à raison de 1 g de tamis par mmole d'alcool. Le mélange obtenu est agité 15 mn à température ambiante pendant 1 à 2 h. Lorsque le contrôle par CCM indique la disparition de l'alcool de départ, le mélange est évaporé à sec, déposé sur une colonne de silice au sommet de laquelle on a déposé du Florisil®. L'évaporation des fractions d'élution fournit la cétone qui peut être utilisée telle quelle.

F. METHODE GENERALE D'HYDROLYSE D'ESTERS BENZOÏQUES

A une solution 0,2 molaire d'ester benzoïque dans le méthanol anhydre on ajoute en 10 mn 1 équivalent d'une solution 0,2 molaire de méthanolate de sodium dans le méthanol. La solution est agitée sous atmosphère inerte à température ambiante de 1/2 à 5 h. La disparition de l'ester est contrôlée par CCM. Le mélange est alors neutralisé par 1 équivalent de solution HCl 0,1 molaire dans l'éthanol (contrôle sur papier pH humide). Le mélange neutre est évaporé à sec et purifié par chromatographie.

G. METHODE GENERALE DE FORMATION D'ETHER ter-BUTYLDIMETHYLSILYL
A PARTIR DE GROUPEMENTS HYDROXYLES SECONDAIRES

1) Protection des groupements hydroxyles secondaires réactifs à l'aide du chlorure de ter-butyldiméthylsilyl (TBDMSCl, COREY (120a)). A une solution 0,1 molaire d'alcool dans le DMF anhydre on ajoute de 5 à 10 équivalents de TBDMSCl et 6 équivalents d'imidazole. La réaction est agitée pendant 24 h, son cours est suivi par CCM puis extraite normalement.

2) Protection des groupements hydroxyles secondaires encombrés ou peu réactifs à l'aide du triflate de ter-butyldiméthylsilyl (TBDMSTf, COREY (149)). A une solution molaire d'alcool dans le dichlorométhane anhydre on ajoute 10 équivalents de triéthylamine fraîchement distillée et 0,02 équivalent de DMAP. La solution agitée est refroidie à 0°C puis on ajoute 1,2 équivalent de TBDMSTf fraîchement distillé. Lorsque la CCM indique la disparition de l'alcool de départ le produit est extrait normalement puis purifié par chromatographie sur silice.

H. METHODE GENERALE D'OBTENTION DES FLUORURES DE GLYCOSYLES PAR REACTION DU DAST SUR LES HYDROXYLES ANOMERIQUES (101)

A une solution agitée 0,1 molaire du sucre dans le THF anhydre (ou CH_2Cl_2) on ajoute sous atmosphère sèche, à -78°C, 1,5 équivalent de DAST. La réaction est agitée pendant 2 h à -78°C et son évolution est suivie par CCM. Lorsque la réaction est complète on continue l'agitation 15 mn à -78°C puis la solution est extraite normalement et lavée avec une solution neutre de KMnO_4 à 0,1%, jusqu'à persistance de la coloration de la phase aqueuse pour oxyder les résidus du DAST. La phase organique séchée est évaporée puis le résidu est purifié par chromatographie.

I. METHODE GENERALE D'HYDROLYSE DES ISOPROPYLIDENES

A une solution 1,5 molaire d'isopropylidène dans le dichlorométhane on ajoute 40 équivalents d'une solution HCl molaire dans l'éthanol. Le mélange obtenu est agité 50 h à température ambiante. L'évolution de la réaction est suivie par CCM. Le mélange réactionnel est ensuite neutralisé par NaHCO_3 solide puis évaporé à sec. Le résidu est alors repris à l'acétate d'éthyle et après dissolution de la fraction organosoluble, la solution obtenue est filtrée sur célite et évaporée à sec.

J. METHODE GENERALE DE SYNTHESE DE MONOETHERS A PARTIR DE
CIS-DIOL PAR ACTIVATION SPECIFIQUE DANS UN COMPLEXE
DI-BUTYLETAIN (selon DAVID et coll.) (106)

1 mmole de diol est séchée par 3 évaporations successives de 10 ml de toluène anhydre sous pression réduite à 45°C. On ajoute 1,1 équivalent de Bu_2SnO , 0,2 équivalent de $(\text{Bu}_4\text{N})_2\text{SO}_4$ et 30 ml de benzène. Sur un montage Dean-Stark le mélange est porté à reflux pendant 16 h sous atmosphère inerte.

Le mélange réactionnel limpide obtenu est évaporé à sec puis repris par 3 fois 10 ml de toluène. La laque obtenue est dissoute dans 10 ml de benzène anhydre. Le réactif d'éthérisation est ajouté puis le mélange réactionnel est chauffé à reflux sous atmosphère inerte pendant 24 h. La disparition du diol et l'apparition de l'éther sont suivies par CCM.

A l'issue de la réaction le mélange réactionnel est évaporé à sec, dilué dans 2 ml d'acétate d'éthyle, déposé sur un gâteau de 35 g de florisol et 10 g de célite. L'évaporation des fractions d'élution à l'acétate d'éthyle fournit le mélange brut qui doit être purifié par chromatographie afin d'enlever les traces de sel d'étain restantes.

K. METHODE GENERALE DE FLUORODESHYDROXYLATION DES ALCOOLS
SECONDAIRES PAR LE DAST

A une solution molaire du composé hydroxylé dans le dichlorométhane on ajoute lentement à -20°C sous atmosphère inerte en agitant 1,2 équivalent de DAST. On laisse alors la température remonter à 20°C. Puis le mélange est porté au reflux du dichlorométhane pendant environ 1 h. Le cours de la réaction est suivi par CCM. A l'issue de la réaction le mélange réactionnel est versé avec précaution sur une solution glacée et vigoureusement agitée de bicarbonate de sodium pour éviter la décomposition violente du DAST. Le mélange est ensuite extrait normalement et lavé à l'aide d'une solution aqueuse de KMnO_4 à 0,1%.

L. METHODE GENERALE D'INTRODUCTION DU FLUOR ANOMERIQUE AVEC
TRANSPOSITION DU GROUPE ANOMERIQUE SUR LES SUCRES C-2
HYDROXYLES DE CONFIGURATION C-1 - C-2 DE TYPE "α-MANNO"
A L'AIDE DU DAST

A une solution 0,5 molaire d'alcool sec dans le benzène on ajoute 5 équivalents de DAST. Le mélange réactionnel agité est ensuite porté à ébullition sous atmosphère inerte pendant 2 h. (Pour le contrôle par CCM il est nécessaire de détruire l'excès de DAST en déposant le spot de la réaction sur la plaque mouillée au préalable par une solution aqueuse saturée de NaHCO_3). A l'issue de la réaction le mélange est traité comme pour la méthode K.

M. METHODE GENERALE DE REDUCTION SPECIFIQUE DE FONCTIONS
CARBONYLES RICHES EN ELECTRONS PAR LE BOROHYDRURE DE ZINC (121)

1) Préparation du borohydrure de zinc.

4 g de ZnCl_2 anhydre sont mélangés à 50 ml d'éther anhydre. Le mélange est porté à ébullition. Lorsque la majeure partie du solide est dissoute la solution surnageante est alors décantée et séparée du solide restant. La solution éthérée est alors ajoutée avec précaution à une suspension agitée de 2,7 g de NaBH_4 dans 150 ml d'éther anhydre. A la fin de l'addition on continue l'agitation pendant 16 h. Le solide est alors séparé et la solution $\approx 0,13$ molaire de $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ obtenue doit être conservée à 5°C .

2) Réduction d'une fonction carbonyle par $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$

A une solution de 10 équivalents de $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ dans l'éther on ajoute 1 équivalent de composé carbonylé dissous dans le minimum d'éther. La solution est agitée à température ambiante. Lorsque le contrôle CCM indique la fin de la réaction on ajoute de l'eau avec précaution jusqu'à la fin du dégagement gazeux puis le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution aqueuse d'acide acétique à 25% puis extrait normalement.

N. METHODE GENERALE DE SUBSTITUTION NUCLEOPHILE S_N2 D'UN GROUPEMENT TRIFLATE PAR UN FLUOR

A une solution molaire de triflate dans le DMF on ajoute 1,2 équivalent de CsF anhydre. La solution agitée est chauffée à 80°C et suivie par CCM de 1/2 à 2 h. Lorsque la réaction est complète le mélange est traité de la manière habituelle.

O. METHODE GENERALE DE GLYCOSYLATION DE FLUORURES DE GLYCOSYLES AVEC LE MONOSACCHARIDE DE L'AVERMECTINE B₁a MONOSILYLEE (11) (64)

Au cours d'une expérience typique, 30 mg de AgClO₄ et 29 mg de SnCl₂ parfaitement anhydre (0,15 mmol.) sont ajoutés à une solution de 117 mg d'aglycone (11) (0,14 mmol.) dans 1 ml d'éther anhydre refroidi à -20°C dans un ballon de 5 ml sous atmosphère inerte. On ajoute ensuite 200 mg de tamis moléculaire 4 Å activé. Après 15 mn on ajoute à la suspension agitée, à l'abri de la lumière, une solution de 0,14 mmole de fluorure de glycosyle dans 1 ml d'éther anhydre à -20°C.

Le mélange réactionnel est ensuite agité à 0°C à l'abri de la lumière pendant 10-16 h. L'évolution de la réaction est suivie par CCM. Lorsque tout le fluorure de glycosyle a disparu on continue l'agitation pendant 1/2 h. Le mélange réactionnel (suspension blanche) est alors dilué avec 1 ml d'éther puis filtré sur célite. La célite est lavée à l'éther et les fractions étherées rassemblées sont évaporées à sec. Le résidu obtenu est ensuite purifié par flash chromatographie. On récupère d'une part le (ou les) produit(s) de glycosylation et d'autre part l'aglycone n'ayant pas réagi (Rf hexane/AcEt 9/1= 0,10).

Le rendement brut est calculé sur la base du fluorure de glycosyle ayant réagi. On calcule aussi le rendement par rapport à l'aglycone ayant réagi.

P. METHODE GENERALE DE DESILYLATION DES DERIVES D'AVERMECTINE-B₁A
DISILYLEE PAR LE COMPLEXE HF/PYRIDINE

1) Préparation de la solution stock HF/pyridine dans le THF

Dans un flacon de polypropylène on ajoute, sous une hotte avec une seringue en plastique, 2 ml de solution commerciale de polymère HF à 65-70% dans la pyridine (Jansen 18.007.62) et 4 ml de pyridine distillée. On ajoute ensuite doucement, en refroidissant, 14 ml de tétrahydrofurane anhydre.

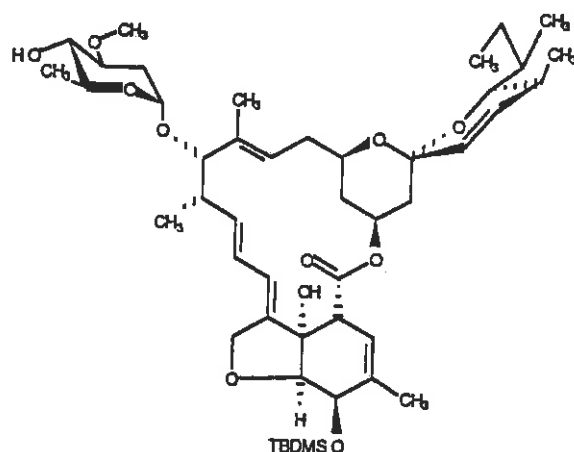
La solution ainsi obtenue peut être conservée au froid et à l'abri de l'humidité pendant plusieurs mois dans un flacon de polypropylène.

2) Désilylation des dérivés d'avermectine-B₁a

Dans un flacon de polypropylène de 30 ml on place 10 mg ($\approx 10 \mu\text{mol.}$) du dérivé disilylé d'avermectine-B₁a. On ajoute ensuite 10 ml de toluène sec. Le toluène est évaporé à 40° sous pression réduite. On ajoute alors 1 ml de solution stock HF/Py/THF puis la solution est agitée pendant 24 h à température ambiante sous atmosphère inerte.

Le cours de la réaction est suivi par CCM. Le mélange réactionnel est ensuite extrait normalement puis purifié par chromatographie.

CHAPITRE I

(11) O-ter-Butyldiméthylsilyl-5 avermectine-B_{1a} monosaccharide

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 70% en 18 h selon la méthode G-1 à partir du dérivé monosaccharide (2) sous la forme d'une laque.

(Le dérivé (2) a été obtenu à partir de l'avermectine-B_{1a} selon la méthode de MROZIK (39)).

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,1.

$[\alpha]_D = +57^\circ$ (c=3,3, CHCl₃).

SM (IC) : T = 260°C ; Rp = 5 V

838 (M⁺) ; 820 (M-H₂O)

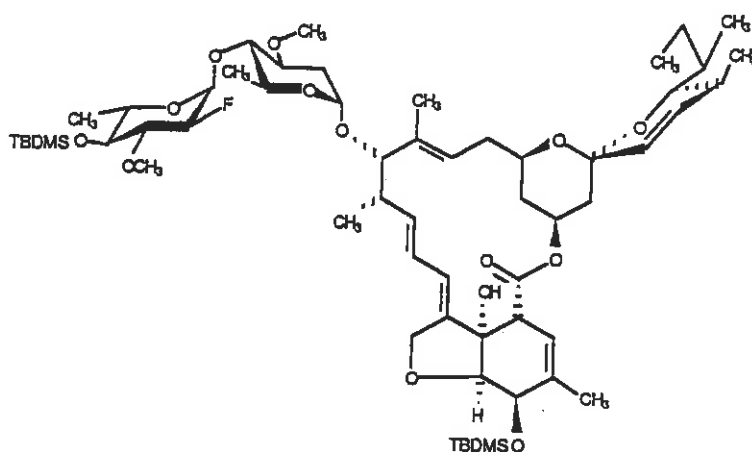
681 (fragment A, aglycone silylé)

145 (fragment C, oléandrose)

113 (fragment D, -MeOH)

95 (fragment E)

RMN ¹³C (CDCl₃) (Cf. Tableau XVIII, p. 194).

(12) di-O-ter-Butyldiméthylsilyl-5,4" β -fluoro-2" avermectine-B_{1a}

Ce composé a été obtenu par glycosidation des dérivés (29) ou (30) avec le monosaccharide monosilylé (11) de l'avermectine-B_{1a} en 18 h, selon la méthode O, avec un rendement de 20% (60% par rapport à l'aglycone (11) ayant réagi). On obtient le produit sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,4.

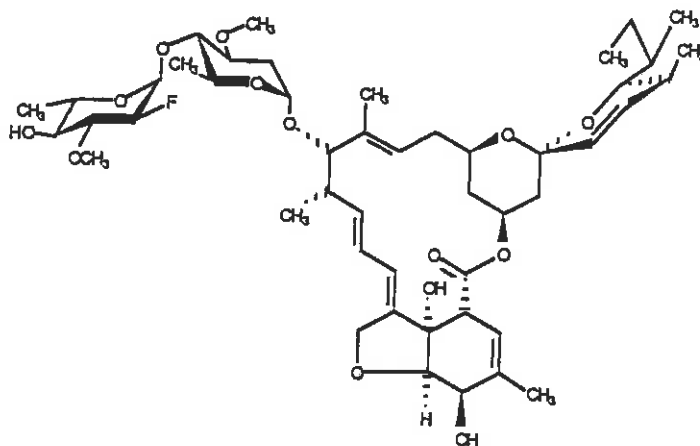
$[\alpha]_D = +56^\circ$ (c=0,7, CHCl₃).

SM (IC) : T= 240°C; 1119 (MH⁺), 1101 (MH⁺-H₂O)
 681 (fragment A, aglycone silylé)
 389 (fragment B, C₁₉H₃₄O₅FSi, disaccharide)
 277 (fragment C, C₁₃H₂₆O₃FSi, sucre terminal)
 245 (fragment D, C₁₂H₂₂O₂FSi, idem-CH₃OH)
 113 (fragment F, C₆H₆OF, idem-TBDMS-OH).

RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆)
 4,91 (dl, 1H, J_{1'-2''a}=4 Hz, H-1')
 3,77 (td, 1H, J_{3''-F}=21 Hz, J_{2''-3''}=J_{3''-4''}=9 Hz, H-3'')
 3,45 (s, 3H, OCH₃'')
 3,41 (s, 3H, OCH₃'')
 0,94-0,91 (2s, 9H, t-BuSi)
 0,08-0,058-0,00-0,016 (4s, 4 x 3H, 4 x CH₃Si).

RMN ^{13}C

177,1 (C-1) ; 140,6 (C-8) ; 137,8 (C-11) ; 137,4 (C-4) ;
136,2 (C-22) ; 135,4 (C-14) ; 128,2 (C-23) ; 125,1 (C-10) ;
119,4 (C-9) ; 118,8 (C-3) ; 117,6 (C-15) ;
97,0 (d, $^2J_{1''-F}=20,9$ Hz, C-1'') ; 96,0 (C-21) ;
95,3 (C-1') ; 92,1 (d, $^1J_{2''-F}=191,4$ Hz, C-2'') ;
82,5 (C-13) ; 82,1 (d, $^2J_{3''-F}=15,8$ Hz, C-3'') ;
81,6 (C-7) ; 80,6 (2C, C-4, C-6) ; 79,3 (C-3') ;
76,1 (d, $^3J_{4''-F}=8,4$ Hz, C-4'') ; 75,2 (C-25) ;
69,8-69,1-68,6-68,4-68,1 (6C, C-5'', C-19, C-5', C-8a,
C-5, C-17) ; 60,5 (OCH₃'') ; 56,8 (OCH₃') ; 46,1 (C-2) ;
40,8 (C-20) ; 40,0 (C-12) ; 36,8 (C-18) ; 35,5 (C-26) ;
34,8-34,5 (C-2', C-16) ; 30,8 (C-24) ; 27,7 (C-27) ;
26,1-26,0 (2s, 6C, 2 x t-BuSi) ; 20,3 (C-12a) ;
20,1 (C-4a) ; 18,6 (C-6'') ; 18,3 (C-6') ;
18,0 (ter-C-Bu) ; 16,5 (C-24a) ; 15,2 (C-14a) ;
13,1 (C-26a) ; 12,1 (C-28) ;
-3,8 ; -4,4 ; -4,5 ; -4,7 (4s, 4C, CH₃Si).

(13) β -Fluoro-2'' avermectine-B_{1a}

Ce composé a été obtenu par désilylation du dérivé (12) selon la méthode P₁ avec un rendement de 95% après purification par CCM. Le composé se présente sous la forme d'un solide micro-cristallin.

Pf : 78°C.

Rf (hexane/AcEt 3/7) 0,2.

$[\alpha]_D = +52,2^\circ$ (c=0,59, CHCl₃).

SM (IC) : T = 280°C ; Rp = 5 V

891 (MH⁺) ; 873 (MH⁺(H₂O))

566 (fragment A, aglycone)

548 (fragment A-H₂O)

275 (fragment B, C₁₃H₂₀O₅F, disaccharide)

163 (fragment C, C₇H₁₂O₃F, sucre terminal)

131 (fragment D, C₆H₈O₂F, idem-CH₃OH)

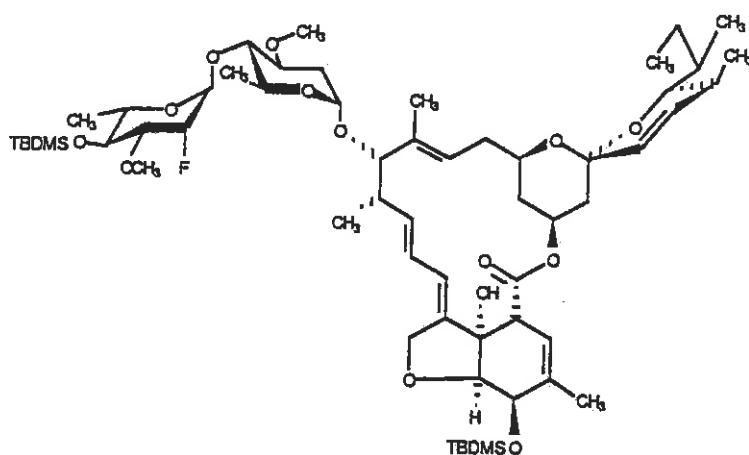
113 (fragment E, C₆H₆OF, idem-TBDMS-OH).

RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆)

5,05 (d, 1H, J_{1'-2'} = 4 Hz, H-1')

3,59 (s, 3H, OCH₃'')

3,57 (s, 3H, OCH₃'')

(14) di-O-ter-Butyldiméthylsilyl-5,4" α -fluoro-2" avermectine-B₁a

Ce composé a été obtenu par glycosidation des dérivés (71) ou (72) avec le monosaccharide de l'avermectine-B₁a monosilylée (11), en 18 h, selon la méthode 0. Après séparation par CCM on isole les α - et β -glycosides (14) et (15) dans le rapport 3/2), avec un rendement global de 25% (\approx 60% par rapport à l'aglycone (11) ayant réagi). On obtient le produit sous la forme d'un solide micro-cristallin.

Pf : 55-58°C.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,51.

$[\alpha]_D = +30,3^\circ$ ($c=1,24$, CHCl₃).

SM (IC) : T = 240°C ; Rp = 5 V

1119 (MH⁺) ; 1101 (MH⁺-H₂O)

681 (fragment A, aglycone silylé)

389 (fragment B, C₁₉H₃₄O₅FSi, disaccharide)

277 (fragment D, C₁₃H₂₆O₃FSi, sucre terminal)

245 (fragment D, C₁₂H₂₂O₂FSi, idem-CH₃OH)

113 (fragment F, C₆H₆OF, idem-TBDMS-OH).

RMN ^1H 3,46 (s, 3H, OCH_3'')3,44 (s, 3H, OCH_3')

0,92-0,90 (2s, 2 x 9H, 2 x t-BuSi)

0,13-0,016 (2s, 2 x 6H, 2 x CH_3Si).RMN ^{13}C (CDCl_3)

174,1 (C-1) ; 140,3 (C-8) ; 137,6 (C-11)

136,2 (C-22) ; 137,4 (C-4) ; 135,1 (C-4)

127,8 (C-23) ; 124,9 (C-10) ; 119,3 (C-9)

118,3 (C-3) ; 117,2 (C-15) ;

99,1 (d, $^2J_{1''-F}=30$ Hz, C-1'') ; 95,8 (C-21)95,0 (C-1') ; 85,9 (d, $^1J_{2''-F}=168$ Hz, C-2'')

82,3 (C-13) ; 82,1 (C-7) ; 80,3 (C-4') ;

80,1 (C-6) ; 80,0 (d, $^2J_{3''-F}=15$ Hz, C-3'')

78,8 (C-3') ; 74,9 (C-25) ; 72,7 (C-4'')

69,8-69,5-68,4-68,3-67,9-67,0 (C-19, C-17, C-8a, C-5, C-5', C-5'') ; 56,8 (OCH_3') ; 56,3 (OCH_3'') ;

45,8 (C-2) ; 40,5 (C-20) ; 39,6 (C-12) ;

36,6 (C-18) ; 35,5 (C-26) ; 34,4-34,3 (C-16, C-2') ;

30,6 (C-24) ; 27,5 (C-27) ; 26,0-26,4 (2 x 3C, ter-BuSi)

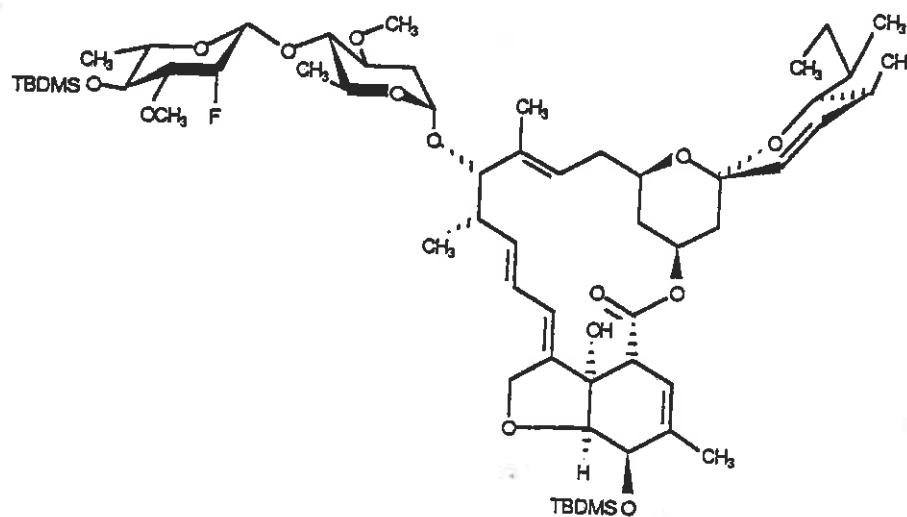
20,3 (C-12a) ; 20,1 (C-4a) ; 18,3-18,4 (2C, ter-C-Si)

18,2 -18,0 (C-6', C-6'') ; 16,4 (C-24a) ;

15,2 (C-14a) ; 13,0 (C-16a) ; 12,1 (C-28) ;

-4,0 ; -4,6 ; -4,7 ; -4,9 (4C, CH_3Si).RMN ^{19}F (CDCl_3)201,9 (ddd, 1F, $J_{F-2''}=50$, $J_{F-3''}=30$, $J_{F-1''}=9$ Hz, F2'').

(15) di-O-ter-Butyldiméthylsilyl-5,4'' [α-fluoro-2''
β-L-oléandrosyl]-4' avermectine-B_{1a}



Ce composé a été obtenu avec son homologue α-glycosyle (14) avec 10% de rendement, sous la forme d'un solide micro-cristallin (24% par rapport à l'aglycone ayant réagi).

Pf : 83-85°C.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,38.

$[\alpha]_D = +37,2^\circ$ (c=1,2, CHCl₃).

SM (IC) : T = 240°C ; Rp = 5 V

1119 (MH⁺) ; 1101 (MH⁺(H₂O))

681 (fragment A, aglycone silylé)

389 (fragment B, C₁₉H₃₄O₅FSi, disaccharide)

277 (fragment C, C₁₃H₂₆O₃FSi, sucre terminal)

245 (fragment D, C₁₂H₂₂O₂FSi, idem-CH₃OH)

113 (fragment F, C₆H₆OF, idem-TBDMSOH).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

3,50-3,43 (2s, 2 x 3H, OCH₃, OCH₃"

1,27-1,35 (2d, 2 x 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6", H-6")

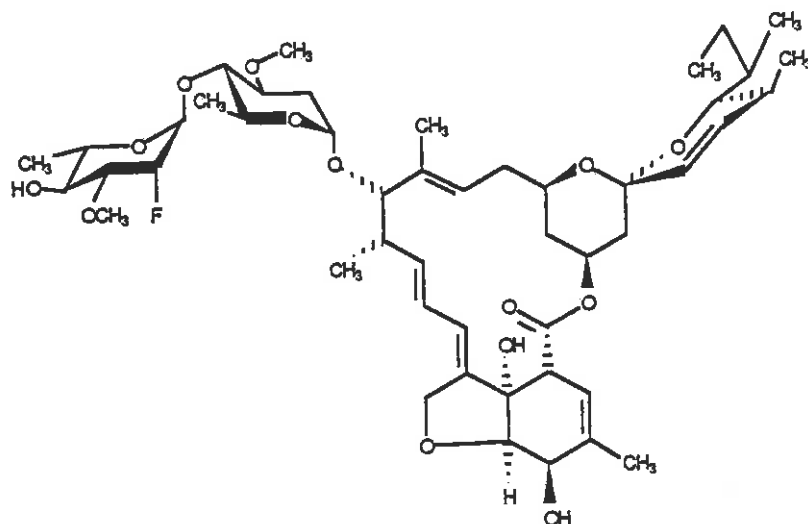
0,93-0,90 (2s, 2 x 9H, 2 x t-BuSi)

0,12 (s, 6H, 2 x CH₃Si)

0,10-0,09 (2s, 2 x 3H, 2 CH₃Si).

RMN ^{13}C

174,1 (C-1) ; 140,5 (C-8) ; 137,7 (C-11) ; 137,2 (C-4)
136,2 (C-22) ; 135,4 (C-14) ; 128,1 (C-23) ;
125,0 (C-10) ; 119,7 (C-9) ; 118,8 (C-3) ;
117,6 (C-15) ; 99,3 (d, $J_{1''-F}=15$ Hz, C-1'')
96,0 (C-21) ; 95,1 (C-1') ;
85,3 (d, $J_{2''-F}=180$ Hz, C-2'') ; 83,5 (C-13)
83,0 (d, $J_{3''-F}=16,3''$) ; 82,4 (C-7) ;
80,1 (C-4') ; 80,1 (C-6) ; 77,4 (C-3')
72,9 (C-4'') ; 75,2 (C-25) ; 73,5 (C-5'')
69,8-68,6-68,6-68,1-67,2 (C-17, C-8a, C-19, C-5, C-5',
C-5'') ; 57,4 (OCH₃'') ; 56,6 (OCH₃') ; 46,1 (C-2)
40,8 (C-20) ; 40,0 (C-12) ; 36,8 (C-18) ;
35,5 (C-26) ; 34,9 (C-2') ; 34,5 (C-16) ;
30,8 (C-24) ; 27,7 (C-27) ; 26,09-26,14 (6C, 2 x t-BuSi)
20,2 (C-12a) ; 20,1 (C-4a) ; 18,4-18,2 (C-6, C-6')
18,3-18,4 (2ter-C-Si) ; 16,5 (C-24a) ; 15,2 (C-14a)
13,1 (C-26a) ; 12,2 (C-28)
-4,7 ; -4,6 ; 4,4 ; -3,7 (4C, CH₃Si).

(16) α -Fluoro-2'' avermectine-B₁^a

Ce composé a été obtenu par désilylation du dérivé (14) selon la méthode P, avec un rendement de 95%, après purification par CCM, sous la forme d'un solide micro-cristallin

Pf : 82°C.

Rf (hexane/AcEt 3/7) 0,30.

$[\alpha]_D = +42^\circ$ (c=0,41, CHCl₃).

SM (IC) : T = 250°C ; Rp = 5 V.

891 (MH⁺) ; 873 (MH⁺-H₂O)

566 (fragment A, aglycone)

548 (A-H₂O)

275 (fragment B, C₁₃H₂₀O₅F, disaccharide)

163 (fragment C, C₇H₁₂O₃F, sucre terminal)

131 (fragment D, C₆H₈O₂F, idem-CH₃OH)

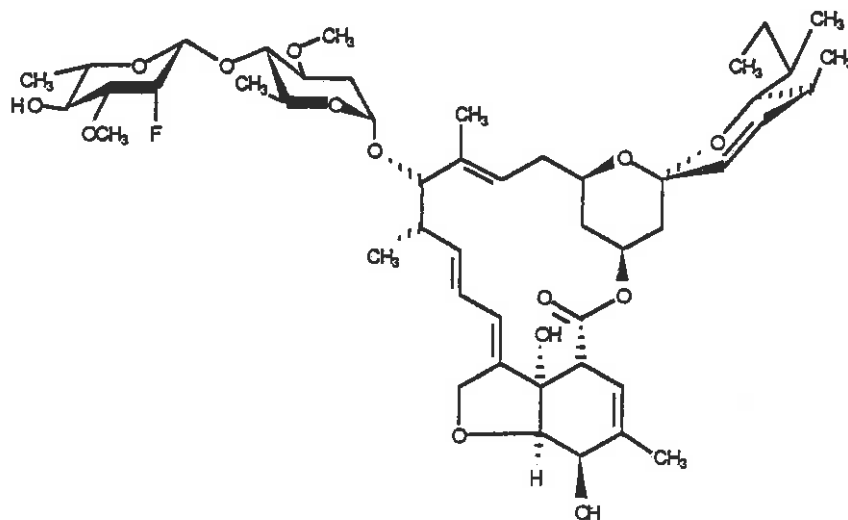
113 (fragment E, C₆H₆OF, idem-TBDMS-OH).

RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz)

5,01 (d, 1H, J_{1,-2}=4 Hz, H-1')

3,57-3,52 (2s, 2 x 3H, 2 x OCH₃).

(17) α -[-Fluoro-2'' β -L-oléandrosyl-4']
 α -L-oléandrosyl-13 avermectine- B_{1a}



Ce composé a été obtenu par désilylation du dérivé (14) selon la méthode P, avec un rendement de 95%, après purification par CCM, sous la forme d'un solide micro-cristallin.

Pf : 113°C.

Rf (hexane/AcEt 3/7) 0,24.

$[\alpha]_D = +61,1^\circ$ (c=0,60, CHCl_3).

SM (IC) : T = 250°C ; Rp = 5 V

891 (MH^+) ; 873 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$)

566 (fragment A, aglycone)

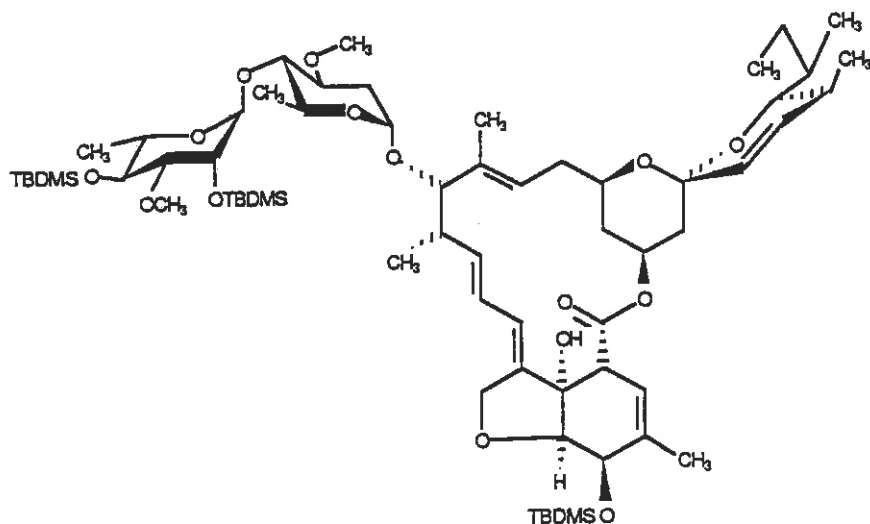
548 (fragment A- H_2O)

275 (fragment B, $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{F}$, disaccharide)

163 (fragment C, $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3\text{F}$, sucre terminal)

131 (fragment D, $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2\text{F}$, idem- CH_3OH)

113 (fragment E, $\text{C}_6\text{H}_6\text{OF}$, idem-TBDMS-OH).

(18) tri-O-ter-Butyldiméthylsilyl-5,2",4" avermectine-B₁a

Ce composé a été obtenu par glycosidation du dérivé (96) avec le monosaccharide monosilylé de l'avermectine B₁a monosilylée (11), en 16 h, selon la méthode O, avec un rendement de 44% (85% par rapport à l'aglycone ayant réagi), sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,26.

$[\alpha]_D = +42,3^\circ$ (c=2,0, CHCl₃).

SM (IC) : T = 140°C ; Rp = 5 V

1231 (MH⁺) ; 1213 (MH⁺-H₂O)

680 (fragment A, aglycone)

663 (fragment A, -OH)

501 (fragment B, C₂₅H₄₉O₆Si₂, disaccharide)

389 (fragment C, C₁₉H₄₁O₄Si₂, sucre terminal)

357 (fragment D, C₁₈H₃₇O₃Si₂, idem-CH₃OH)

257 (fragment D', C₁₃H₂₅O₃Si, C-TBDMS-OH)

227 (fragment E, C₁₂H₂₃O₂Si, D-TBDMS-OH)

RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz)

5,02 (d, 1H, H-1')

3,45-3,21 (2s, 2 x 3H, OCH₃', OCH₃'')

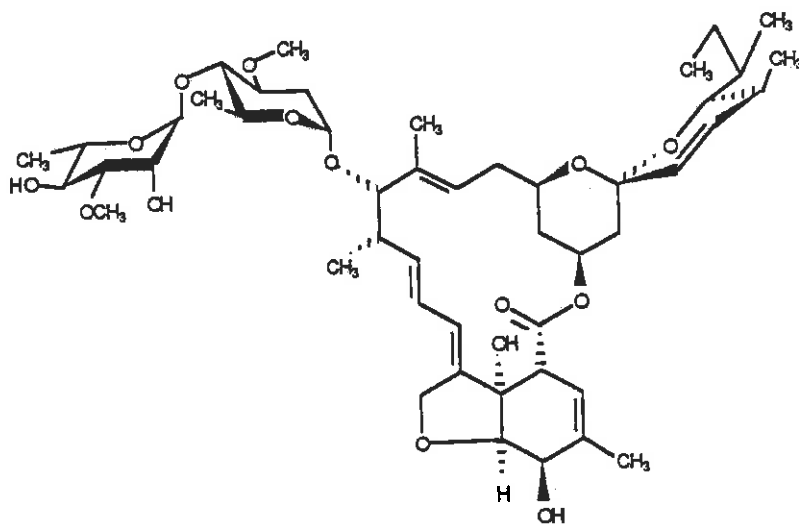
0,90 (0, 27H, 3 x t-BuSi)

0,1 (m, 12H, 6 x CH₃Si).

RMN ^{13}C (CDCl_3)

174,2 (C-1) ; 140,3 (C-8) ; 137,7 (C-11) ; 137,7 (C-4)
 136,3 (C-22) ; 135,2 (C-14) ; 127,9 (C-23) ; 124,9 (C-10)
 119,4 (C-9) ; 118,4 (C-3) ; 117,3 (C-15) ; 102,7 (C-1")
 95,9 (C-21) ; 95,0 (C-1') ; 82,1 (C-13 + C-3')
 81,6 (C-7) ; 80,3 (C-4') ; 80,1 (C-6) ; 79,1 (C-3')
 76,4 (C-4) ; 75,0 (C-25) ; 72,9 (C-5")
 69,6-68,7-68,6-68,5-68,0-67,4 (6C, C-19, C-8a, C-17,
 C-5, C-5', C-2") ; 56,9-56,3 -OCH₃' , OCH₃" ; 46,0 (C-2)
 40,7 (C-20) ; 40,0 (C-12) ; 36,8 (C-18) ; 35,4 (C-26)
 34,4 (2C, C-2', C-16) ; 30,7 (C-24) ; 27,7 (C-27)
 26,2-26,0-25,8 (3 x 3C, 3 t-BuSi) ; 20,5 (C-12a)
 20,2 (C-4a) ; 18,4 (C-6" , C-6') ; 18,2 (ter-C-Si)
 16,5 (C-24a) ; 15,3 (C-14a) ; 13,1 (C-26a)
 12,2 (C-28) ; -4,5 (6C, CH₃Si).

(19) [α -L-Acofriosyl)-4' α -L-oléandrosyl]-13 avermectine-B₁a



Ce composé a été obtenu par désilylation du dérivé (18) selon la méthode P, en 48 h, avec un rendement de 45%. Le composé se présente sous la forme d'un solide micro-cristallin.

Pf : 128°C.

Rf (hexane/AcEt 2/8) 0,2.

$[\alpha]_D = +45,5^\circ$ (c=0,80, CHCl_3).

SM (IC) : T = 250°C ; RP = 5 V.

889 (MH^+) ; 877 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$)

287 (fragment B', $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_6$, disaccharide- H_2O)

273 (fragment B, $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_6$, disaccharide)

161 (fragment C, $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_4$, sucre terminal)

143 (fragment C', $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_3$, idem- H_2O)

129 (fragment D, $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3$, C- CH_3OH)

111 (fragment E, $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2$, idem- H_2O).

RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6)

5,86-5,45 (m, 9H, H-1", H-3, H-9, H-10, H-11, H-15, H-19, H-22, H-23)

4,99 (sl, 1H, H-1')

4,45-4,10 (m, 7H)

3,51-3,77 (m, 4H)

3,38 ; 3,12 (2d, 2 x 3H, OCH_3' , OCH_3'')

2,67-2,32 (m, 8H, H-2'e, H-2'a, H-12, H-20e, H-16a, H-16e, H-22e, 3 x OH)

2,09 (dd, 1H, $^2J_{\text{gem}}=11$, $J_{20-19}=4$ Hz, H-20e)

1,88 (s, 3H, CH_3-4)

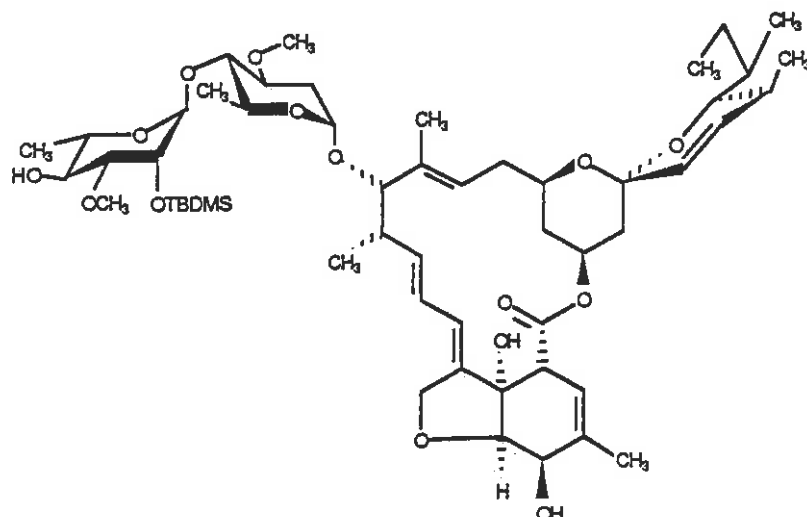
1,68 (m, 2H, H-22a, H-26, H-18)

1,48 (s, 3H, CH_3-14)

1,29 (d, 3H, $J=7$ Hz, H-6' ou H-6")

1,09 (d, 3H, $J=7$ Hz, H-6' ou H-6")

0,81 (d, 3H, $J=7$ Hz, CH_3-24).

(20) α -O-ter-Butyldiméthylsilyl-2" avermectine-B₁a

Ce composé a été obtenu par désilylation du dérivé (18) selon la méthode P, en 48 h, avec un rendement de 45%, sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 4/6) 0,52.

$[\alpha]_D = +45,9^\circ$ (c=0,73, CHCl₃).

SM (IC) : T = 260°C ; Rp = 5 V

1003 (MH⁺) ; 985 (MH⁺-H₂O)

566 (fragment A, aglycone)

387 (fragment B, C₁₉H₃₅O₆Si, disaccharide)

275 (fragment C, C₁₃H₂₇O₄Si, sucre terminal)

243 (fragment D, C₁₂H₂₃O₃Si, idem-CH₃OH)

225 (fragment E, C₁₂H₂₁O₂Si, idem-H₂O)

143 (fragment C', C₇H₁₁O₃, C-TBDMS-OH).

RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆)

5,90-5,45 (m, 9H, H-1'', H-3, H-9, H-10, H-11, H-15, H-19, H-22, H-23)

4,99 (s1, 1H, H-1')

4,46-4,00 (m, 7H)

3,80 (d, 1H,

3,72 (t, 1H, J=10 Hz, H-4'' ou H-4')

3,54 (dd, 1H, J=10 Hz, J=3 Hz, H-3'')

3,45-3,20 (2s, 2 x 3H, OCH₃' , OCH₃")

2,2-2,75 (m, 11H)

2,10 (dl, 1H, J=11 Hz, H-20e)

1,86 (s, 3H, CH₃-4)

0,90 (s, 9H, t-BuSi)

0,10 (2s, 2 x 3H, CH₃Si).

RMN ¹³C (CDCl₃)

173,9 (C-1) ; 139,9 (C-8) ; 138,2 (C-11 + C-4)

136,4 (C-22) ; 135,4 (C-14) ; 128,0 (C-23)

124,9 (C-10) ; 120,6 (C-9) ; 118,6 (C-3)

118,1 (C-15) ; 102,6 (C-1") ; 96,0 (C-21)

95,1 (C-1') ; 82,1 (C-13) ; 81,6 (C-7 + C-4')

80,6 (C-6) ; 79,34 (C-3') ; 79,27 (C-3")

77,1 (C-4") ; 75,1 (C-25) ; 71,5 (C-5")

69,4-68,6-68,5-68,0-67,9-67,4 (6C, C-2", C-5, C-5',
C-8a, C-17, C-19)

56,9-56,3 (OCH₃' , OCH₃") ; 46,0 (C-2)

40,7 (C-20) ; 40,0 (C-12) ; 36,8 (C-18)

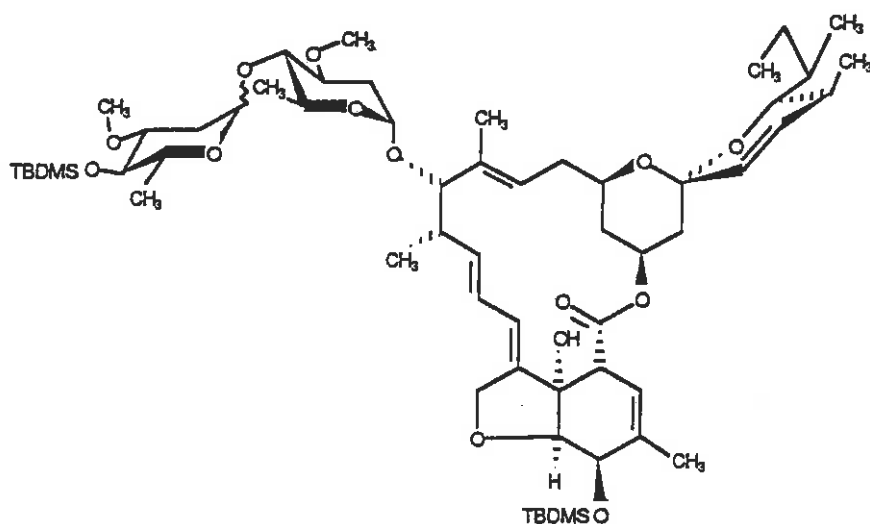
35,4 (C-26) ; 34,4 (C-2' + C-16) ; 30,8 (C-24)

27,7 (C-27) ; 25,8 (3C, t-BuSi) ; 20,4 (C-12a)

20,1 (C-4a) ; 13,1 (C-26a) ; 12,2 (C-28)

-4,6 ; -4,7 (2C, CH₃Si).

(21) di-O-ter-Butyldiméthylsilyl-2",5 [D-oléandrosyl-4']
 α -L-oléandrosyl avermectine-B₁a



Ce composé a été obtenu par glycosidation du dérivé (121) brut avec le monosaccharide de l'ivermectine B₁a monosilylée selon la méthode O, avec un rendement de 15% (60% par rapport à l'aglycone ayant réagi), sous forme d'une huile.

R_f (hexane/AcEt 8/2) 0,45.

$[\alpha]_D = +18^\circ$ (c=0,60, CHCl₃).

SM (IC) : T = 220°C ; R_p = 5 V

1101 (MH⁺) ; 1100 (M⁺) ; 1083 (MH⁺-H₂O)

681 (fragment A, aglycone)

663 (fragment A, -H₂O)

371 (fragment B, C₁₉H₃₅O₅Si, disaccharide)

259 (fragment C, C₁₃H₂₇O₃Si, sucre terminal)

227 (fragment D, C₁₂H₂₃O₂Si, idem-CH₃OH)

95 (fragment E, C₆H₇O, idem-TBDMS-OH).

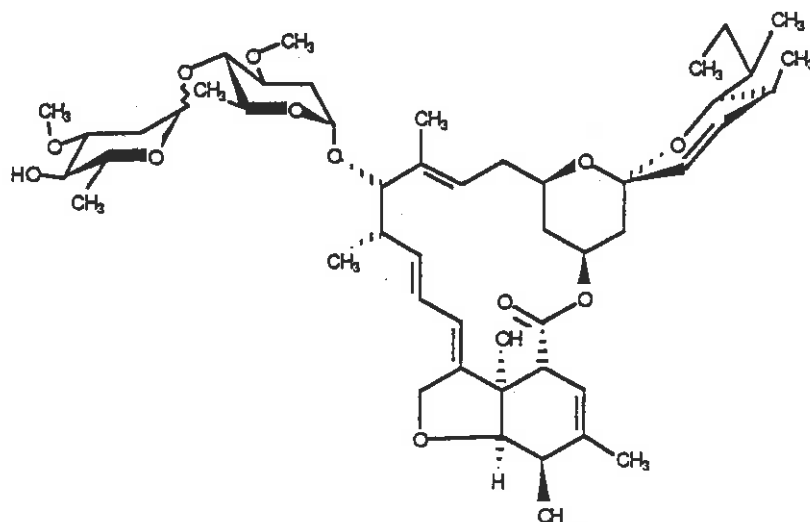
RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz)

5,00 (sl, 1H, H-1')

3,05-3,10 (2s, 2 x 3H, OCH₃', OCH₃'')

0,92-1,05 (2s, 2 x 9H, 2-t-BuSi)

0,01 (2s, 2 x 6H, 2CH₃Si).

(22) [D-Oléandrosyl-4'] α -L-oléandrosyl avermectine-B₁a

Ce composé a été obtenu par désilylation du dérivé (21) selon la méthode 0, en 16 h, avec un rendement de 90%, sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 3/7) 0,20

$[\alpha]_D = +24^\circ$ (c=0,33).

SM (IC) : T = 280°C ; Rp = 5 V

873 (MH⁺) ; 855 (MH⁺-H₂O)

566 (fragment A, aglycone)

257 (fragment B, C₁₃H₂₁O₅, disaccharide)

145 (fragment C, C₇H₁₃O₃, sucre terminal)

113 (fragment D, C₆H₉O₂, idem-CH₃OH)

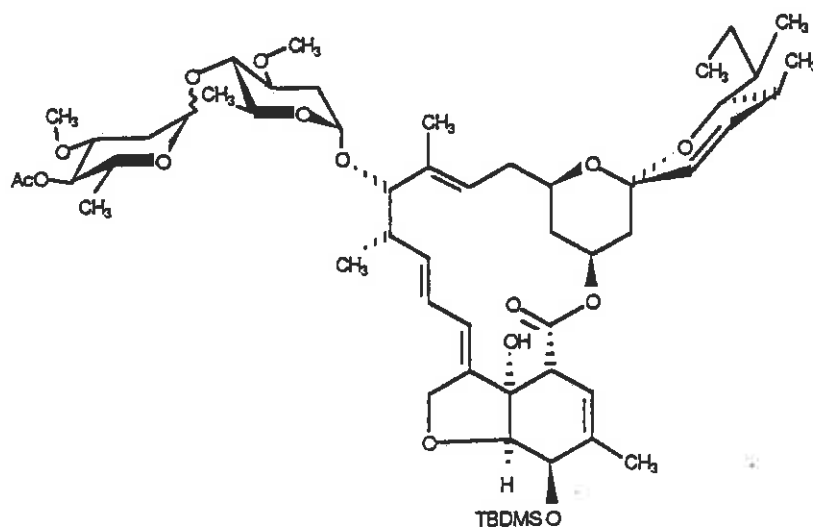
95 (fragment E, C₆H₇O, idem-H₂O).

RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz)

5,05 (sl, 1H, H-1')

3,40-3,00 (2s, 2 x 3H, OCH₃', OCH₃'').

(23) O-Acétyle-4'' O-ter-butyl-diméthylsilyl-5 [D-oléandrosyl-4']
 α -L-oléandrosyl-13 avermectine-B₁a



Ce composé a été obtenu par glycosidation du dérivé (124) avec le monosaccharide de l'avermectine B₁a monosilylée (11) selon la méthode 0, avec un rendement de 20%, sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 7/3) 0,3.

$[\alpha]_D = +15^\circ$ (c=0,61, CHCl₃).

SM (IC) : T = 190°C ; Rp = 5 V

1029 (MH⁺) ; 1011 (MH⁺-H₂O)

681 (fragment A, aglycone)

299 (fragment B, C₁₅H₂₃O₆, disaccharide)

187 (fragment C, C₉H₁₅O₄, sucre terminal)

155 (fragment D, C₈H₁₁O₃, idem-CH₃OH)

95 (fragment E, C H O, idem-CH₃COOH).

RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz)

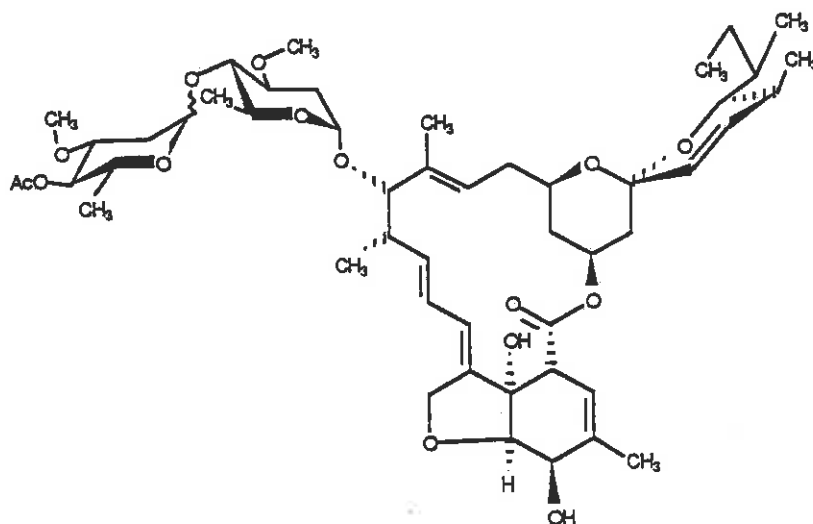
3,35-3,05 (2s, 3H, OCH₃'', OCH₃'')

1,83 (s, 3H, CH₃CO-4'')

0,92 (s, 9H, t-BuSi-)

0,012-0,008 (2s, 2 x 3H, CH₃Si).

(24) (O-Acétyle-4'' D-oléandrosyl)-4' L-oléandrosyl-13
avermetine-B₁a



Ce composé a été obtenu par désilylation du dérivé (23) selon la méthode O, en 16 h, avec un rendement de 90%, sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 2/8) 0,25.

$[\alpha]_D = +18^\circ$ (c=0,3, CHCl₃).

SM (IC) : T = 240°C ; Rp = 5 V

914 (M⁺·) ; 896 (M-H₂O)

566 (fragment A, aglycone)

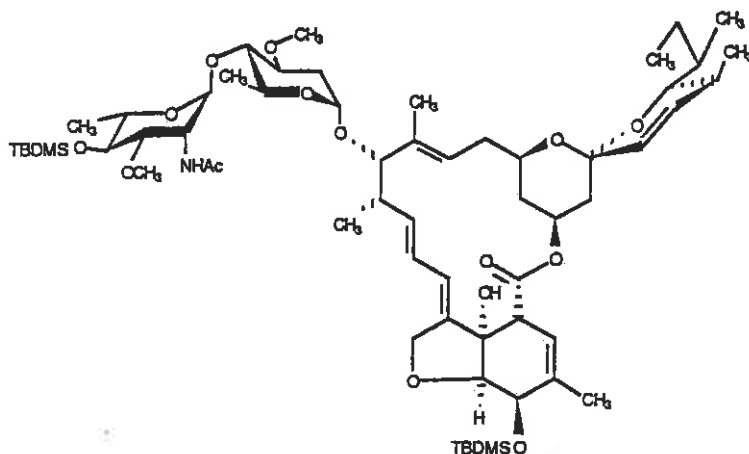
299 (fragment B, disaccharide)

187 (fragment C, sucre terminal)

155 (fragment D, idem-CH₃OH)

95 (fragment E, idem-CH₃COOH).

(25) α -N-Acétamido-2'' di-O-ter-butyl-diméthylsilyl-5,4''
avermectine-B₁a



Ce composé a été obtenu par glycosidation du dérivé (113) avec le monosaccharide de l'avermectine B₁a monosilylée (11) selon la méthode 0, avec un rendement de 18%, en 16 h ; on obtient le produit sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 6/4) 0,40.

$[\alpha]_D = +38^\circ$ (c=0,75, CHCl₃).

SM (IC) : T = 180°C ; Rp = 5 V

1158 (MH⁺) ; 1140 (MH⁺-H₂O)

681 (fragment A, aglycone)

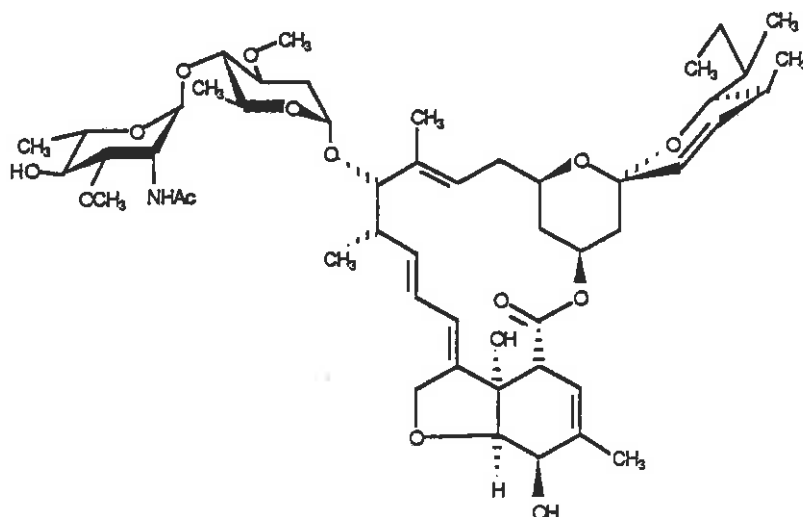
663 (fragment A-H₂O)

427 (fragment B, C₂₁H₃₇O₆NSi, disaccharide)

315 (fragment C, C₁₅H₂₉O₄NSi, sucre terminal)

283 (fragment D, C₁₄H₂₅O₃NSi, idem-CH₃OH)

149 (fragment E, C₈H₁₀O₂N, idem-TBDMS-OH).

(26) α -N-Acétamido-2'' avermectine-B₁a

Ce composé a été obtenu par désilylation du dérivé (25) selon la méthode P, en 24 h, avec 85% de rendement. On l'obtient sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 2/8) 0,10.

$[\alpha]_D = +42^\circ$ (c=0,60, CHCl₃).

SM (IC) : T = 280°C ; Rp = 5 V

930 (MH⁺) ; 912 (MH⁺-H₂O)

566 (fragment A, aglycone)

548 (fragment A-H₂O)

313 (fragment B, C₁₅H₂₃O₆N, disaccharide)

202 (fragment C, C₉H₁₅O₄N, sucre terminal)

169 (fragment D, C₈H₁₁O₃N, idem-CH₃OH)

151 (fragment E, C₈H₉O₂N, idem-H₂O).

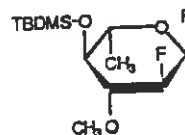
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) (C₆D₆, 400 MHz)

3,35 (2s, 2 x 3H, OCH₃', OCH₃'')

2,04 (s, 3H, CH₃CONH).

CHAPITRE II

(29) Fluorure de O-ter-butyldiméthylsilyl-4
didésoxy-2,6 fluoro-2 O-méthyl-3
 α -L-glucopyrannosyle



Ce composé a été obtenu en mélange avec son anomère- β (30) par action du DAST sur (57) par la méthode H avec un rendement de 80% dans un rapport $\alpha/\beta = 3/7$.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,74 ; (9/1) 0,66 ; (19/1) 0,54.

SM : m/z 296 (M^+), 277 (M^+-F), 239 (M^+-t-Bu^+),
 191 ($M^+-TBDMS$).

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz)

5,62 (dd, 1H, $^2J_{1-F1}=54$, $J_{1-2}=3$ Hz, H-1)
 4,31 (dddd, 1H, $^2J_{2-F2}=50$, $^3J_{2-F1}=24$, $J_{2-3}=9$, $J_{2-1}=3$ Hz, H-2)
 3,85 (m, 1H, H-5)
 3,53 (d, 3H, $^5J_{OCH_3}=1,5$ Hz, OCH_3)
 3,52 (t, 1H, $J_{3-4}=9$ Hz, H-4)
 3,48 (td, 1H, $J_{3-F2}=12$, $J_{3-4}=J_{3-2}=9$ Hz, H-3)
 1,26 (d, 3H, $J_{5-6}=6$ Hz, H-6)
 0,90 (s, 9H, t-BuSi)
 0,117-0,067 (2s, 2 x 3H, $2CH_3-Si$) ;

(C_6D_6)

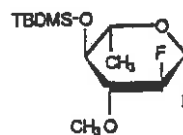
5,41 (dd, 1H, $^2J_{1-F1}=54$, $J_{1-2}=3$ Hz, H-1)
 4,08 (dddd, 1H, $^2J_{2-F2}=48$, $J_{2-F1}=24$, $J_{2-3}=9$, $J_{2-1}=3$ Hz, H-2)
 3,96 (m, 1H, H-5)
 3,57 (td, 1H, $J_{3-F2}=12$, $J_{3-4}=J_{2-3}=9$ Hz, H-3)
 3,42 (d, 3H, $^5J_{OCH_3-F2}=1,5$ Hz, $O-CH_3$)
 3,41 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=9$ Hz, H-4)
 1,25 (d, 3H, $J_{5-6}=6$ Hz, H-6)
 1,033 (s, 9H, t-BuSi)
 0,225-0,125 (2s, 2 x 3H, $2CH_3-Si$).

RMN ^{13}C (C_6D_6 , 400 MHz)

δ 104,5 (dd, 1C, $^1J_{1-F1}=229,4$, $^2J_{1-F2}=24$ Hz, C-1)
 92,13 (dd, 1C, $^1J_{2-F2}=193$, $^2J_{2-F1}=25$ Hz, C-2)
 81,80 (d, 1C, $^3J_{3-F2}=13$ Hz, C-3)

75,8 (d, 1C, $^3J_{4-F2}=10$ Hz, C-4)
 70,71 (d, 1C, $^3J_{5-F}=3$ Hz, C-5)
 60,19 (s, 1C, OCH₃)
 26,09 (s, 3C, t-BuSi)
 18,21 (s, 1C, C-6)
 -4,6 et -3,8 (2s, 2C, 2CH₃-Si).

(30) Fluorure de O-ter-butyl-diméthylsilyl-4
didésoxy-2,6 fluoro-2 O-méthyl-3
 β -L-glucopyranosyle



Ce composé a été obtenu selon 2 voies d'approche :

1) par silylation de l'alcool (66) selon la méthode G-1, en 30 mn, à température ambiante, avec 2 équivalents de TBDMSTf ou 20 h, à température ambiante, avec 5 équivalents de TBDMSCl dans le DMF avec un rendement voisin de 95%.

2) Par action du DAST sur le composé (57) selon la méthode H on obtient le composé (30) en mélange avec son anomère (29) avec 80% de rendement en mélange anomérique ($\alpha/\beta = 3/7$).

Le composé se présente sous la forme d'une huile incolore.

Rf (hexane/AcEt 19/1) 0,54.

$[\alpha]_D^{22} = -34^\circ$ (c=0,6, CHCl₃).

SM : m/z 296 (M⁺), 277 (M⁺-F), 239 (M⁺-(CH₃)₃C⁺).

RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz)

5,25 (ddd, 1H, $^2J_{1-F1}=53$, $J_{1-2}=7,5$, $J_{1-F2}=4$ Hz, H-1)

4,30 (dddd, 1H, $^2J_{2-F2}=51$, $J_{2-1}=7,5$, $J_{2-F1}=15$, $J_{2-3}=9$ Hz, H-2)

3,52 (s, 3H, OCH₃)

3,48 (m, 1H, H-5)

3,27 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=10$ Hz, H-4)

3,22 (m, 1H, $J_{3-4}=10$, $J_{3-2}=9$, $J_{3-F2}=15$ Hz, H-3)

1,32 (d, 9H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6)

0,9 (s, 9H, t-BuSi)

0,083-0,108 (2s, 2 x 3H, (CH₃)₂Si).

(C₆D₆)

5,04 (ddd, 1H, $^2J_{1-F1}=54$, $J_{1-2}=7$, $J_{1-F2}=3$ Hz, H-1)

4,35 (dddd, 1H, $^2J_{2-F2}=51$, $J_{2-1}=7$, $J_{2-3}=8$, $J_{2-F1}=15$ Hz, H-2)

3,36 (d, 3H, $^5J_{OCH_3-F}=1,8$ Hz, OCH₃)

3,18 (t, 1H, $J_{4-3}=J_{4-5}=8$ Hz, H-4)

3,10 (m, 1H, $J_{5-4}=8$, $J_{5-6}=6$ Hz, H-5)

2,97 (td, 1H, $J_{3-F2}=15$, $J_{3-4}=J_{3-2}=8$ Hz, H-3)

1,25 (d, 3H, $J_{5-6}=6$ Hz, H-6)

1,03 (s, 9H, t-BuSi)

0,192 (s, 3H, CH₃-Si)

0,087 (s, 3H, CH₃-Si).

RMN ¹³C (C₆D₆, 400 MHz)

106,9 (dd, 1C, $^1J_{1-F1}=217$, $^2J_{1-F2}=27$ Hz, C-1)

93,98 (dd, 1C, $^1J_{2-F2}=187$, $^2J_{2-F1}=24$ Hz, C-2)

84,45 (dd, 1C, $^2J_{3-F2}=15$, $^3J_{3-F1}=9$ Hz, C-3)

75,30 (d, 1C, $^3J_{4-F2}=9$ Hz, C-4)

72,83 (d, 1C, $^3J_{5-F1}=4$ Hz, C-5)

59,63 (s, 1C, OCH₃)

30,1 (s, 1C, C-Si)

26,09 (s, 3C, (CH₃)₃ (t-BuSi)

18,21 (s, 1C, C-6)

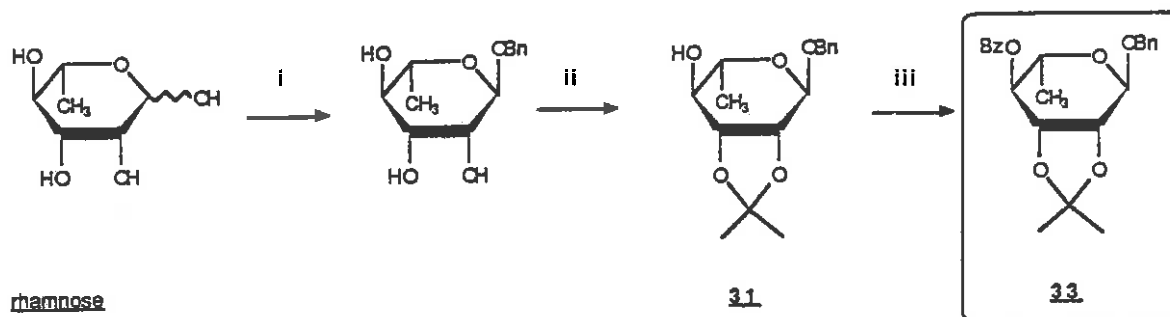
-3,8 (s, 1C, CH₃-Si)

-4,6 (s, 1C, CH₃-Si).

Analyse élémentaire pour C₁₃H₂₆O₃F₂Si ; M=296,43

Calc. : C 52,67 ; H 8,98

Obt. : 52,61 8,98.



(33) 0-Benzoyl-4 0-isopropylidène-2,3 α -L-rhamnopyrannoside de benzyle

i) A 20 ml d'une solution HCl saturée dans l'alcool benzylique (8% m/m) on ajoute 60 ml d'alcool benzylique distillé puis 18,2 g (0,1 mol.) de monohydrate de L-rhamnose. La solution obtenue est chauffée à 45°C et agitée 20 h. Après un contrôle par CCM (système méthanol/acétate d'éthyle 1/4, Rf 0,6), le mélange réactionnel est refroidi et neutralisé par une solution NaHCO₃ aqueuse saturée puis évaporé sous vide poussé (0,01 mm Hg à 60°C) afin d'enlever l'excès d'alcool benzylique.

ii) Le sirop obtenu (\approx 50 g) est dissous dans 1 l d'acétone anhydre puis on ajoute à cette solution 2 ml d'acide sulfurique concentré (96% m/m) et 50 g de CuSO₄ anhydre (blanc). Après 10 h d'agitation à température ambiante sous atmosphère d'azote le contrôle CCM indique la disparition du composé de départ et l'apparition de l'acétal (31). Le mélange réactionnel est alors neutralisé par 20 g de NaHCO₃ finement pulvérisé (contrôle sur papier pH humide), filtré sur célite et évaporé à sec pour fournir 60 g de (31) (sirop jaune).

iii) Le sirop obtenu est dissous dans 150 ml de pyridine anhydre. On ajoute à 0°C 30 g de chlorure de benzoyle puis 50 mg de DMAP. La solution est agitée 2 h en laissant la température remonter doucement à la température ambiante.

Le contrôle par CCM indique la disparition de l'alcool (31) et l'apparition de l'ester (33) (Rf 0,5 ; hexane/AcEt 8/2). La solution est alors jetée dans 1 l de solution saturée de NaHCO_3 à 0°C, agitée pendant 1 h et extraite par du dichlorométhane (500 ml puis 3 x 100 ml). Les fractions organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse HCl 1N (pH >3) puis avec une solution de NaHCO_3 (100 ml), séchées sur Na_2SO_4 (100 g) puis évaporées à sec. Après une élution des fractions apolaires à l'hexane du mélange déposé sur silice, le mélange est chromatographié sur colonne de silice. On obtient 28 g (80%) du composé (33) sous la forme de cristaux blancs.

Pf : 142°C.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,57 ; (9/1) 0,31.

$[\alpha]_D^{22} = -12,3^\circ$ (c=2,3, CHCl_3).

SM : m/z 398 (M^+), 383 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 307 ($\text{M}^+ - \text{Ph} - \text{CH}_2$).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)

8,11-7,53-7,35 (m, 10 H, Ph.CO-PhCH₂)

5,18 (s, 1H, H-1)

4,75-4,53 (dd, 1H, $^2J_{\text{CH}_2} = 12$ Hz, CH₂-Ph)

4,35 (d, 1H, $J_{2-3} = 5$ Hz, H-2)

4,23 (2d, 1H, $J_{3-4} = 9$, $J_{2-3} = 5$ Hz, H-3)

4,03 (m, 1H, $J_{4-5} = 9$, $J_{5-6} = 6,5$ Hz, H-5)

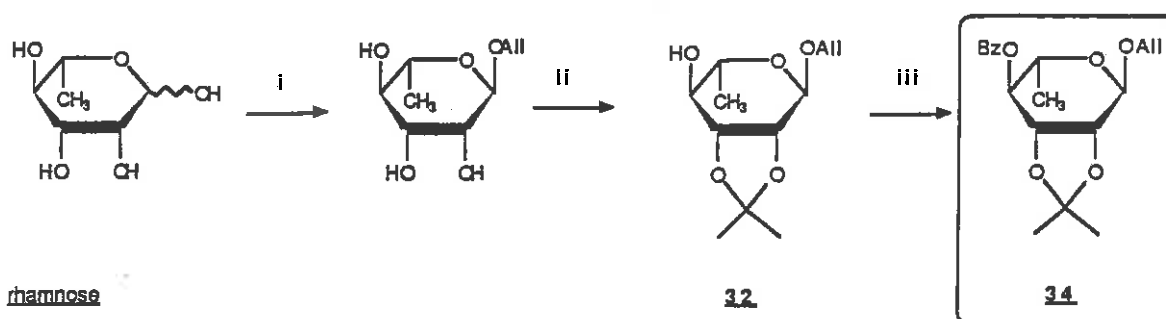
1,63-1,35 (2s, 6H, 2CH₃ isoprop.)

1,24 (d, 3H, $J_{5-6} = 6,5$ Hz, H-6).

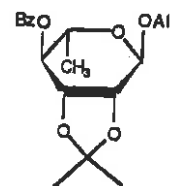
Analyse élémentaire pour $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_6$; M=398,45

Calc. : C 69,33 ; H 6,58

Obt. : 69,21 6,71.



(34) 0-Benzoyl-4 0-isopropylidène-2,3 α -L-rhamnopyrannoside d'allyle



Mode opératoire identique à celui de (33) sauf pour :

i) 18,2 g (0,1 mol.) de L-Rhamnose sont dissous dans 50 g d'alcool allylique contenant 1 g de HCl (sol. 2% m/m). La solution obtenue est chauffée 5 h à 50°C puis neutralisée en faisant buller de l'ammoniac et évaporée à sec. Après dissolution du sirop obtenu dans 200 ml d'acétone anhydre le précipité NH_4Cl est séparé de la solution à laquelle on rajoute 800 ml d'acétone anhydre.

La solution est ensuite traitée comme ii), iii) pour obtenir après flash-chromatographie 27 g (78%) d'un sirop incolore.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,35 ; (19/1) 0,23.

$[\alpha]_D^{22} = -6,6^\circ$ (c=0,6, CHCl_3)

SM : m/z 348 (M^+), 319 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 290 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)

8,07-7,57-7,45 (m, 5H, Ph)

5,95 (m, 1H, $J_{8-9}=17$, $J_{8-9'}=10$, $J_{8-7}=5$, $J_{8-7'}=6$ Hz, H-8)

5,35 (d, 1H, $J_{9-8}=17$, H-9)

5,25 (d, 1H, $J_{9,-8}=10$ Hz, H-9')

5,14 (dd, 1H, $J_{4-5}=10$, $J_{4-3}=7,6$ Hz, H-4)

5,12 (s, 1H, H-1)

4,38 (dd, 1H, $J_{3-4}=7,6$, $J_{2-3}=5$ Hz, H-3)

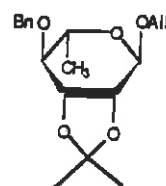
4,24 (d, 1H, $J_{2-3}=5$ Hz, H-2)

4,23 (dd, 1H, $J_{7-7'}=13$, $J_{7-8}=5$ Hz, H-7)

4,06 (dd, 1H, $J_{7,-7}=13$, $J_{7,-8}=6$ Hz, H-7')
 3,93 (m, 1H, $J_{4-5}=10$, $J_{5-6}=11$ Hz, H-5)
 1,63-1,36 (2s, 6H, CH₃ isoprop.)
 1,23 (d, 3H, $J_{5-6}=11$ Hz, H-6).

Analyse élémentaire pour C₁₉H₂₄O₆ ; M=348,39
 Calc. : C 65,50 ; H 6,94
 Obt. : 65,37 7,03.

(35) O-Benzyl-4-O-isopropylidène-2,3
α-L-rhamnopyrannoside d'allyle



Ce composé est obtenu à partir de l'acétal intermédiaire (32) issu de (ii) dans la synthèse du diol (37), selon la méthodologie A de formation des éthers. A partir de 244 mg de (32) on obtient après flash-chromatographie 308 mg (92%) d'une huile incolore.

Rf (éther/hexane 1/3) 0,65.

SM : m/z 334 (M⁺), 319 (M⁺-CH₃), 277 (M⁺-C₃H₆O), 235 (M⁺-PhCH₂⁺).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

7,37 (m, 5H, Ph)

5,90 (m, 1H, $J_{8-9}=17$, $J_{8-9'}=11$, $J_{8-7'}=6,5$, $J_{8-7}=5$ Hz, H-8)

5,30 (d, 1H, $J_{8-9}=17$ Hz, H-9)

5,21 (d, 1H, $J_{8-9'}=11$ Hz, H-9')

5,02 (s, 1H, H-1)

4,91-4,63 (2d, 2H, $^2J_{CH_2}=12$ Hz, CH₂Ph)

4,28 (t, 1H, $J_{2-3}=J_{3-4}=6$ Hz, H-3)

4,18 (d, 1H, $J_{2-3}=6$ Hz, H-2)

4,17 (dd, 1H, $J_{7-7'}=13$, $J_{7-8}=5$ Hz, H-7)

3,99 (dd, 1H, $J_{7,-7'}=13$, $J_{7,-8}=6,5$ Hz, H-7')

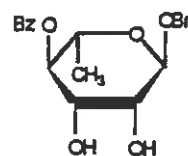
3,75 (qd, 1H, $J_{4-5}=7,5$, $J_{5-6}=7$ Hz, H-5)

3,23 (dd, 1H, $J_{3-4}=6$, $J_{4-5}=7,5$ Hz, H-5)

1,51-1,38 (2s, 6H, CH₃ isoprop.)

1,28 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6).

(36) O-Benzoyl-4 α -L-rhamnopyranoside de benzyle



Ce composé est obtenu en traitant (33) selon la méthode I. Après purification par chromatographie sur silice on obtient le diol (36) sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 95%.

Rf (hexane/AcEt 7/3) 0,2.

$[\alpha]_D^{22} = -64,5^\circ$ (c=2,9, CHCl₃).

SM : m/z 358 (M⁺), 341 (M⁺-OH⁺).

IR : 3560-3450 forte (OH), 1710 (C=O).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

8,1-7,55-7,41 (m, 10 H, Ph.-CH₂ ; Ph-CO)

5,01 (t, 1H, J₄₋₃=J₄₋₅=10 Hz, H-4)

4,98 (s, 1H, H-1)

4,80 (d, 1H, ²J=12 Hz, CH-Ph)

4,55 (d, 1H, ²J=12 Hz, CH-Ph)

4,05 (m, 2H, H-3, H-2)

4,04 (m, 1H, J₅₋₄=10, J₅₋₆=6,5 Hz, H-5)

3,00 (sl, 1H, OH)

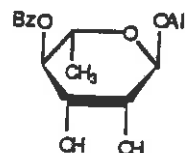
1,30 (d, 3H, J₅₋₆=6,5 Hz, H-6).

Analyse élémentaire pour C₂₀H₂₂O₆ ; M=358,39

Calc. : C 67,03 ; H 6,19

Obt. : 66,78 6,30.

(37) O-Benzoyl-4 α -L-rhamnopyranoside
d'allyle



Ce composé est obtenu en traitant (34) selon la méthode I. Après purification par chromatographie sur silice on obtient le diol sous la forme de cristaux blancs, avec un rendement de 95%.

Pf : 84°C.

Rf (hexane/AcEt 7/3) 0,16 ; (6/4) 0,25.

$[\alpha]_D^{22} = -66,5^\circ$ (c=2,5, CHCl₃).

SM : m/z 308 (M⁺), 290 (M⁺-H₂O), 250 (M⁺-C₃H₅O⁺).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

8,05-7,597,47 (m, 5H, Ph)

5,94 (m, 1H, J₈₋₉=17, J_{8-9'}=11, J₈₋₇=10, J_{8-7'}=5,2 Hz, H-8)

5,35 (d, 1H, J₉₋₈=17 Hz, H-9)

5,25 (d, 1H, J_{9'-8}=11 Hz, H-9')

5,10 (t, 1H, J₄₋₅=J₄₋₃=10 Hz; H-4)

4,93 (s, 1H, H-1)

4,24 (dd, 1H, J₇₋₈=5,2, J_{7-7'}=13 Hz, H-7)

4,06 (dd, 1H, J_{7'-7}=13, J_{7'-8}=10 Hz, H-7')

4,05 (m, 3H, H-5, H-2, H-3)

3,20 (sl, 2H, OH)

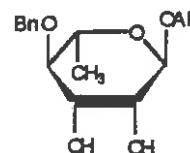
1,29 (d, 3H, J₆₋₅=10 Hz, H-6)

Analyse élémentaire : pour C₁₆H₂₀O₆ ; M=308,33

Calc. : C 62,33 ; H 6,54

Obt. : 62,04 6,39.

(38) O-Benzyl-4 α -L-rhamnopyranoside
d'allyle



Ce composé est obtenu de la même manière que (36).
A partir de 300 mg de l'acétal (35) on isole 210 mg (80%)
d'une huile qui cristallise lentement.

Pf : 84°C.

Rf (hexane/AcEt 7/3) 0,10.

$[\alpha]_D^{22} = -50,6^\circ$ (c=1,3, CHCl₃).

SM : m/z 294 (M⁺), 236 (M⁺-C₃H₆O).

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz)

7,29 (s, 5H, Ph)

5,81 (m, 1H, H-8)

5,23 (dl, 1H, J₈₋₉=17 Hz, H-9)

5,18 (dl, 1H, J_{8-9'}=10 Hz, H-9')

4,77 (s, 1H, H-1)

4,60 (s, 2H, CH₂-Ph)

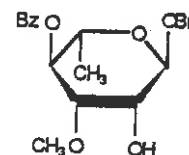
3,90 (m, 4H, H-7, H-7', H-3, H-5)

3,39 (t, 1H, J₄₋₅=J₃₋₄=9 Hz, H-4)

2,44 (sl, 2H, OH)

1,35 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6).

(39) O-Benzoyl-4 O-méthyl-3 α -L-rhamnopyranoside
de benzyle



358 mg (1 mmol.) de (36) sont traités selon la méthode J
en utilisant 0,6 ml (1,4 g, 10 mmol.) de MeI comme réactif.

A l'issue de la chromatographie on obtient 298 mg (80%)
d'une huile incolore.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,1; (7/3) 0,25.

$[\alpha]_D^{22} = -51,8^\circ$ (c=0,7, CHCl₃).

SM : m/z 372 (M⁺).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)

8,10-7,50-7,40 (m, 10H, 2Ph)

5,30 (t, 1H, $J_{4-3}=J_{4-5}=10$ Hz, H-4)

5,02 (s, 1H, H-1)

4,77-4,57 (2d, 2H, $^2J_{\text{CH}_2}=12$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$)

4,19 (sl, 1H, H-2)

4,04 (m, 1H, $J_{5-6}=7$, $J_{4-5}=10$ Hz, H-5)

3,71 (dd, 1H, $J_{3-4}=10$, $J_{2-3}=3$ Hz, H-3)

3,39 (s, 3H, O- CH_3)

2,65 (sl, 1H, OH)

1,26 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6)

RMN ^{13}C (CDCl_3)

133,14 (1C, p.C-Bz) 129,9 (2C, o.C-Bz)

128,68-128,12 (m, nC, Ph) 99,01 (C-1)

79,46 (C-3) 73,81 (C-4)

69,76 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$) 68,60 (C-5)

66,83 (C-2) 57,98 (O- CH_3)

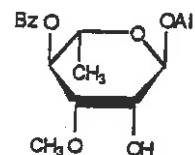
17,6 (C-6)

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$; M=372,42

Calc. : C 67,72 ; H 6,49

Obt. : 67,79 6,40.

(40) O-Benzoyl-4 O-méthyl-3 α -L-rhamnopyrannoside
d'allyle



Même mode opératoire que pour (39) (méthode J). A partir de 308 mg (1 mmol.) de diol (37) on obtient après chromatographie 250 mg (80%) d'une huile qui cristallise dans un mélange éther/hexane pour donner des cristaux incolores.

Pf : 107°C.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,1 ; (7/3) 0,27.

$[\alpha]_D^{22} = -55,6^\circ$; $[\alpha]_{578}^{22} = -57^\circ$; $[\alpha]_{546}^{22} = -65^\circ$; $[\alpha]_{436}^{22} = -105^\circ$
(c=1, CHCl_3).

SM : m/z 322 (M^+), 305 ($\text{M}^+\text{-OH}$), 290 ($\text{M}^+\text{-MeOH}$), 265 ($\text{M}^+\text{-C}_3\text{H}_5\text{C}^+$).

IR : 3570 (OH), 1720 (C=O).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)

8,08-7,59-7,47 (m, 5H, Ph)

5,96 (m, 1H, $J_{8-9}=17$, $J_{8-9'}=11$, $J_{7-8}=6,5$, $J_{7'-8}=5$ Hz, H-8)

5,36 (d, 1H, $J_{8-9}=17$ Hz, H-9)

5,28 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=10$ Hz, H-4)

5,26 (d, 1H, $J_{9'-8}=11$ Hz, H-9')

4,96 (d, 1H, $J_{1-2}=1,5$ Hz, H-1)

4,24 (dd, 1H, $J_{7-7'}=13$, $J_{7-8}=5,5$ Hz, H-7)

4,16 (dd, 1H, $J_{2-3}=3,5$, $J_{1-2}=1,5$ Hz, H-2)

4,05 (dd, 1H, $J_{7'-7}=13$, $J_{7'-8}=6,5$ Hz, H-7')

3,95 (m, 1H, $J_{5-6}=7$, $J_{4-5}=10$ Hz, H-5)

3,69 (dd, 1H, $J_{3-4}=10$, $J_{2-3}=3,5$, H-3)

3,40 (s, 3H, OCH_3)

2,64 (s, 1H, OH)

1,17 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6)

RMN ^{13}C (CDCl_3)

165,85 (C=O) 133,8 (C-8 All)

133,2-129,78-128,48 (Ph)

117,72 (C-9) 98,52 (C-1)

79,14 (C-3) 73,38 (C-4)

68,35 (C-7) 68,10 (C-5)

66,38 (C-2) 57,89 (O- CH_3)

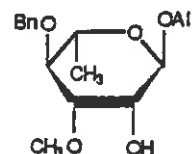
17,47 (C-6)

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6$; M=322,36

Calc. : C 63,34 ; H 6,88

Obt. : 63,57 7,01

(41) O-Benzyl-4 O-méthyl-3 α -L-rhamnopyranoside d'allyle



Même mode opératoire que pour (39) (méthode J). A partir de 64 mg (0,22 mmol.) de diol (38) on obtient après chromatographie 54 mg (80%) d'une huile incolore.

Rf (hexane/AcEt 7/3) 0,31 ; (1/1) 0,48.

SM : m/z 308 (M^+), 250 ($M^+ - C_3H_6O$), 91 (CH_2Ph).

RMN 1H ($CDCl_3$, 80 MHz)

7,37 (s, 5H, Ph)

5,92 (m, 1H, H-8)

5,25 (dl, 1H, $J_{9-8}=17$ Hz, H-9)

5,20 (dl, 1H? $J_{9'-8}=11$ Hz, H-9')

4,88 (d, 1H, $^2J_{CH_2}=12$ Hz, CH_2-Ph)

4,87 (sl, 1H, H-1)

4,62 (d, 1H, $^2J_{CH_2}=12$ Hz, CH_2-Ph)

4,10 (m, 3H, H-7, H-8', H-2)

3,80 (m, 1H, H-5)

3,53 (s, 3H, O- CH_3)

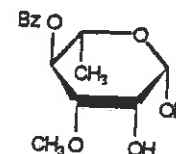
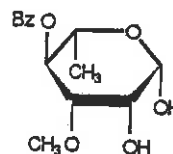
3,49 (m, 2H, H-4, H-3)

2,45 (sl, 1H, O-H)

1,32 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6).

(42) O-Benzoyl-4 O-méthyl-3 L-rhamnose

(43)



Ce composé a été obtenu par 2 voies :

1) A partir de (39) par hydrogénolyse éthanolique à pression normale selon la méthode B. En 2 h on obtient 98% de rendement en mélange anomérique de diol pur (mélange 3/7 ; RMN 1H).

2) A partir de (40) par hydrolyse acide selon la méthode C de coupure des allyles. A température ambiante, après 26 h de réaction le composé de départ n'apparaît plus par contrôle CCM. Le mélange est alors purifié par chromatographie sur silice (mélange hexane/AcEt 3/7). On récupère le même mélange anomérique sous la forme de cristaux blancs avec un rendement de 75%.

Pf : 78-84°C.

Rf (hexane/AcEt 6/4) 0,26 et 0,13.

SM : m/z 282 (M^+), 265 ($M^+ - OH$), 264 ($M^+ - H_2O$), 105 ($PhCO^+$).

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz)

1) Anomère α -OH (43)

8,07-7,58-7,47 (m, 5H, Ph)

5,37 (s, 1H, H-1)

5,29 (t, 1H, $J_{4-5} = J_{3-4} = 9,5$ Hz, H-4)

4,21 (m, 2H, H-2, H-5)

3,77 (dd, 1H, $J_{3-4} = 9,5$, $J_{3-2} = 3,5$ Hz, H-3)

3,40 (s, 3H, O- CH_3)

3,00 (sl, 2H, 2 x OH)

1,24 (d, 3H, $J_{4-6} = 7$ Hz, H-6) ;

2) Anomère β -OH (42)

8,07-7,58-7,47 (m, 5H', Ph)

5,27 (t, 1H, $J_{4'-5'} = J_{4'-3'} = 10$ Hz, H-4')

4,85 (s, 1H, H-1')

4,15 (m, 1H, H-5')

3,92 (sl, 2H, 2 x OH')

3,63 (m, 1H, H-2')

3,48 (dd, 1H, $J_{3'-4'} = 10$, $J_{2'-3'} = 3$ Hz, H-3')

3,41 (s, 3H, O- CH_3 ')

1,28 (d, 3H, $J_{5'-6'} = 7$ Hz, H-6').

RMN ^{13}C ($CDCl_3$)

Anomère α -OH (43)

166,01 (CO)

133,18 (p.C-Ph)

129,86 (o.C-Ph)

128,57 (m.c-Ph)

94,24 (C-1)

79,01 (C-3)

73,74 (C-4)

68,72 (C-5)

66,70 (C-2)

57,98 (O- CH_3)

17,62 (C-6)

Anomère β -OH (42)

166,01 (CO)

133,29 (p.C-Ph)

129,8 (o.C-Ph)

128,6 (m.C-Ph)

94,24 (C-1)

81,48 (C-3)

73,25 (C-4)

70,40 (C-5)

68,72 (C-2)

57,98 (O- CH_3)

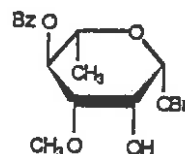
17,62 (C-6)

Analyse élémentaire pour $C_{14}H_{18}O_6$; $M=282,29$

Calc. : C 59,56 ; H 6,42

Obt. : 59,41 6,16.

(44) O-Benzoyl-4 O-méthyl-3 β -L-rhamnopyrannoside de benzyle



On traite 1 mmol. de diol (42) selon la méthode J en utilisant 1,2 équivalent de bromure de benzyle comme réactif. Après 20 h de réaction on isole après chromatographie sur silice 260 mg (70%) de composé sous la forme d'une huile visqueuse qui cristallise lentement.

Pf : 73°C.

Rf (hexane/AcEt 1/1) 0,10 ; (6/4) 0,23.

$[\alpha]_D^{22} = +112^\circ$ (c=1, $CHCl_3$).

SM : m/z 372 (M^+).

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz)

8,04-7,58-7,45-7,35 (m, 10H, 2 x Ph)

5,33 (t, 1H, $J_{4-5}=10$ Hz, H-4)

4,98 - 4,72 (AB, d x 2, 2H, $^2J_{CH_2}=12$ Hz, CH_2 -Ph)

4,54 (s, 1H, H-1)

4,22 (d, 1H, $J_{2-3}=3$ Hz, H-2)

3,56 (m, 1H, $J_{4-5}=10$, $J_{5-6}=7$ Hz, H-5)

3,41 (dd, 1H, $J_{3-4}=10$, $J_{2-3}=3$ Hz, H-3)

3,38 (s, 3H, O- CH_3)

2,55 (sl, 1H, OH)

1,34 (d, 3H, $J_{6-5}=7$ Hz, H-6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$)

164,98 (C=O) 132,0 (p.C-Ph)

129,1-127,8-127,4 (m, Ph) 97,47 (C-1)

80,49 (C-3) 72,61 (C-4)

69,99 (C-5) 67,47 (C-2)

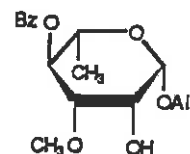
56,94 (O- CH_3) 16,95 (C-6).

Analyse élémentaire pour $C_{21}H_{24}O_6$; $M=372,41$

Calc. : C 67,72 ; H 6,49

Obt. : 67,95 6,41.

(45) O-Benzoyl-4 O-méthyl-3 β-L-rhamnopyrannoside
d'allyle



On traite 1 mmol. de diol (42) selon la méthode J, avec 2 équivalents de bromure d'allyle fraîchement distillé. Après 16 h de réaction suivant l'addition du réactif le contrôle par CCM confirme la disparition du diol de départ et l'apparition d'une tache de Rf supérieur (hexane/AcEt 3/7). L'isolement et la purification par chromatographie sur silice fournissent 280 mg de composé (87%) sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 6/4) 0,18.

$[\alpha]_D^{22} = +63,4$ (c=0,44, CHCl₃).

SM : m/z 322 (M⁺), 265 (M⁺-C₃H₆O), 291 (M⁺-MeO⁺),
 105 (PhCO⁺), 41 (C₃H₅)⁺.

RMN ¹H (CDCl₃)

8,05-7,59-7,47 (m, 5H, Ph)
 5,95 (m, 1H, J₈₋₉=17, J_{8-9'}=11, J_{8-7'}=6,5, J₇₋₈=5 Hz, H-8)
 5,33 (d, 1H, J₉₋₈=17 Hz, H-9)
 5,31 (t, 1H, J₄₋₅=J₃₋₄=9,5 Hz, H-4)
 5,25 (d, 1H, J_{9'-8}=11 Hz, H-9')
 4,58 (s, 1H, H-1)
 4,46 (dd, 1H, J_{7-7'}=13, J₇₋₈=5 Hz, H-7)
 4,25 (s, 1H, H-2)
 4,16 (dd, 1H, J_{7-7'}=13, J_{7'-8}=6,5 Hz, H-7')
 3,58 (m, 1H, J₅₋₆=7, J₄₋₅=9,5 Hz, H-5)
 3,45 (d, 1H, J₃₋₄=9,5 Hz, H-3)
 3,41 (s, 3H, OCH₃)
 2,53 (s, 1H, OH)
 1,85 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6).

RMN ¹³C (CDCl₃)

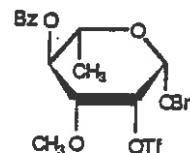
166,0 (C=O)	133,8 (C-8)
133,2 } (Ph)	129,78 (o.C-Ph)
128,51 }	118,07 (C-9)
98,6 (C-1)	81,14 (C-3)
73,18 (C-4)	70,50 (C-5)
69,99 (C-7)	68,01 (C-2)
57,65 (O-CH ₃)	17,61 (C-6)

Analyse élémentaire pour $C_{17}H_{22}O_6$; $M=322,35$

Calc. : C 63,34 ; H 6,87

Obt. : 63,15 7,15.

(46) O-Benzoyl-4 O-méthyl-3 O-trifluorométhane sulfonyl-2 β -L-rhamnopyrannoside de benzyle



Ce composé est obtenu selon la méthode D à partir de l'alcool (44). Après séparation sur silice on l'isole avec un rendement de 95% sous la forme de cristaux blancs.

Pf : 134°C.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,13 ; (éther/hexane 1/1) 0,41.

$[\alpha]_D^{22} = +90,4^\circ$ (c=1,0, $CHCl_3$).

SM : m/z 504 (M^+), 413 ($M^+ - PhCH_2^+$), 397 ($M^+ - PhCH_2O$).

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz)

8,03-7,60-7,46-7,39 (m, 10H, Ph)

5,20 (t, 1H, $J_{4-5} = J_{3-4} = 10$ Hz, H-4)

5,19 (d, 1H, $J_{2-3} = 3$ Hz, H-2)

5,00-4,70 (2d, 2H, $^2J_{CH_2} = 12$ Hz, $CH_2 - Ph$)

4,64 (s, 1H, H-1)

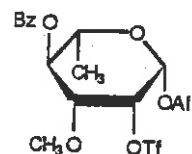
3,59 (m, 1H, $J_{5-4} = 10$, $J_{5-6} = 7$ Hz, H-5)

3,54 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10$, $J_{2-3} = 3$ Hz, H-3)

3,39 (s, 3H, O- CH_3)

1,35 (d, 3H, $J_{5-6} = 7$ Hz, H-6).

(47) O-Benzoyl-4 O-méthyl-3 O-trifluorométhane sulfonyl-2 β -L-rhamnopyrannoside d'allyle



Ce composé est obtenu selon la méthode D à partir de l'alcool (45). Après séparation par chromatographie sur silice on l'isole avec un rendement de 95% sous la forme de cristaux blancs.

Pf : 125°C.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,1 ; (éther/hexane 1/1) 0,37.

SM : m/z 454 (M^+), 413 ($M^+ - C_3H_5$), 397 ($M^+ - C_3H_5O$),
385 ($M^+ - CF_3$), 321 ($M^+ - CF_3SO_2$).

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz)

8,04-7,61-7,48 (m, 5H, Ph)
5,94 (m, 1H, H-8)
5,37 (d, 1H, $J_{9-8}=17$ Hz, H-9)
5,25 (d, 1H, $J_{9'-8}=11$ Hz, H-9')
5,23 (d, 1H, $J_{2-3}=3$ Hz, H-2)
5,19 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=10$ Hz, H-4)
4,70 (s, 1H, H-1)
4,46 (dd, 1H, $J_{7-7'}=13$, $J_{7-8}=5$ Hz, H-7)
4,16 (dd, 1H, $J_{7-7'}=13$, $J_{7'-8}=6,5$ Hz, H-7')
3,62 (m, 1H, $J_{4-5}=10$, $J_{5-6}=7$ Hz, H-5)
3,59 (dd, 1H, $J_{3-4}=10$, $J_{2-3}=3$ Hz, H-3)
3,41 (s, 3H, OCH_3)
1,31 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$)

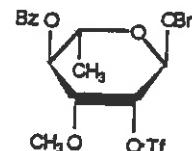
165,44 (C=O)	133,45 (C-8)
133,15-129,8-128,6 (Ph)	118,2 (C-9)
96,10 (C-1)	81,53 (C-3)
81,53 (C-3)	79,17 (C-2)
72,63 (C-4)	70,00-71,09 (C-5, C-7)
58,67 (O- CH_3)	17,52 (C-6).

Analyse élémentaire pour $C_{18}H_{21}O_8F_3S$; M=454,41

Calc. : C 47,57 ; H 4,63

Obt. : 47,69 4,82.

(48) O-Benzoyl-4 O-méthyl-3 O-trifluorométhane
sulfonyl-2 α -L-rhamnopyrannoside de benzyle



Ce composé est obtenu selon la méthode D à partir de l'alcool (39). Après séparation par chromatographie sur silice on l'isole avec un rendement de 88% sous la forme de cristaux blancs.

Pf : 87°C.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,3.

$[\alpha]_D^{22} = -16,9^\circ$ (c=1, CHCl₃).

SM : m/z 504 (M⁺), 415 (M-89), 413 (M⁺-CH₂⁺), 397 (M⁺-CH₂O⁺).

IR : 2900 (C-H), 1730 (C=O), 1600, 1100.

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz)

8,11-7,43 (m, 10H, Ph)

5,26 (t, 1H, J₄₋₅=J₃₋₄=10 Hz, H-4)

5,13 (sl, 2H, H-1, H-2)

4,58-4,82 (2d, 2H, ²J_{CH₂}=11 Hz, CH₂-Ph)

3,97 (qd, 1H; J₄₋₅=10, J₅₋₆=6,5 Hz, H-5)

3,85 (dd, 1H, J₃₋₄=10, J₂₋₃=3 Hz, H-3)

3,40 (s, 3H, O-CH₃)

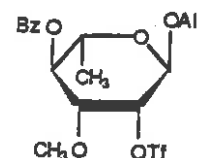
1,28 (d, 3H, J₅₋₆=6,5 Hz, H-6).

Analyse élémentaire pour C₂₂H₂₃F₃O₈S

Calc. : C 52,37 ; H 4,59

Obt. : 52,08 4,65.

(49) O-Benzoyl-4 O-méthyl-3 O-trifluorométhane sulfonyl-2 α -L-rhamnopyrannoside d'allyle



Ce composé est obtenu selon la méthode D à partir de l'alcool (40). Après séparation par chromatographie sur silice on l'isole avec un rendement de 92% sous la forme de cristaux blancs.

Pf : 84°C.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,33) ; (éther/hexane 1/9) 0,25).

$[\alpha]_D^{22} = -10^\circ$ (c=1, CHCl₃).

SM : m/z 454 (M⁺), 413 (M⁺-C₃H₅), 423 (M⁺-CH₃O),
397 (M-A110), 385 (M-CF₃), 365 (M-89),
321 (M⁺-CF₃SO₂), 305 (M⁺-CF₃SO₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

8,07-7,61-7,48 (m, 5H, Ph)

5,94 (m, 1H, H-8)

5,36 (d, 1H, J₉₋₈=17 Hz, H-9)

5,31 (d, 1H, J_{9'-8}=10 Hz, H-9')

5,23 (t, 1H, J₄₋₅=J₃₋₄=10 Hz, H-4)

5,13 (sl, 1H, H-2)

5,04 (s, 1H, H-1)

4,26 (dd, 1H, J_{7-7'}=13, J₇₋₈=5 Hz, H-7)

4,08 (dd, 1H, J_{7-7'}=13, J_{7'-8}=6 Hz, H-7')

3,98 (m, 1H, J₅₋₄=10, J₅₋₆=7 Hz, H-5)

3,85 (dd, 1H, J₃₋₄=10, J₂₋₃=3 Hz, H-3)

3,41 (s, 3H, OCH₃)

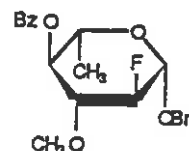
1,26 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6).

Analyse élémentaire pour C₁₈H₂₁F₃O₈S ; M=451,41

Calc. : C 47,57 ; H 4,65 ; F 12,56 ; S 7,00

Obt. : 47,34 4,56 12,49 7,06.

(50) O-Benzoyl-4 didésoxy-2,6 fluoro-2
O-méthyl-3 β-L-glucopyrannoside de benzyle



Ce composé a été obtenu selon plusieurs voies d'approche :

1) par substitution nucléophile du triflate (46) l'ion F^- 50 mg (0,11 mmol.) du triflate (46) sont dissous dans 1 ml de DMF. On ajoute alors 720 mg (2,75 mmol.) de Bu_4NF anhydre après 10 mn de réaction à température ambiante, le contrôle sur plaque indique la disparition du triflate et l'apparition d'un produit majoritaire (R_f (éther/hexane 1/1) 0,63). Le traitement habituel suivi d'une chromatographie sur silice permet d'isoler, avec un rendement de 50%, le produit de substitution pour le fluor.

2) Par réaction avec le DAST à partir de l'alcool (44) 744 mg (2 mmol.) de cet alcool sont séchés par évaporation de 3 x 30 ml de toluène à pression réduite à 40°C. On ajoute alors 5 ml de dichlorométhane anhydre puis, sous agitation et sous courant d'argon, 0,35 ml de DAST goutte à goutte. Le mélange est alors agité 1 h sous argon au reflux du dichlorométhane. Le mélange est alors jeté dans une solution aqueuse glacée de $NaHCO_3$ puis extrait au dichlorométhane.

La phase organique est ensuite lavée avec une solution aqueuse à 0,1% de $KMnO_4$ jusqu'à la persistance de la coloration de la phase aqueuse. La phase organique est alors lavée à l'eau, séchée sur Na_2SO_4 puis évaporée à sec. On obtient alors 800 mg d'un brut de réaction qui fournira après chromatographie 595 mg (80%) de fluorure désiré sous la forme de cristaux blancs.

Pf : 86°C.

R_f (hexane/AcEt 9/1) 0,29 ; (éther/hexane 1/9) 0,18 ;
 (19/1) 0,14.

$[\alpha]_D^{22} = +70,56$ (c=1, $CHCl_3$).

SM : m/z 374 (M^+), 282 ($M^+ - Ph - CH_2^+$), 267 ($M^+ - PhCH_2O^+$),
 268 ($M^+ - PhC^+OH$).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)

8,06-7,61-7,40 (m, 10H, 2Ph)

5,05 (t, 1H, $J_{4-3}=J_{5-4}=9,5$ Hz, H-4)

4,72-4,97 (2d, 2H, $^2J_{\text{CH}_2}=12$ Hz, CH_2Ph)

4,62 (dd, 1H, $J_{1-2}=7,5$, $^3J_{1-F}=3$ Hz, H-1)

4,43 (td, 1H, $J_{2-F}=51$, $^2J_{2-3}=J_{2-1}=7,5$ Hz, H-2)

3,61 (m, 1H, $J_{5-6}=7$, $J_{4-5}=9,5$ Hz, H-5)

3,60 (m, 1H, $J_{3-1}=9,5$, $J_{3-2}=7,5$, $J_{3-F}=15$ Hz, H-3)

3,49 (s, 3H, O- CH_3)

1,29 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6).

RMN ^{13}C (CDCl_3)

165,5 (s, 1C, C=O)

137,1-133,5-129,9-128,6-128,0 (m, PhCO- PhCH_2)

99,3 (d, 1H, $^2J_{\text{C}_1-F}=23,1$ Hz, C-1)

92,9 (d, 1C, $^1J_{\text{C}_2-F}=187,4$ Hz, C-2)

82,5 (d, 1C, $^2J_{\text{C}_3-F}=18,3$ Hz, C-3)

74,9 (d, 1C, $^3J_{\text{C}_4-F}=8,8$ Hz, C-4)

70,9-70,5 (2s, 2C, C-5, CH_2Ph)

60,2 (s, 1C, O- CH_3)

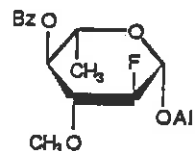
17,5 (s, 1C, C-6).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{F}$; M=374,41

Calc. : C 67,29 ; H 6,19 ; F 5,08

Obt. : 66,99 6,17 4,79

(51) O-Benzoyl-4 didésoxy-2,6 fluoro-2
O-méthyl β-L-glucoopyrannoside d'allyle



Ce composé a été obtenu par plusieurs voies d'approche :

1) par substitution nucléophile du triflate (49) par l'ion F^-
 Mode opératoire identique à celui de (50). A partir de
 50 mg de triflate (47) on obtient après 1 h de réaction et
 traitement habituel 15 mg (40%) de produit de substitution.

2) Par action du DAST sur l'alcool (40). Même mode opératoire que pour (50). On obtient avec un rendement de 78% le produit de fluoration sous la forme d'une huile incolore.

Rf (hexane/AcEt 7/3) 0,53 ; (éther/hexane 20/5) 0,43.

SM : m/z 324 (M^+), 267 ($M-57-C_3H_5O$).

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz)

8,07-7,55-7,50 (m, 5H, Ph)

5,93 (m, 1H, H-8)

5,37 (d, 1H, $J_{9-8}=17$ Hz, H-9)

5,27 (d, 1H, $J_{9'-8}=10$ Hz, H-9')

5,02 (t, 1H, $J_{4-3}=J_{4-5}=10$ Hz, H-4)

4,60 (dd, 1H, $J_{1-2}=8$, $J_{1-F}=3$ Hz, H-1)

4,43 (dd, 1H, $J_{7-7'}=13$, $J_{7-8}=5$ Hz, H-7)

4,39 (td, 1H, $J_{2-F}=50$, $J_{2-3}=J_{2-1}=8$ Hz, H-2)

4,20 (dd, 1H, $J_{7'-7}=13$, $J_{7'-8}=6$ Hz, H-7)

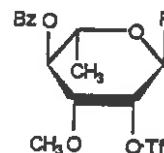
3,64 (t, 1H, $J_{3-2}=J_{3-4}=8$, $J_{3-F}=15$ Hz, H-3)

3,62 (m, 1H, $J_{5-4}=10$, $J_{5-6}=7$ Hz, H-5)

3,49 (s, 3H, OCH_3)

1,27 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6).

(52) Fluorure de O-benzoyl-4 O-méthyl-3
O-trifluorométhane sulfonyl-2
 α -L-rhamnopyrannosyle



Ce composé est préparé à partir de l'alcool (64) selon la méthode D. Après séparation par chromatographie sur silice on isole 70% de composé blanc cristallin.

Pf : 134°C.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,6.

$[\alpha]_D = +32,4^\circ$ (c=2,8, CHCl₃).

SM : m/z 416 (M⁺), 397 (M-F), 347 (M-CF₃⁺), 294 (M-PhCOOH),
 283 (M-CF₃SO₂).

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz)

8,08-7,56 (m, 5H, Ph)

5,74 (dl, 1H, ²J_{1-F}=49 Hz, H-1)

5,29 (t, 1H, J₃₋₄=J₄₋₅=10 Hz, H-4)

5,19 (dl, 1H, H-5)

4,17 (m, 1H, H-5)

3,88 (td, 1H, J₃₋₄=10, J₃₋₂=⁴J_{3-F}=3 Hz)

3,42 (s, 3H, OCH₃)

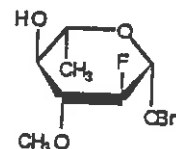
1,29 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz).

Analyse élémentaire pour C₁₅H₁₆O₇F₄S

Calc. : C 43,27 ; H 3,85

Obt. : 43,12 3,79.

(53) Didésoxy-2,6 fluoro-2 O-méthyl-3
 β -L-glucopyrannoside de benzyle



Ce composé est obtenu à partir de (50) selon la méthode F₁ en 2 h, avec 98% de rendement, sous la forme d'une huile incolore.

Rf (hexane/AcEt 6/4) 0,35 ; (7/3) 0,23.

$[\alpha]_D^{20} = +6^\circ$ (c=1, CHCl₃).

SM : m/z 270 (M⁺), 253 (M⁺-OH), 238 (M⁺-MeOH),
 179 (M⁺-PhCH₂), 162 (M⁺-PhCH₂O).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

7,39 (m, 5H, Ph)

4,68-4,93 (2d, 2H, ²J_{CH₂}=12,5 Hz, CH₂-Ph)

4,53 (dd, 1H, J₁₋₂=7,5, J_{1-F}=3 Hz, H-1)

4,31 (td, 1H, J_{2-F}=51, J₂₋₁=J₂₋₃=7,5 Hz, H-2)

3,61 (s, 3H, OCH₃)

3,38 (m, 1H, J₄₋₅=10, J₅₋₆=7 Hz, H-5)

3,26 (td, 1H, J₃₋₄=J₃₋₂=9, ⁹J_{3-F}=14 Hz, H-3)

3,23 (m, 1H, J₃₋₄=J₄₋₅=9 Hz, H-4)

2,69 (sl, 1H, OH)

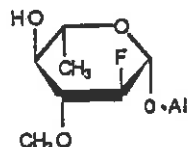
1,35 (d, 9H, J₅₋₆=7 Hz, H-6).

Analyse élémentaire pour C₁₄H₁₉O₄F₁ ; M=270,30

Calc. : C 62,21 ; H 7,08

Obt. 62,35 6,96.

(54) Didésoxy-2,6 fluoro-2 O-méthyl-3
 β -L-glucopyrannoside d'allyle



Ce composé est obtenu à partir de (51) selon la méthode F, en 20 mn, à température ambiante, avec 97% de rendement sous la forme d'une huile incolore.

Rf (hexane/AcEt 7/3) 0,23.

$[\alpha]_D^{20} = +4^\circ$ (c=0,4, CHCl₃).

SM : m/z 220 (M⁺), 163 (M⁺-C₃H₅O), 188 (M⁺-MeOH).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

5,94 (m, 1H, H-8)

5,36 (d, 1H, J₈₋₉=16 Hz, H-9)

5,25 (d, 1H, J_{8-9'}=10 Hz, H-9')

4,52 (dd, 1H, J₁₋₂=8, J_{1-F}=3,5 Hz, H-1)

4,38 (dd, 1H, J_{7-7'}=11, J₇₋₈=5 Hz, H-7)

4,27 (td, 1H, ²J_{2-F}=51, J₂₋₁=J₂₋₃=8 Hz, H-2)

4,16 (dd, 1H, ²J_{7'-7}=11, J_{7'-8}=6 Hz, H-7')

3,63 (s, 3H, OCH₃)

3,40 (m, 1H, H-5)

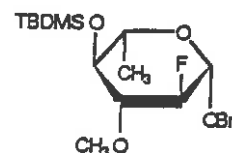
3,31 (ddd, 1H, J₃₋₄=9, J₃₋₂=8, J_{3-F}=14 Hz, H-3)

3,24 (t, 1H, H₃₋₄=J₄₋₅=9 Hz, H-4)

2,4 (s1, 1H, OH)

1,34 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6)

(55) O-ter-Butyldiméthylsilyl-4 didésoxy-2,6
fluoro-2 O-méthyl-3 β -L-glycopyrannoside
de benzyle



Ce composé a été obtenu à partir de l'alcool (53) selon la méthode G-2, avec 98% de rendement, sous la forme d'une huile incolore.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,64 ; (19/1) 0,45.

$[\alpha]_D^{22} = +23,7^\circ$ (c=0,63, CHCl_3).

SM : m/z 384 (M^+), 365 (M^+-19), 327 ($\text{M}^+-\text{t-Bu}^+$),
 277 ($\text{M}^+-\text{PhCH}_2\text{O}^+$), 251 (M^+-133).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)

7,32 (s, 5H, Ph)

4,68-4,96 (2d, 2H, $^2J_{\text{CH}_2} = 11$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$)

4,49 (d, 1H, $J_{1-2} = 8$ Hz, H-1)

4,30 (td, 1H, $^2J_{2-\text{F}} = 52$, $J_{2-1} = J_{2-3} = 8$ Hz, H-2)

3,46 (d, 3H, $^5J_{\text{CH}_3-\text{F}} = 1,5$ Hz, O- CH_3)

3,27 (m, 3H, H-5, H-4, H-3)

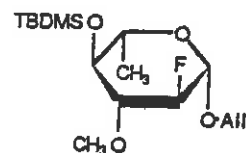
1,31 (d, 3H, $J_{5-6} = 6$ Hz, H-6)

0,91 (s, 9H, t-Bu)

0,126 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$)

0,075 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$).

(56) O-ter-Butyldiméthylsilyl-4 didésoxy-2,6
O-méthyl-3 β -L-glucopyrannoside d'allyle



Ce composé a été obtenu à partir de l'alcool (54) selon la méthode G-2, avec 95% de rendement, sous la forme d'une huile incolore.

Rf (hexane/AcEt 19/1) 0,5.

$[\alpha]_D^{22} = +14^\circ$ (c=0,3, CHCl₃).

SM : m/z 334 (M⁺), 277 (M⁺-C₃H₅O).

RMN ¹H (CHCl₃, 400 MHz)

7,21 (s, 9H, Ph)

5,94 (m, 1H, H-8)

5,34 (d, 1H, J₉₋₈=17 Hz, H-9)

5,23 (d, 1H, J_{9'-8}=10 Hz, H-9')

4,49 (dd, 1H, J₁₋₂=8, ³J_{1-F}=3 Hz, H-1)

4,38 (dd, 1H, J_{7-7'}=13, J₇₋₈=5 Hz, H-7)

4,22 (td, 1H, ²J_{2-F}=51, J₂₋₃=J₁₋₂=8 Hz, H-2)

4,14 (dd, 1H, J_{7-7'}=13, J_{7'-8}=6 Hz, H-7')

3,54 (d, 3H, ⁵J_{F-OCH₃}=1 Hz, OCH₃)

3,50 (m, 1H, H-5)

3,33 (m, 2H, H-4, H-3)

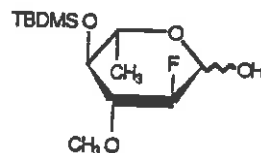
1,28 (d, 3H, J₅₋₆=6 Hz, H-6)

0,89 (s, 9H, t-BuSi)

0,108 (s, 3H, CH₃Si)

0,075 (s, 3H, CH₃Si).

(57) ter-Butyldiméthylsilyl-4
didésoxy-2,6 fluoro-2
0-méthyl-3 L-glucose



Ce composé a été obtenu par hydrogénolyse du composé (55) dans le méthanol pendant une nuit selon la méthode B avec un rendement quantitatif en mélange anomérique dans un rapport $\alpha/\beta = 45/55$ (d'après la RMN du proton).

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,27-0,37 ; (9/1) 0,12-0,25.

SM : m/z 294 (M^+), 277 ($M^+ - OH$), 276 ($M^+ - H_2O$),
 247 ($M^+ - t-Bu$), 161 ($M - 133$).

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz)

Anomère $\alpha-OH$

5,31 (d, 1H, $J_{1-2} = 4$ Hz, H-1)

4,39 (ddd, 1H, $^2J_{2-F} = 50$, $J_{2-3} = 9$, $J_{2-1} = 4$ Hz, H-2)

3,93 (m, 1H, $J_{5-4} = 9$, $J_{5-6} = 7$ Hz, H-5)

3,54 (s, 3H, O- CH_3)

3,52 (m, 1H, H-3)

3,15 (t, 1H, $J_{3-4} = J_{4-5} = 9$ Hz)

1,23 (d, 3H, $J_{5-6} = 7$ Hz, H-5)

0,90 (s, 9H, t-BuSi)

0,110 (s, 3H, CH_3-Si)

0,83 (s, 3H, CH_3-Si) ;

Anomère $\beta-OH$

4,77 (dd, 1H, $J_{1-2} = 8$, $J_{1-F} = 3$ Hz, H-1)

4,16 (td, 1H, $^2J_{2-F} = 51$, $J_{2-3} = J_{2-1} = 8$ Hz, H-2)

3,54 (s, 3H, O CH_3)

3,39 (m, 1H, H-5)

3,21 (m, 2H, H-4, H-3)

1,28 (d, 3H, $J_{5-6} = 7$ Hz, H-6)

0,90 (s, 9H, t-BuSi)

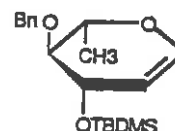
0,11-0,083 (2s, 2 x 3H, CH_3-Si).

Analyse élémentaire pour $C_{13}H_{27}O_4FSi$; M=294,44

Calc. : C 53,03 ; H 9,24 ; F 6,45

Obt. : 53,00 9,24 5,95.

(58) O-Benzyl-4 O-ter-butyl-diméthylsilyl-3
L-rhamnohexène-1 pyranose



Ce composé a été obtenu à partir de l'alcool (28) (103) selon la méthode A avec un rendement de 80% sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,8.

$[\alpha]_D = +24,2^\circ$ (c=2,2, CHCl₃).

SM : m/z 334 (M⁺).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

7,50 (m, 5H, Ph)

6,48 (dl, 1H, J₁₋₂=6 Hz, H-1)

5,12-4,85 (2d, 2H, J_{gem}=11 Hz, CH₂Ph)

4,77 (dd, 1H, J₁₋₂=8, J₂₋₃=3 Hz, H-2)

4,60 (dl, 1H, J₃₋₄=6, H-3)

4,15 (m, 1H, H-5),

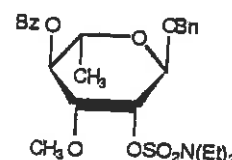
3,50 (dd, 1H, J₃₋₄=6, J₄₋₅=9,5 Hz, H-4)

1,55 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6)

1,12 (s, 9H, t-BuSi)

0,30 (s, 6H, Me₂Si).

(59) O-Benzoyl-4 O-diéthylaminosulfonyl-2
O-méthyl-3 α-L-rhamnopyranoside de benzyle



Ce composé est obtenu par réaction du DAST sur l'alcool (39) selon la méthode K. La séparation par chromatographie sur silice permet de récupérer 50% de l'alcool (39) et 40% du composé (59) sous la forme d'une huile incolore.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,5.

$[\alpha]_D = +3,2^\circ$; $[\alpha]_{436} = +4,0^\circ$ (c=0,5, CHCl₃).

SM : m/z 508 (MH⁺), 507 (M⁺), 436 (M-C₄H₉N), 416 (M-PhCH₂),
 400 (M-PhCOH), 371 (M-SO₂N(Et)₂), 355 (M-SO₃NN(Et)₂),
 136 (SO₂N(Et)₂).

SM (HR) :

pour $C_{21}H_{24}O_8S_1$: Calc. 436,1192 ; Obt. 436,1174pour $C_{26}N_1O_8S_1$: Calc. 416,1379 ; Obt. 416,1405pour $C_{21}H_{23}O_6$: Calc. 371,1495 ; Obt. 371,1522pour $C_{21}H_{23}O_5$: Calc. 355,1545 ; Obt. 355,1570pour $C_4H_{10}N_1O_2S_1$: Calc. 136,0432 ; Obt. 136,0436.RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz)

8,11-7,45 (m, 10 H, 2Ph)

5,31 (sl, 1H, H-1)

5,24 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=10$ Hz, H-4)

4,90 (sl, 1H, H-2)

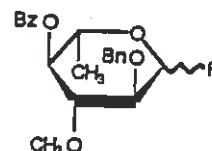
4,58-4,82 (2d, 2H, $^2J=11$ Hz, CH_2Ph)3,97 (qd, 1H, $J_{4-5}=10$, $J_{5-6}=5,6$ Hz, H-5)3,85 (dd, 1H, $J_{3-4}=10$, $J_{2-3}=3$ Hz, H-3)3,40 (s, 3H, O- CH_3)3,30 (q, 4H, $^3J=8$ Hz, N- CH_2)1,25 (t, 6H, $^3J=8$ Hz, $CH_3(CH_2N)$)1,18 (d, 3H, $J_{5-6}=5,6$ Hz, H-6).RMN ^{13}C ($CDCl_3$)

165 (C=O) ; 136,84 - 133,14 - 129,66 - 128,5 - 128,39 -

128,03 (m, 2Ph) ; 97,19 (C-1) ; 76,65 (C-3 ?) ;

73,84 (C-2 ?) ; 72,80 (C-4 ?) ; 69,96 (CH_2Ph) ;66,77 (C-5 ?) ; 57,41 (O-Me) ; 42,88 (2 X CH_2-N) ;17,52 (C-6) ; 13,06 ($CH_3-(CH_2-N)$).

(60) Fluorure de O-benzoyl-4 O-benzyl-2
désoxy-6 O-méthyl-3 L-glucopyrannosyle



Ce composé est obtenu par réaction du DAST sur l'alcool (39) selon la méthode L. On l'isole après chromatographie sur silice avec un rendement de 80% dans le rapport anomérique α/β 2/1 sous la forme d'une huile incolore.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,28 (8/2) 0,45.

SM : m/z 374 (M^+ , 255), M-F), 254 (M-HF), 283 (M-PhCH₂),
269 (M-PhCO), 268 (M-PhCHO).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

• Anomère α

8,09-7,45-7,39 (m, 10 H, 2Ph)
5,52 (dd, 1H, ²J_{1-F}=53, J₁₋₂=2 Hz, H-1)
5,03 (t, 1H, J₄₋₅=J₄₋₃=9,5 Hz, H-4)
4,87-4,73 (2d, 2H, ²J_{CH₂}=12 Hz, CH₂Ph)
4,14 (m, 1H, J₅₋₆=6, J₄₋₄²=9,5 Hz, H-5)
3,96 (t, 1H, J₃₋₄=J₂₋₃=9,5 Hz, H-3)
3,60 (m, 1H, H-2)
3,56 (s, 3H, O-CH₃)
1,21 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6) ;

• Anomère β

8,09-7,45-7,39 (m, 10 H, 2Ph)
5,31 (dd, 1H, ²J_{1-F}=52, J₁₋₂=7 Hz, H-1)
5,08 (t, 1H, J₃₋₄=J₄₋₅=9,5 Hz, H-4)
4,86-4,76 (2d, 2H, ³J_{CH₂}=12 Hz, CH₂Ph)
3,74 (m, 1H, J₅₋₆=7,3, J₄₋₅=9,5 Hz, H-5)
3,53 (m, 2H, H-2, H-3)
3,51 (s, 3H, O-CH₃)
1,31 (d, 3H, J₅₋₆=7,3 Hz, H-6).

RMN ^{13}C (CDCl_3)Anomère α

- 165,40 (s, C=O)
- 137,9-127,9 (m, 2Ph)
- 105,37 (d, 1C, $^1J_{1-F}=226,5$ Hz, C-1)
- 80,81 (d, 1C, $^3J_{3-F}=15,5$ Hz, C-3)
- 79,10 (d, 1C, $^2J_{2-F}=3,9$ Hz, H-5)
- 74,42 (s, 1C, $\text{CH}_2\text{-Ph}$)
- 73,53 (s, 1C, C-4)
- 68,21 (d, 1C, $^3J_{5-F}=3,9$ Hz, H-5)
- 60,98 (s, 1C, O- CH_3)
- 17,28 (s, 1C, C-6) ;

Anomère β

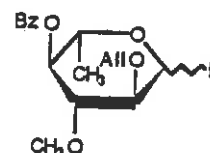
- 165,40 (s, C=O)
- 137,9-127,9 (m, 2Ph)
- 109,65 (d, 1C, $^1J_{1-F}=215$ Hz, C-1)
- 82,85 (d, 1C, $^3J_{3-F}=11$ Hz, C-3)
- 81,89 (d, 1C, $^2J_{2-F}=22,5$ Hz, C-2)
- 74,92 (d, 1C, $^4J_{4-F}=7$ Hz, C-4)
- 74,83 (s, 1C, $\text{CH}_2\text{-Ph}$)
- 70,40 (d, 1C, $^3J_{5-F}=5,3$ Hz, C-5)
- 60,55 (s, 1C, O- CH_3)
- 17,54 (s, 1C, C-6).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{F}$

Calc. : C 67,37 ; H 6,19 ; O 21,37 ; F 5,07

Obt. : 67,09 6,42 4,84.

(61) Fluorure de 0-allyl-2 O-benzoyl-4 désoxy-6 O-méthyl-3 L-glucopyrannosyle



Ce composé est obtenu après réaction du DAST sur l'alcool (40) selon la méthode L. On l'isole après chromatographie sur silice avec un rendement de 85% dans un rapport anomérique α/β 3/4, sous la forme d'une huile incolore.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,3.

SM : m/z 324 (M^+), 323 (M-H), 305 (M-F), 283 (M-C₃H₅'),
267 (M-C₃H₅O).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

. Anomère β

8,05-7,59-7,47 (m, 5H, Ph)
5,93 (m, 1H, H-8)
5,31-5,22 (m, 2H, H-9, H-9')
5,22 (dd, 1H, ¹J_{1-F}=52 Hz, J₁₋₂=7,5 Hz, H-1)
5,04 (t, 1H, J₃₋₄=J₄₋₅=9,5 Hz, H-4)
4,34-4,23 (m, 2H, H-7, H-7')
3,70 (m, 1H, H-5)
3,48 (s, 3H, O-CH₃)
3,45 (m, 2H, H-3, H-2)
1,30 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6) ;

. Anomère α

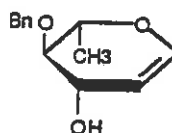
8,05-7,59-7,47 (m, 5H, Ph)
5,93 (m, 1H, H-8)
5,63 (dd, 1H, ²J_{1-F}=53 Hz, J₁₋₂=2,6 Hz, H-1)
5,31-5,22 (m, 2H, H-9, H-9')
5,02 (t, 1H, J₃₋₄=J₄₋₅=9,5 Hz, H-4)
4,13 (m, 1H, H-5)
3,73 (t, 1H, J₂₋₃=J₃₋₄=9,5 Hz, H-3)
3,54 (m, 1H, H-2)
3,50 (s, 3H, OCH₃)
1,23 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6).

Analyse élémentaire pour C₁₇H₂₁O₅F

Calc. : C 62,95 ; H 6,53

Obt. : 62,78 6,67.

(62) O-Benzyl-4 L-rhamnohexène-1
pyrannose



A une solution 0,13 oléaire d'éther (58) dans le THF anhydre on ajoute 2 équivalents d'une solution molaire de TBAF dans le THF. Après 2 h d'agitation à température ambiante, le contrôle par CCM indique la fin de la réaction qui est extraite normalement pour fournir 85% de produit sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,40.

$[\alpha]_D = -7,1^\circ$ (c=1,4, CHCl₃).

SM : m/z 220 (M⁺).

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz)

7,30 (s, 5H, Ph)

6,32 (dl, 1H, J₁₋₂=6 Hz, H-1)

4,87-4,55 (2d, 2H, CH₂-Ph)

4,80 (dd, 1H, J₂₋₁=6, J₂₋₃=3 Hz, H-2)

4,56 (sl, 1H, OH)

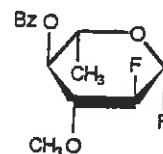
4,17 (dl, 1H, J₃₋₄=7 Hz, H-3)

3,92 (m, 1H, H-5)

3,45 (dd, 1H, J₃₋₄=7, J₄₋₅=9 Hz, H-4)

1,37 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6).

(63) Fluorure de O-benzoyl-4 didésoxy-2,6
fluoro-2 O-méthyl-3 α-L-glucopyrannosyle



Ce composé a été obtenu directement à partir du diol (42) par une variante de la méthode H en mélange avec le composé (64). Une solution de 1 mmol. de diol (42-43) dans 10 ml de THF anhydre est refroidie à T < 0°C. On ajoute 2,6 équivalents de DAST. On laisse alors la solution remonter à température ambiante en continuant l'agitation pendant 1 h. La réaction suivie par CCM montre l'apparition de deux composés majeurs qui sont séparés après l'extraction normale (incluant un lavage de la

solution organique avec une solution aqueuse KMnO_4 (0,1%) sur colonne de silice pour donner 0,34 mmol. de (64) et 0,62 mmol. du composé (63) sous la forme de cristaux blancs.

Pf : 82°C.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,28 ; (8/2) 0,46.

$[\alpha]_D^{20} = +5,8^\circ$ (c=0,6, CHCl_3).

SM : m/z 286 (M^+), 267 ($\text{M}^+ - \text{F}$).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)

7,5 (m, 5H, Ph)

5,39 (ddd, 1H, $^2J_{1-\text{F}1} = 53$, $J_{1-2} = 6$, $J_{1-\text{F}2} = 4$ Hz, H-1)

5,10 (t, 1H, $J_{3-4} = J_{4-5} = 9$ Hz, H-4)

4,52 (dddd, $^2J_{2-\text{F}2} = 51$, $J_{2-\text{F}1} = 15$, $J_{2-3} = 9$, $J_{2-1} = 6$ Hz, H-2)

3,80 (qd, 1H, $J_{5-6} = 7$, $J_{4-5} = 9$ Hz, H-5)

3,67 (td, 1H, $J_{3-\text{F}2} = 15$, $J_{3-4} = J_{3-2} = 9$ Hz, H-3)

3,51 (s, 3H, CH_3 -O)

1,33 (d, 3H, $J_{5-6} = 7$ Hz, H-6).

RMN ^{13}C (CDCl_3)

165,45 (C=O)

133,6-129,94-128,73 (6C, Ph)

106,71 (dd, 1C, $^1J_{1-\text{F}1} = 216,4$, $^2J_{1-\text{F}2} = 27,5$ Hz, C-1)

92,28 (dd, 1C, $^1J_{2-\text{F}2} = 187,5$, $^2J_{2-\text{F}1} = 26,27$ Hz, C-2)

81,43 (dd, 1C, $^2J_{3-\text{F}2} = 19,14$, $^3J_{3-\text{F}1} = 9,0$ Hz, C-3)

73,87 (d, 1C, $^3J_{4-\text{F}2} = 8,5$ Hz, C-4)

71,01 (d, 1C, $^3J_{5-\text{F}1} = 4,24$ Hz, C-5)

60,25 (s, 1C, OCH_3)

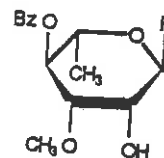
17,70 (s, 1C, C-6).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{F}_2$; M=286,27

Calc. : C 58,74 ; H 5,63 ; O 22,36 ; F 13,27

Obt. : 58,73 5,78 22,8 12,97.

(64) Fluorure de O-benzoyl-4 O-méthyl-3
 α -L-rhamnopyrannosyle



Ce composé est obtenu comme sous-produit au cours de la synthèse de (63) avec 34% de rendement sous la forme d'une huile incolore.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,12 ; (7/3) 0,3.

$[\alpha]_D^{20} = +8,6^\circ$; $[\alpha]_{578} = +8,9^\circ$; $[\alpha]_{546} = +10,6^\circ$;
 $[\alpha]_{436} = +22,9^\circ$; $[\alpha]_{365} = +68,23^\circ$ ($c=1$, CHCl_3).

SM (HR) :

pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FO}_5$: Calc. 285,1138 ; Obt. 285,1116 (MH^+)
 pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FO}_5$: Calc. 284,1060 ; Obt. 284,1049 (M^+)
 pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FO}_5$: Calc. 283,0982 ; Obt. 283,0974 (M-H^+)
 pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_5$: Calc. 265,1076 ; Obt. 265,1072 (M-F^+)
 pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$: Calc. 264,0992 ; Obt. 264,1008 ($\text{M}^+\text{-HF}$)
 pour $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{FO}_3$: Calc. 162,0692 ; Obt. 162,0702 ($\text{M}^+\text{-PhCOOH}$).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)

8,08-7,61-7,48 (m, 5H, Ph)
 5,70 (dd, 1H, $^2J_{1-F}=50$, $J_{2-1}=1,5$ Hz, H-1)
 5,34 (t, 1H, $J_{4-3}=J_{4-5}=10$ Hz, H-4)
 4,28 (td, 1H, $J_{2-3}=J_{2-1}=1,5$, $J_{2-3}=3$ Hz, H-2)
 4,11 (qd, 1H, $J_{5-4}=10$, $J_{5-6}=7$ Hz, H-5)
 3,70 (ddd, 1H, $J_{3-4}=10$, $J_{3-2}=^3J_{3-F}=1$ Hz, H-3)
 3,42 (s, 3H, OCH_3)
 2,70 (sl, 1H, OH)
 1,28 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6).

RMN ^{13}C (CDCl_3)

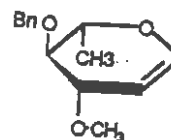
165,8 (C=O)
 133,38-129,85-128,62 (5C, Ph)
 107,38 (d, 1C, $^1J_{1-F}=216,69$ Hz, C-1)
 78,57 (s, 1C, C-3) ; 72,46 (s, 1C, C-4) ; 68,9 (C-5)
 66,99 (d, 1C, $^2J_{2-F}=39,7$ Hz, C-2)
 58,22 (s, 1C, OCH_3) ; 17,43 (s, 1C, C-6).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{F}_1$; M=284,28

Calc. : C 59,15 ; H 6,03 ; F 6,68

Obt. : 59,13 6,20 6,63.

(65) O-Benzyl-4 O-méthyl-3 L-rhamnohexène-1
pyrannose



Ce composé est obtenu en traitant le composé (62) selon la méthode A en utilisant CH_3I comme réactif d'alkylation. Après purification par chromatographie on le récupère avec un rendement de 90% sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,7.

$[\alpha]_D = +11^\circ$ (c=1, CHCl_2).

SM : m/z 234 (M^+).

RMN ^1H , CDCl_3 , 400 MHz)

7,45 (m, 5H, Ph)

6,35 (dl, 1H, $J_{1-2}=6$ Hz, H-1)

4,88-4,70 (2d, 2H, $^2J=12$ Hz, CH_2Ph)

4,84 (dd, 1H, $J_{2-3}=2,5$ Hz, $J_{1-2}=6$ Hz, H-2)

3,98 (dl, 1H, $J_{3-4}=7$ Hz, H-3)

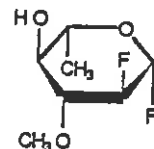
3,92 (qd, 1H, $J_{4-5}=9,5$, $J_{5-6}=7$ Hz, H-5)

3,40 (s, 3H, OCH_3)

3,38 (dd, 1H, $J_{3-4}=6,5$, $J_{4-5}=9,5$ Hz, H-4)

1,37 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6).

(66) Fluorure de didésoxy-2,6 fluoro-2
O-méthyl-3 β-L-glucopyrannosyle



Ce composé est obtenu par débenzoylation de (63) selon la méthode F. Après 14 h d'agitation sous atmosphère inerte le contrôle CCM indique la disparition de l'ester de départ. Après la purification par chromatographie on isole le composé (66) avec un rendement de 98%.

Pf : 94°C (suivi d'évaporation).

Rf (hexane/AcEt 6/4) 0,43 ; (7/3) 0,22.

$[\alpha]_D = -8,35^\circ$ (c=0,73, CHCl₃).

SM : m/z 183 (MH⁺), 182 (M⁺), 167 (M⁺-CH₃), 149 ((M⁺-CH₃)-H₂O).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

5,29 (ddd, 1H, ²J_{1-F1}=52,5, ³J₁₋₂=7, J_{1-F2}=4 Hz, H-1)

4,38 (dddd, 1H, ²J_{2-F2}=53, J_{2-F1}=15, J₂₋₃=9, J₂₋₁=7 Hz, H-2)

3,65 (d, 1H, ⁵J_{O-CH₃-F}=1 Hz, OCH₃)

3,55 (qd, 1H, J₄₋₅=9, J₅₋₆=7 Hz, H-5)

3,31 (td, 1H, J₃₋₄=J₃₋₂=9, J_{3-F2}=15 Hz, H-3)

3,05 (sl, 1H, OH) ; 3,30 (t, 1H, J₃₋₄=J₄₋₅=9 Hz, H-4)

1,39 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6).

RMN ¹³C (CDCl₃)

106,94 (dd, 1C, ¹J_{1-F1}=215,14, ²J_{2-F2}=27,64 Hz, C-1)

93,16 (dd, 1C, ¹J_{2-F2}=186,96, ²J_{2-F1}=26,06 Hz, C-2)

83,97 (dd, 1C, ²J_{3-F2}=17,16, ³J_{3-F1}=8,84 Hz, C-3)

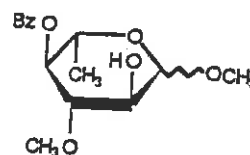
73,81 (d, 1C, ³J_{4-F2}=8,54 Hz, C-4)

72,42 (d, 1C, ³J_{5-F1}=2,94 Hz, C-5)

60,17 (s, 1C, OCH₃)

17,72 (s, 1C, C-6).

(67) O-Benzoyl-4 désoxy-6 O-méthyl-3
L-glucofuranoside de méthyle



Ce composé a été obtenu comme sous produit de la synthèse de (76) avec un rendement de 30% par hydrogénolyse de l'éther benzylique (60) dans le méthanol (méthode B) dans le rapport $\alpha/\beta = 8/2$.

Rf (hexane/AcEt 7/3) 0,2.

SM : m/z 296 (M^+), 278 ($M-H_2O$), 265 ($M-OMe$).

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz)

. Anomère α

- 8,03-7,55-7,43 (m, 5H, Ph)
- 4,97 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=9,5$ Hz, H-4)
- 4,77 (d, 1H, $J_{1-2}=4$ Hz, H-1)
- 3,93 (m, 1H, H-5)
- 3,74 (t, 1H, $J_{2-3}=J_{3-4}=9,5$ Hz, H-3)
- 3,58 (m, 1H, H-2)
- 3,50 (s, 3H, O- CH_3)
- 2,65 (sl, 1H, OH)
- 1,19 (d, 1H, $J_{5-6}=7,5$ Hz, H-6)

. Anomère β ($CDCl_3$)

- 8,03-7,55-7,43 (m, 5H, Ph)
- 5,01 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=9,5$ Hz, H-4)
- 4,27 (d, 1H, $J_{1-2}=8$ Hz, H-1)
- 3,60 (m, 3H, H-2, H-3, H-5)
- 3,50 (s, 3H, O- CH_3)
- 3,18 (sl, 1H, OH)
- 1,26 (d, 3H, $J_{5-6}=7,5$ Hz, H-6).

RMN ^{13}C

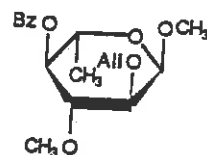
. Anomère α

- 165,6 (C=O) ; 133,2-128,5 (Ph) ; 99,5 (C-1) ;
- 81,9 (C-3) ; 75,8 (C-4) ; 72,5 (C-2) ; 65,9 (C-5) ;
- 60,3 (CH_3-O-3) ; 55,4 ($\alpha-O-CH_3$) ; 17,4 (C-6) ;

. Anomère β

- 165,6 (C=O) ; 133,2-130,1-129,7-128,5 (Ph) ;
- 103,8 (C-1) ; 83,6 (C-3) ; 75,5 (C-4) ; 74,0 (C-4) ;
- 70,5 (C-5) ; 60,3 (CH_3-O-3) ; 57,0 ($\beta-O-CH_3$) ; 17,5 (C-6).

(68) O-Allyl-2 O-benzoyl-4 désoxy-6 O-méthyl-3
 α -L-glucofuranoside de méthyle



Ce composé a été obtenu avec 40% de rendement à partir du produit de transposition (61) par la méthode C.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,41.

SM : m/z 336 (M^{+}), 305 (M-O-CH₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

5,96 (m, 1H, H-8)

5,32-5,22 (2d, 2H, J₈₋₉=10, J_{8-9'}=17 Hz, H-9, H-9')

4,94 (t, 1H, J₃₋₄=J₄₋₅=9 Hz, H-4)

4,76 (d, 1H, J₁₋₂=4 Hz, H-1)

4,20-4,27 (2dd, 2H, H-7, H-7')

3,93 (m, 1H, H-5)

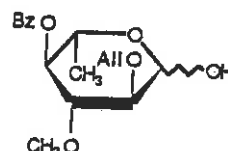
3,71 (t, 1H, J₂₋₃=J₃₋₄=9,5 Hz, H-3)

3,52 (dd, 1H, J₂₋₃=9,5, J₂₋₁=4 Hz, H-2)

3,50-3,47 (2s, 2 x 3H, 2O-CH₃)

1,2 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6).

(69) O-Allyl-2 O-benzoyl-4 désoxy-6
L-glucofuranose



Ce composé a été obtenu avec 35% de rendement à partir du produit de transposition (61) par la méthode C.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,15.

SM : m/z 322 (M^{+}), 305 (M-OH), 304 (M-H₂O).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

Anomère α

8,11-7,6-7,47 (m, 5H, Ph)

5,98 (m, 1H, H-8)

5,23-5,33 (2d, 2H, J₈₋₉=10, J_{8-9'}=17 Hz, H-9, H-9')

5,30 (d, 1H, J₁₋₂=4 Hz, H-1)

4,96 (t, 1H, J₃₋₄=J₄₋₅=9,5 Hz, H-4)

4,26 (m, 2H, H-7, H-7')

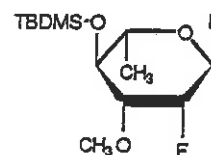
4,20 (m, 1H, H-5)

3,72 (t, 1H, $J_{4-3}=J_{2-3}=9,5$ Hz, H-3)
 3,53 (dd, 1H, $J_{2-3}=9,5$, $J_{1-2}=4$ Hz, H-2)
 3,50 (s, 3H, O-CH₃)
 3,16 (sl, 1H, OH)
 1,19 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6) ;

• Anomère β

8,11-7,6-7,47 (m, 5H, Ph)
 5,98 (m, 1H, H-8)
 5,23-5,30 (2d, 2H, $J_{8-9}=10$, $J_{8-9'}=17$ Hz, H-9, H-9')
 5,01 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=9,5$ Hz, H-4)
 4,75 (d, 1H, $J_{1-2}=8$ Hz, H-1)
 4,26 (m, 3H, H-7, H-7')
 3,65 (m, 1H, H-5)
 3,50 (s, 3H, O-CH₃)
 3,45 (t, 1H, $J_{2-3}=J_{3-4}=9,5$ Hz, H-3)
 3,31 (tl, 1H, $J_{2-3}=9,5$, $J_{1-2}=8$ Hz, H-2)
 1,25 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6).

(71) Fluorure de O-ter-butyldiméthylsilyl-4
désoxy-2 fluoro-2 O-méthyl-3
 α -L-rhamnopyrannosyle



Ce composé a été obtenu par silylation de l'alcool (88) selon la méthode G-2, en 30 mn à température ambiante, sous la forme d'une huile, avec 80% de rendement.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,6.

$[\alpha]_D = +5^\circ$ (c=1, CHCl₃).

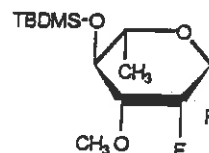
SM : m/z 296 (M⁺), 281 (M-Me), 277 (M-F), 241 (M-C₄H₉).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

5,58 (d, 1H, $J_{1-F}=49$ Hz, H-1)
 4,96 (dl, 1H, $J_{2-F2}=50$ Hz, H-2)
 3,68 (m, 1H, H-5)
 3,60 (t, 1H, $J_{4-5}=J_{3-4}=10$ Hz, H-4)

3,44 (s, 3H, OCH₃)
 3,38 (dd, 1H, J_{3-F}=27, J₃₋₄=10 Hz, H-3)
 1,29 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6)
 0,89 (s, 9H, t-Bu-Si)
 0,120-0,089.

(72) Fluorure de O-ter-butyldiméthylsilyl-4
désoxy-2 fluoro-2 O-méthyl-3
α-L-rhamnopyrannosyle



Ce composé a été obtenu par silylation de l'alcool (89) selon la méthode G-2, en 30 mn à température ambiante, avec 80% de rendement, sous la forme de cristaux incolores.

Pf : 52°C.

Rf (hexane/AcEt 20/1) 0,11

[α]_D = +8° (c=1,7).

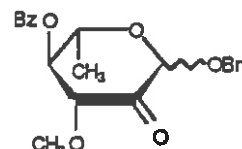
IR : 2900 (C-H).

SM : m/z 296 (M⁺), 281 (M-CH₃), 277 (M-F), 241 (M-C₄H₉⁺).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

5,31 (dd, 1H, J_{1-F1}=48, J_{1-F2}=16 Hz, H-1)
 4,96 (ddd, 1H, J_{2-F2}=51, J_{2-F1}=4,5, J₂₋₃=2 Hz, H-2)
 3,59 (td, 1H, J₄₋₅=J₃₋₄=8,5, ⁴J_{4-F2}=2 Hz, H-4)
 3,45 (s, 3H, OCH₃)
 3,42 (m, 1H, H-5)
 3,12 (ddd, 1H, J_{3-F2}=27, J₃₋₄=8,5, J₃₋₂=2 Hz, H-3)
 1,39 (d, 1H, J₆₋₆=8 Hz, H-6)
 0,88 (s, 9H, t-Bu-Si)
 0,117-0,100 (2s, 2 x 3H, CH₃-Si).

(73) O-Benzoyl-4 désoxy-6 O-méthyl-3
L-arabinohexulo-2 pyranoside de
benzyle



Ce composé a été obtenu par deux voies :

1) Oxydation de l'alcool (39)

Par oxydation de l'alcool (39) selon la méthode E on obtient, après 16 h de réaction avec un rendement de 65%, le mélange $\alpha/\beta = 8/2$ de composé carbonylé (73).

2) Oxydation de l'alcool (44)

Par oxydation de l'alcool (44) selon la méthode E on obtient, après 2 h de réaction, avec un rendement de 80%, le mélange $\alpha/\beta = 45/55$ de composé (73) (basé sur la RMN du proton).

Rf (hexane/AcEt 5/15) 0,4:

SM : m/z 371 (MH^+), 370 (M^+), 278 ($M-PhCH_2$),
 263 ($M-PhCH_2O$).

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz)

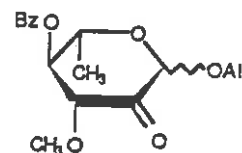
. Anomère α

8,04-7,47-7,39 (m, 5H, Ph)
 5,30 (s, 1H, H-1)
 5,14 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=9$ Hz, H-4)
 4,97-4,76 (2d, 2H, $J_{gem}=12$, CH_2Ph)
 3,99 (d, 1H, $J_{4-3}=9$ Hz, H-3)
 3,81 (m, 1H, H-5)
 3,49 (s, 3H, O- CH_3)
 1,30 (d, 1H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6) ;

• Anomère β

8,04-7,47-7,39 (m, 5H, Ph)
 5,11 (t, H-4, $J_{3-4}=J_{4-5}=9$ Hz, H-4)
 4,85 (s, 1H, H-1)
 4,70-5,07 (2d, 2H, $J_{gem}=12$ Hz, CH_2Ph)
 3,62 (m, 1H, H-5)
 3,45 (d, 1H, $J_{3-4}=9$ Hz, H-3)
 3,55 (s, 3H, OCH_3)
 1,40 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6).

(74) O-Benzoyl-4 désoxy-6 O-méthyl-3
L-arabinohexulo-2 pyranoside d'allyle



Ce composé a été obtenu par deux voies :

1) Oxydation de l'alcool (40)

Par oxydation de l'alcool (40) selon la méthode E on obtient, après 16 h d'agitation, avec un rendement de 60%, le mélange $\alpha/\beta = 8/2$ de composé carbonylé (74).

2) Oxydation de l'alcool (45)

Par oxydation de l'alcool (44) selon la méthode E on obtient, après 16 h de réaction, avec un rendement de 50%, le mélange $\alpha/\beta = 4/6$ de composé carbonylé (74).

Rf (hexane/AcEt 7/3) 0,15.

SM : m/z 321 (MH^+), 320 ($M^{+\cdot}$), 279 ($M-C_3H_5$), 263 ($M-OC_3H_5$).

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz)

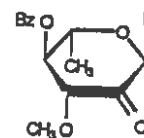
• Anomère α

8,08-7,61-7,47 (m, 5H, Ph)
5,95 (m, 1H, H-8)
5,36-5,30 (2d, 2H, H-9, H-9')
5,30 (s, 1H, H-1)
5,28 (t, 1H, J=9 Hz, H-4)
4,14 (d, 1H, H-3)
4,13-4,29 (m, 2H, H-7, H-7')
4,04 (m, 1H, H-5)
3,48 (s, 3H, OCH_3)
1,29 (d, 3H, J=7 Hz, H-6) ;

• Anomère β

8,08-7,61-7,47 (m, 5H, Ph)
5,95 (m, 1H, H-8)
5,34-5,28 (2d, 2H, H-9, H-9')
5,25 (t, 1H, J=9 Hz, H-4)
4,96 (s, 1H, H-1)
4,41-4,22 (m, 2H, H-7, H-7')
3,83 (m, 1H, H-5)
3,50 (s, 3H, OCH_3)
3,48 (d, 1H, J=9 Hz, H-3)
1,37 (d, 3H, J=7 Hz, H-6).

(75) Fluorure de O-benzoyl-4 désoxy-6
O-méthyl-2 α -L-arabinohexulo-2
pyrannosyle



Ce composé est obtenu en oxydant l'alcool (64) selon la méthode E. Après évaporation des fractions d'élu-tion on récupère 85% du composé (75) contenant moins de 10% de composé d'isomérisation (d'après la RMN du ^1H).

Rf (hexane/AcEt 1/1) 0,20.

$[\alpha]_D = +27^\circ$ (c=0,4, CHCl_3).

SM : m/z 283 (MH^+), 282 ($\text{M}^{+\cdot}$), 263 (M-F).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)

8,08-7,63-7,50 (m, 5H, Ph)

5,38 (d, 1H, $J_{1-F}=52$ Hz, H-1)

5,13 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=9,5$ Hz, H-4)

4,17 (m, 1H, H-5)

3,73 (d, 1H, $J_{3-4}=9,5$ Hz, H-3)

3,60 (s, 3H, O- CH_3)

1,27 (d, 3H, $J_{5-6}=6$ Hz, H-6).

RMN ^{13}C (CDCl_3)

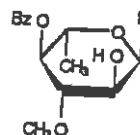
197,5 (C-2) ; 165,6 (C=OPh) ; 133,6-128,6 (Ph) ;

107,5 (d, $J=225$ Hz, C-1) ; 81,4 (C-3) ;

74,3 (C-4) ; 68,25 (C-5) ; 61,95 (O- CH_3) ;

17,02 (C-6).

(76) Fluorure de O-benzoyl-4 désoxy-6
O-méthyl-3 α -L-glucopyrannosyle



Ce composé a été obtenu par deux méthodes :

1) Hydrogénolyse de l'éther benzylique (60)
 (Cf composé (79)).

2) Réduction de la cétone (75)

La réduction de la cétone (75) par le borohydrure de zinc selon la méthode M pendant 3 h à température ambiante fournit après chromatographie sur silice le composé (64) avec 46% de rendement et le composé (76) avec 50% de rendement sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 7/3) 0,23.

$[\alpha]_D = -24,7^\circ$ (c=3,6, CHCl_3).

SM : m/z 284 (M^+), 266 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$), 265 ($\text{M}-\text{F}$), 264 ($\text{M}-\text{HF}$),
 162 ($\text{M}-\text{PhCOOH}$).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)

8,09-7,61-7,48 (m, 5H, Ph)

5,66 (dd, 1H, $^2J_{1-\text{F}}=54$, $J_{1-2}=3$ Hz, H-1)

5,06 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=9,5$ Hz, H-4)

4,15 (m, 1H, H-5)

3,75 (ddd, 1H, $J_{1-2}=3$, $J_{2-3}=9,5$, $J_{2-\text{F}}=26$ Hz, H-2)

3,67 (t, 1H, $J_{2-3}=J_{3-4}=9,5$ Hz, H-3)

3,52 (s, 3H, OCH_3)

3,0 (sl, 1H, OH)

1,24 (d, 1H, $J_{5-6}=7,5$ Hz, H-6).

RMN ^{13}C (CDCl_3)

165 (C=O) ; 127,8-133,4 (Ph) ;

106,9 (d, $^1J_{1-\text{F}}=224,5$ Hz, C-1)

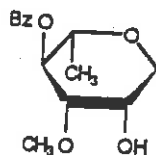
80,9 (C-3) ; 74,7 (C-4) ;

71,9 (d, $^2J=25,3$ Hz, C-2)

68,5 (d, $^3J=2,7$ Hz, C-5)

60,5 (O- CH_3) ; 17,2 (C-6).

(77) Anhydro-1,5 O-benzoyl-4
O-méthyl-3 L-rhamnitol



Ce composé a été obtenu en mélange avec son épimère (78) et les fluorures (64) et (76) par réduction de la cétone (75) selon la méthode M, en 16 h, avec un rendement de 22%.

Pf : 105°C.

Rf (hexane/AcEt 7/3) 0,10.

$[\alpha]_D = +49,6^\circ$ (c=2,2, CHCl₃).

SM : m/z 267 (MH⁺), 248 (M-H₂O).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

8,02-7,58-7,45 (m, 5H, Ph)

5,26 (t, 1H, J₃₋₄=J₄₋₅=9 Hz, H-4)

4,17 (sl, 1H, H-2)

4,07 (d, 1H, ²J_{gem}=12 Hz, H-1e)

3,57 (d, 1H, ²J_{gem}=12 Hz, H-1a)

3,48 (m, 1H, H-5)

3,45 (dl, 1H, J₃₋₄=9 Hz, H-3)

3,40 (s, 3H, OCH₃)

2,75 (sl, 1H, OH)

1,26 (d, 3H, J₅₋₆=6 Hz, H-6).

RMN ¹³C (CDCl₃)

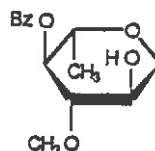
165,9 (C=O) ; 133,2-129,8-128,8 (Ph) ;

81,8 (C-3) ; 75,0 (C-2) ; 73,6 (C-4) ;

69,3 (C-1) ; 66,4 (C-5) ; 57,7 (O-CH₃) ;

17,8 (C-6).

(78) Anhydro-1,5 O-benzoyl-4 désoxy-6
O-méthyl-3 L-glucitol



Ce composé a été obtenu en mélange avec son épimère (77) et les fluorures (64) et (76) par réduction de la cétone (75) selon la méthode M, en 16 h, avec un rendement de 16%.

Pf : 142°C.

Rf (hexane/AcEt 7/3) 0,16.

$[\alpha]_D = +5^\circ$ (c=1, CHCl₃).

SM : m/z 267 (MH⁺), 248 (M-H₂O).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

8,1-7,5 (m, 5H, Ph)

4,97 (t, 1H, J₃₋₄=J₄₋₅=9 Hz, H-4)

4,03 (dd, 1H, ²J₁₋₁=11, J_{1e-2}=5,5 Hz, H-1e)

3,79 (m, 1H, J_{2-1e}=5,5, J_{2-1a}=10, J₂₋₃=9 Hz, H-2)

3,53 (m, 1H, J₄₋₅=9, J₆₋₅=7 Hz, H-5)

3,48 (s, 3H, OCH₃)

3,34 (t, 1H, J₃₋₄=J₂₋₃=9 Hz, H-3)

3,30 (t, 1H, J₁₋₁=11, J_{1a-2}=10 Hz, H-1a)

2,72 (sl, 1H, OH)

1,18 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6).

RMN ¹³C (CDCl₃)

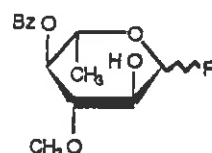
165,6 (C=O) ; 133,4-129,8-128,6 (Ph) ;

86,27 (C-3) ; -75,8-75,3 (C-4, C-2) ;

70,0 (C-5) ; 69,5 (C-1) ; 60,4 (O-CH₃) ;

17,8 (C-6).

(79) Fluorure de O-benzoyl-4 désoxy-6
O-méthyl-3 L-glucopyrannosyle



Ce composé a été obtenu par hydrogénolyse de l'éther benzylique (60) selon la méthode B dans l'acétate d'éthyle distillé. Après filtration du mélange sur célite et évaporation on obtient 99% du mélange cristallin des deux anomères dans un rapport $\alpha/\beta = 4/6$.

Pf : 126°C (décomposition).

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,11.

SM : m/z 284 (M^+), 265 ($M-H_2O$), 265 ($M-F$), 264 ($M-HF$),
 162 ($M-PhCOOH$).

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz)

. Anomère α (Cf (76))

. Anomère β

8,09-7,61(7,48 (m, 5H, Ph)

5,20 (dd, 1H, $^2J_{1-F}=53$, $^3J_{1-2}=7$ Hz, H-1)

5,08 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=9,5$ Hz, H-4)

3,75 (m, 2H, H-2, H-5)

3,53 (s, 3H, O- CH_3)

3,50 (dd, 1H, $J_{3-4}=9,5$, $J_{3-2}=11$ Hz, H-3)

3,3 (sl, 1H, OH)

1,31 (d, 3H, $J_{5-6}=7,5$ Hz, H-6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$)

. Anomère α (Cf (76))

. Anomère β

165,5 (C=O) ; 127,8-133,4 (Ph) ;

109,3 (d, $^1J_{3-F}=195,1$ Hz, C-1) ;

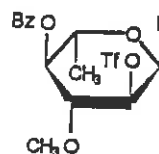
82,8 (d, $^3J_{3-F}=10,9$ Hz, C-3) ;

74,7 (C-4) ; 73,5 (d, $^2J=22,8$ Hz, C-2) ;

70,5 (d, $^3J_{5-F}=5,2$ Hz, C-5) ;

60,11 (OCH_3) ; 17,4 (C-6).

(80) Fluorure de benzoyl-4 désoxy-6
O-méthyl-3 O-trifluorométhane-
sulfonyl α -L-glucopyrannosyle



Ce composé a été obtenu avec son anomère β (81) à partir de l'alcool (79) (mélange anomérique) ou seul à partir de l'alcool (76) selon la méthode D. Après séparation par chromatographie sur colonne de silice on isole 70% du composé (80) sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,35.

$[\alpha]_D = -3,6^\circ$ (c=1, CHCl_3).

SM : m/z 416 (M^+), 397 (M-F), 347 (M- CF_3), 294 (M-PhCOOH),
 283 (M- SO_2CF_3), 277 (M-OTf).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)

8,09-7,57-7,49 (m, 5H, Ph)

5,77 (dd, 1H, $J_{1-\text{F}}=53$ Hz, $J_{1-2}=3$ Hz, H-1)

5,15 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=10$ Hz, H-4)

4,75 (ddd, 1H, $J_{2-\text{F}}=23$, $J_{2-3}=10$, $J_{2-1}=3$ Hz, H-2)

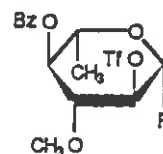
4,20 (qd, 1H, $J_{4-5}=10$, $J_{5-6}=6,5$ Hz, H-5)

3,92 (t, 1H, $J_{2-3}=J_{3-4}=10$ Hz, H-3)

3,50 (s, 3H, OCH_3)

1,40 (d, 3H, $J_{5-6}=6,5$ Hz, H-6).

(81) Fluorure de O-benzoyl-4 désoxy-6
O-méthyl-3 O-trifluorométhane-
sulfonyl-2 β-L-gluco-pyranosyle



Ce composé est obtenu avec son anomère α (80) à partir de l'alcool (79) selon la méthode D. Après séparation par chromatographie sur silice, on isole 70% du composé (81) blanc cristallin.

Pf : 110°C (décomposition).

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,19.

$[\alpha]_D = +40,6^\circ$ (c=0,6, CHCl₃).

SM : m/z 416 (M⁺), 401 (M-CH₃), 397 (M-F),
 385 (M-OCH₃), 294 (M-PhCOOH), 283 (M-SO₂CF₃),
 147 (M-SO₃CF₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz)

8,09-7,59-7,49 (m, 5H, Ph)

5,40 (dd, 1H, J_{1-F}=52, J₁₋₂=7 Hz, H-1)

5,18 (t, 1H, J₄₋₅=J₃₋₄=9 Hz, H-4)

4,75 (ddd, 1H, J_{2-F}=12, J₁₋₂=7, J₂₋₃=9 Hz, H-2)

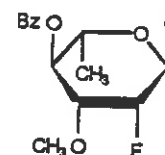
3,82 (qd, 1H, J₄₋₅=9, J₅₋₆=6,5 Hz, H-5)

3,71 (t, 1H, J₃₋₂=J₃₋₄=9 Hz, H-3)

3,50 (s, 3H, OCH₃)

1,37 (d, 3H, J₅₋₆=6,5 Hz, H-6).

(82) Fluorure de 0-benzoyl-4 désoxy-6
fluoro-2 0-méthyl-3 α -L-rhamnopyrannosyle



Ce composé a été obtenu soit par l'action du DAST sur l'alcool (76) selon la méthode K, avec un rendement de 80%, soit par substitution nucléophile S_N2 du triflate (80) par CsF selon la méthode N, en 2 h, avec un rendement de 70%. On obtient après purification par chromatographie une huile incolore.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,26.

$[\alpha]_D = +22,2^\circ$ (c=2,1, CHCl_3).

SM : m/z 286 (M^+), 267 (M-F), 165 (M-PhCOO).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)

8,07-7,60-7,47 (m, 5H, Ph)

5,76 (dl, 1H, $J_{1-F1}=49$ Hz, H-1)

5,39 (t, 1H, $J_{4-5}=J_{4-3}=10$ Hz, H-4)

4,97 (dl, 1H, $J_{2-F2}=48,5$ Hz, H-2)

4,12 (qd, 1H, $J_{4-5}=10$, $J_{5-6}=7$ Hz, H-5)

3,75 (dd, 1H, $J_{3-F2}=29$, $J_{3-4}=10$ Hz, H-3)

3,46 (s, 3H, O- CH_3)

1,30 (d; 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6).

RMN ^{13}C (CDCl_3)

165,5 (C=O) ; 133,5-129,9-128-7 (Ph) ;

105,1 (dd, 1C, $^1J_{1-F1}=219,0$, $^2J_{1-F2}=31,4$ Hz, C-1)

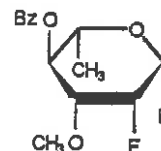
84,7 (dd, 1C, $^1J_{2-F2}=180,0$, $^2J_{2-F1}=41,6$ Hz, C-2)

77,0 (d, 1C, $^2J_{3-F2}=17$ Hz, C-3)

72,1 (C-4) ; 69,6 (C-5) ;

58,3 (O CH_3) ; 17,5 (C-6).

(83) Fluorure de O-benzoyl-4 désoxy-2
fluoro-2 O-méthyl-3 β-L-rhamnopyrannosyle



Ce composé a été obtenu soit par l'action du DAST sur l'alcool (79) en mélange avec son anomère (82) (méthode K), avec un rendement de 80%, soit par substitution nucléophile S_N2 du triflate (81) par CsF (méthode N), en 30 mn, avec un rendement de 75%. Après purification par chromatographie on l'obtient sous la forme de cristaux blancs.

Pf : 115°C.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,20.

$[\alpha]_D = +51,6^\circ$ (c=0,4, $CHCl_3$).

SM : m/z 286 (M^+), 267 (M-F), 266 (M-HF),
 164 (M-PhCOOH).

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz)

8,02-7,5 (m, 5H, Ph)

5,45 (dd1, 1H, $^2J_{1-F1}=49$, $^3J_{1-F2}=13$ Hz, H-1)

5,35 (td, 1H, $^3J_{3-4}=^3J_{4-5}=8$, $^4J_{4-F2}=2$ Hz, H-4)

5,01 (ddd1, 1H, $^2J_{2-F2}=49$, $^3J_{2-3}=3$, $^3J_{2-F1}=8$ Hz, H-2)

3,86 (qd, 1H, H-5)

3,65 (ddd1, 1H, $^3J_{3-F2}=23$, $^3J_{3-4}=8$, $^3J_{3-2}=3$ Hz, H-3)

3,47 (s, 3H, OCH_3)

1,44 (d, 3H, J=6,5 Hz, H-6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$)

165,5 (C=O) ; 133,5-129,9-128,7 (Ph) ;

104,8 (dd, 1C, $^1J_{1-F1}=219,0$, $^2J_{1-F2}=18,0$ Hz, C-1)

85,2 (dd, 1C, $^1J_{2-F2}=191,3$, $^2J_{2-F1}=19,4$ Hz, C-2)

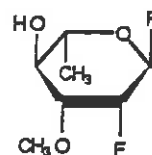
78,2 (dd, 1C, $^2J_{3-F2}=17,2$, $^3J_{3-F1}=6,0$ Hz, C-3)

72,2 (s1, C-4)

71,3 (d, 1C, $^3J_{5-F1}=4$ Hz, C-5)

58,3 (OCH_3) ; 18,0 (C-6).

(84) Fluorure de désoxy-2 fluoro-2
O-méthyl-3 α -L-rhamnopyranosyle



Ce composé est obtenu en traitant l'ester (82) selon la méthode F, avec un rendement de 90%, sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,18.

$[\alpha]_D = +12,3^\circ$ (c=1, CHCl_3).

SM : m/z 182 (M^+), 164 (M- H_2O), 163 (M-F).

IR : 3400-3600 (OH).

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz)

5,64 (dl, 1H, $^2J_{1-F1}=49$ Hz, H-1)

4,85 (dl, 1H, $^2J_{2-F1}=49$ Hz, H-2)

3,83 (qd, 1H, H-5)

3,65 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=9$ Hz, H-4)

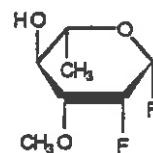
3,47 (s, 3H, OCH_3)

3,42 (ddd, 1H, $J_{3-F2}=25$, $J_{3-4}=9$, $J_{3-2}=2$ Hz, H-3)

2,41 (s, 1H, OH)

1,30 (d, 1H, $J_{5-6}=6$ Hz, H-6)

(85) Fluorure de désoxy-2 fluoro-2
0-méthyl-3 β-L-rhamnopyranosyle .



Ce composé est obtenu en traitant l'ester (83) selon la méthode F, avec un rendement de 90%, sous la forme de cristaux blancs.

Pf : 88°C (sublimation).

Rf (hexane/AcEt 1/1) 0,2.

$[\alpha]_D = +38,3^\circ$ (c=1,3, CHCl₃).

SM : m/z 182 (M⁺), 163 (M-F), 131 (M-F-CH₃OH).

IR : 3400-3600 (O-H).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

5,3 (dd, 1H, ²J_{1-F1}=48, ³J_{1-F2}=17 Hz, H-1)

5,00 (td, 1H, ²J_{2-F2}=52, ³J_{2-F1}=³J₂₋₃=2,5 Hz, H-2)

3,62 (t1, 1H, J₃₋₄=J₄₋₅=9,5 Hz, H-4)

3,53 (s, 3H, OCH₃)

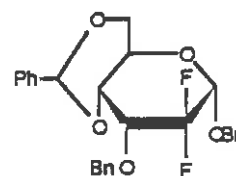
3,59 (qd, 1H, J₅₋₆=7, J₄₋₅=9,5 Hz, H-5)

3,18 (ddl, 1H, J_{3-F2}=28, J₃₋₄=9,5 Hz, H-3)

2,40 (s1, 1H, OH)

1,45 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6).

(86) O-Benzyl-3 O-benzylidène-4,6 désoxy-2 difluoro-2,2 β-D-arabinohexopyrannoside de benzyle



A une solution 50 milimolaires de O-benzyl-3 O-benzylidène-4,6 α-D-arabinohexulo-2 pyrannoside de benzyle dans le benzène anhydre, on ajoute 3 équivalents de DAST. La solution est portée à reflux pendant 75 mn. La réaction refroidie est ensuite extraite normalement. Après purification par chromatographie sur silice on isole le composé (86) avec un rendement de 45% sous la forme de cristaux blancs.

Pf : 91°C.

Rf (hexane/ACeT 9/1) 0,21.

$[\alpha]_D = -60^\circ$ (c=1,0, CHCl₃).

SM : m/z 468 (M⁺), 377 (M-φ-CH₂), 361 (M-PhCH₂-O), 271 (M-PhCH₂-PhCHO).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

7,50 (m, 15H, Ph)

5,53 (s, 1H, H-7)

4,96-4,71 (2d, 2H, ²J_{CH₂}=12 Hz, CH₂Ph)

4,88-4,81 (2d, 2H, ²J_{CH₂}=12 Hz, CH₂Ph)

4,54 (d, 1H, J_{1-Fa}=15 Hz, H-1)

4,36 (dd, 1H, ²J_{6-6'}=11, J₆₋₅=4 Hz, H-6-c)

3,89 (t, 1H, J_{6-6'}=J₆₋₅=10 Hz, H-6-a)

3,85 (t, 1H, J₅₋₄=J₃₋₄=10 Hz, H-4)

3,78 (ddd, 1H, J_{3-Fa}=18, J_{3-Fe}=5, J₃₋₄=10 Hz, H-3)

RMN ¹³C (CDCl₃)

126,2-137,1 (Ph)

116,34 (t, ¹J_{2-F}=258 Hz, C-2)

101,6 (C-7)

9,7 (dd, ¹J_{1-Fa}=28, ²J_{1-Fe}=20 Hz, C-1)

79,4 (d, ³J_{4-Fa}=9 Hz, C-4) ; 77,6 (m, C-3)

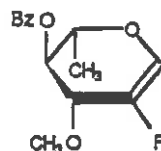
74,8-71,6 (2 x CH₂Ph) ; 68,5 (C-6) ; 66,8 (C-5).

RMN ¹⁹F (CDCl₃)

-54,33 (dd, 1F, ²J_{F-F}=248, J_{F-H3}=5 Hz, F-e)

-72,14 (ddd, 1F ²J_{F-F}=248, ³J_{F-1}=15, ³J_{F-3}=10 Hz, F-a)

(88) O-Benzoyl-4 fluoro-2 O-méthyl-3
L-rhamnal



A une solution 10 millimolaires de bromure (91) dans l'acé-
 tonitrile distillé on ajoute 20 équivalents de triéthylamine
 distillée. Le mélange est porté à reflux pendant 3 h sous atmos-
 phère inerte. Le mélange refroidi à température ambiante est
 ensuite neutralisé par une solution aqueuse HCl 0,1N puis
 extrait normalement. Après purification par chromatographie
 sur silice on récupère 78% du composé sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,39.

$[\alpha]_D = +14,4^\circ$ (c=3,4, CHCl₃).

SM : m/z 266 (M⁺), 235 (M-CH₃O), 161 (M-PhCO),
 129 (M-CH₃O-PhCOH).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

8,07-7,60-7,48 (m, 5H, Ph)

6,73 (d, 1H, J_{1-F}=6 Hz, H-1)

5,33 (dl, 1H, J₅₋₄=4 Hz, H-4)

4,34 (sl, 1H, H-5)

4,08 (sl, 1H, H-3)

3,55 (s, 3H, OCH₃)

1,40 (d, 3H, J₅₋₆=6 Hz, H-6).

RMN ¹³C (CDCl₃)

165,5 (C=O)

145,4 (d, ¹J_{2-F}=240 Hz, C-2)

133,5-129,9-128,6 (Ph)

130,8 (d, ²J_{1-F}=40,2 Hz)

73,9 (d, ²J_{3-F}=21,7 Hz)

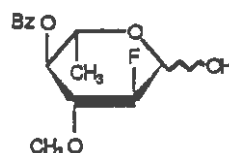
72,5 (C-4)

71,6 (d, ³J_{5-F}=9 Hz, C-5)

57,6 (O-CH₃)

15,6 (C-6).

(89) O-Benzoyl-4 didésoxy-2,6 fluoro-2
O-méthyl-3 L-glucopyrannose



Ce composé a été obtenu par hydrogénolyse du composé (50) selon la méthode B avec un rendement de 99% en mélange anomérique non résolu par chromatographie ($\alpha/\beta = 45/55$) (RMN ^1H) sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,20.

SM : m/z 284 (M^+), 267 ($\text{M}-\text{OH}$), 266 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)

• Anomère α

8,06-7,66-7,50 (m, 5H, Ph)
 5,42 (d, 1H, $J_{1-2}=4$ Hz, H-1)
 5,04 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=9$ Hz)
 4,53 (ddd, 1H, $J_{2-\text{F}}=50$, $J_{2-1}=6$, $J_{2-3}=9$ Hz, H-2)
 4,26 (m, 1H, H-5)
 3,95 (td, 1H, $J_{3-\text{F}}=22$, $J_{3-4}=J_{3-2}=9$ Hz, H-3)
 3,50 (s, 3H, OCH_3)
 1,27 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6) ;

• Anomère β

8,06-7,66-7,50 (m, 5H, Ph)
 4,96 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=10$ Hz, H-4)
 4,89 (t, 1H, $J_{1-2}=8$, $J_{1-\text{F}}=3,5$ Hz, H-1)
 4,34 (td, 1H, $J_{2-\text{F}}=51$, $J_{2-1}=J_{2-3}=8$ Hz, H-2)
 3,80 (m, 2H, H-3, H-5)
 3,50 (s, 3H, OCH_3)
 1,20 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6).

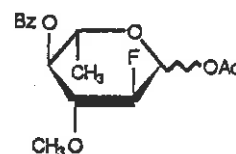
RMN ^{13}C (CDCl_3)

• Anomère α

165,4 (C=O) ; 133,1-129,4-128,2 (Ph)
 94,2 (d, $^2J_{1-\text{F}}=23$ Hz, C-1)
 93,3 (d, $^1J_{2-\text{F}}=196,5$ Hz, C-2)
 81,9 (d, $^2J_{3-\text{F}}=16,7$ Hz, C-3)
 74,6 (d, $^3J_{4-\text{F}}=6,8$ Hz, C-4)
 70,0 (C-5) ; 59,9 (O- CH_3) ; 17,0 (C-6) ;

. Anomère β

165,4 (C=O) ; 133,1(129,2-128,2 (Ph)

90,6 (d, $^1J_{2-F}=190,3$ Hz, C-2)89,8 (d, $^2J_{1-F}=21$ Hz, C-1)78,7 (d, $^2J_{3-F}=17,3$ Hz, C-3)74,9 (d, $^3J_{4-F}=7,6$ Hz, C-4)64,9 (C-5) ; 59,8 (O-CH₃) ; 16,9 (C-6).(90) Acétate de O-benzoyl-4 didésoxy-2,6
fluoro-2 O-méthyl-3 L-glucopyrannosyle

A une solution 0,1 molaire de composé (89) dans la pyridine anhydre à 0°C on ajoute 20 équivalents d'anhydride acétique distillé et 0,01 équivalent de DMAP puis on laisse la température remonter à 25°C. Après 3 h de réaction, le contrôle par CCM indique la fin de la réaction qui est alors extraite normalement pour fournir 99% du composé (90) sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 7/3) 0,48.

SM : m/z 326 (M⁺), 267 (M-OAc).RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz). Anomère α

8,10-7,6-7,5 (m, 5H, Ph)

6,38 (d, 1H, $J_{1-2}=4$ Hz, H-1)5,02 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=9$ Hz, H-4)4,79 (ddd, 1H, $J_{2-F}=49$, $J_{2-3}=9$, $J_{2-1}=4$ Hz, H-2)

4,03 (m, 1H, H-5)

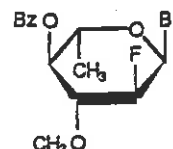
3,87 (t, d, 1H, $J_{3-4}=J_{3-2}=9$, $J_{3-F}=21$ Hz, H-3)3,50 (s, 3H, OCH₃)2,19 (s, 3H, OCH₃)1,25 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6) ;. Anomère β

8,1-7,6-7,5 (m, 5H, Ph)

5,78 (dd, 1H, $J_{1-2}=8$, $J_{1-F}=3,5$ Hz, H-1)5,01 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=9$ Hz, H-4)4,48 (td, 1H, $^2J_{2-F}=51$, $J_{2-1}=8$, $J_{2-3}=9$ Hz, H-2)

3,73 (m, 2H, H-3, H-5)
 3,50 (s, 3H, OCH₃)
 2,23 (s, 3H, CH₃COO)
 1,20 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6).

(91) Bromure de O-benzoyl-4 didésoxy-2,6
 fluoro-2 O-méthyl-3 α-L-glucopyrannosyle



A une solution 0,05 molaire d'acétate (90) dans l'acide acétique distillé on ajoute à 0°C 10 équivalents de HBr (solution à 30% dans l'acide acétique). Après 2 h d'agitation à température ambiante sous atmosphère inerte, la réaction est extraite normalement. Après purification du composé par chromatographie sur silice on obtient 80% du composé sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,32.

$[\alpha]_D = -155^\circ$ (c=1,5, CHCl₃).

SM : m/z 362-364 (M⁺), 283 (M-Br), 224-226 (M-PhCO-MeOH).

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz)

8,0-7,5 (m, 5H, Ph)

6,5 (d, 1H, J₁₋₂=4 Hz, H-1)

5,04 (t, 1H, J₃₋₄=J₄₋₅=9 Hz, H-4)

4,50 (ddd, 1H, J_{2-F}=50, J₂₋₁=J₂₋₃=9 Hz, H-4)

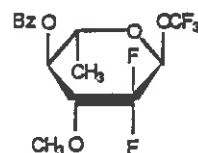
4,12 (m, 1H, H-5)

3,92 (td, J_{3-F}=30, J₃₋₄=J₂₋₃=9 Hz, H-3)

3,50 (s, 3H, OCH₃)

1,27 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6).

(92) O-Benzoyl-4 désoxy-2 difluoro-2,2
O-méthyl-3 α -L-rhamnopyrannoside de
trifluorométhyle



Dans un ballon tricol de 250 ml contenant une solution de 280 mg de glycal (88) dans 30 ml de CFCl_3 refroidi à -60°C et agitée on fait buller de l'argon afin de dégazer la solution. On fait ensuite buller lentement une dilution 50 mmol./bar de CF_3OF dans l'argon en contrôlant l'évolution de la réaction par CCM. Lorsque la réaction est complète (environ 1,5 équivalent de CF_3OF) on extrait normalement pour obtenir 280 mg de mélange brut qui sera séparé par flash-chromatographie pour fournir 62 mg (16%) du composé (92) sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,38.

$[\alpha]_D = -25,5^\circ$ ($c=0,64$, CHCl_3).

SM : m/z 370 (M^+), 351 (M-F), 305 (M- CF_3), 285 (M- OCF_3),
 264 (M^+ -PhCOH), 248 (M^+ -PhCOOH).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)

8,08-7,61-7,48 (m, 5H, Ph)

5,50 (d, 1H, $J_{1-\text{F}2a}=5$ Hz, H-1)

5,21 (t1, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=10$ Hz, H-4)

4,20 (m, 1H, H-5)

3,82 (ddd, 1H, $J_{3-4}=9$, $J_{3-\text{Fa}}=20$, $J_{3-\text{Fe}}=5$ Hz, H-3)

3,58 (s, 3H, OCH_3)

1,30 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6)

RMN ^{13}C (CDCl_3)

165,1 (C=O) ; 133,7-129,9-129,3-128,7 (Ph)

121,0 (d, 1C, $J_{\text{C}-\text{F}}=260$ Hz, CF_3)

115,75 (dd, 1C, $J_{2-\text{F}}=245,9$, $J_{2-\text{F}'}=259,5$ Hz, C-2)

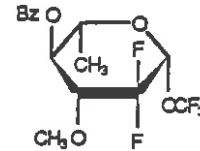
94,2 (dd, 1C, $J_{1-\text{F}}=30,8$, $J_{1-\text{F}'}=39,5$ Hz, C-1)

78,0 (t, 1C, $J_{3-\text{F}}=J_{3-\text{F}'}=18,8$ Hz, C-3)

73,1 (d, 1C, $J_{4-\text{F}}=7,8$ Hz, C-4)

69,1 (C-5) ; 61,7 (OCH_3) ; 17,1 (C-6)

(93) O-Benzoyl-4 désoxy-2 difluoro-2,2
O-méthyl-3 α -L-rhamnopyrannoside de
trifluorométhyle



Ce composé a été obtenu au cours de la synthèse du dérivé
 (92) avec 4% de rendement sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,15.

$[\alpha]_D = +27,7^\circ$ (c=1,2, CHCl_3).

SM : m/z 370 (M^+), 351 (M-F), 301 (M- CF_3),
 285 (M- OCF_3), 265 (M-PhCOH), 248 (M-PhCOOH).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)

8,04-7,63-7,48 (m, 5H, Ph)

5,19 (d, 1H, $J_{1-\text{Fa}}=16$ Hz, H-1)

5,17 (t1, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=9$ Hz, H-4)

3,83 (m, 1H, H-5)

3,72 (ddd, 1H, $J_{3-\text{Fa}}=22$, $J_{3-4}=9$, $J_{3-\text{Fe}}=5$ Hz, H-3)

3,57 (s, 3H, O- CH_3)

1,46 (d, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6).

RMN ^{13}C (CDCl_3)

165,0 (C=O) ; 133,8-129,9-128,7 (Ph)

126,7 (d, $J_{\text{C-F}}=250$ MHz, CF_3)

115,0 (t, 1C, $J_{2-\text{Fa}}=J_{2-\text{Fe}}=255$ Hz, C-2)

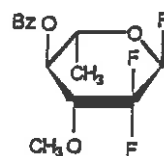
93,2 (t, 1c, $J_{1-\text{Fa}}=J_{1-\text{Fe}}=25$ Hz, C-1)

80,6 (t, 1C, $J_{3-\text{Fa}}=J_{3-\text{Fe}}=19$ Hz, C-3)

73,1 (d, 1C, $J_{4-\text{F}}=8$ Hz, C-4)

72,4 (C-5) ; 61,7 (O- CH_3) ; 17,7 (C-6).

(94) Fluorure de 0-benzoyl-4 désoxy-2
difluoro-2,2 O-méthyl-3
 α -L-rhamnopyrannosyle



Ce composé a été obtenu de deux manières différentes :

1) Addition de CF_3OF sur le glycal fluoré (88)

Au cours de la synthèse de (92) on récupère le dérivé (94) avec un rendement de 42% après la flash-chromatographie.

2) Addition de XeF_2 sur le glycal fluoré (88)

A une solution agitée de 12 mg de glycal fluoré (88) dans 1 ml de CH_2Cl_2 distillé on ajoute 14 mg (1,15 équivalent) de XeF_2 (pesé à l'abri de l'humidité sous hotte ventilée). On ajoute alors lentement à 0°C un équivalent de $\text{BF}_3\text{O}(\text{Et})_2$ en solution molaire dans le toluène (45 μl) puis on continue l'agitation pendant $\frac{1}{2}$ h à température ambiante en contrôlant par CCM. A l'issue de la réaction on extrait normalement. La purification par chromatographie sur silice fournit 8 mg (58%) sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,35.

$[\alpha]_D = -0,2^\circ$; $[\alpha]_{365} = +23,6^\circ$ ($c=0,53$, CHCl_3).

SM : m/z 304 (M^+), 285 (M-F), 198 (M^+ -PhCHO),
 182 (M-PhCOOH).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)

8,05-7,6-7,5 (m, 5H, Ph)

5,50 (dd, 1H, $J_{1-\text{F}}=51$, $J_{1-\text{F}_6}=3$ Hz, H-1)

5,25 (t1, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=10$ Hz, H-4)

4,20 (m, 1H, H-5)

3,90 (m, 1H, H-3)

3,58 (s, 3H, OCH_3)

1,30 (d, 3H, $J_{5-6}=6$ Hz, H-6).

RMN ^{13}C (CDCl_3)

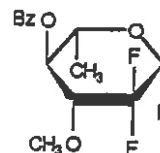
166,1 (C=O) ; 133,7-129,9-128,7 (Ph)

115,7 (ddd, 1C, $J_{2-\text{F}_2}=247$, $J_{2-\text{F}'_2}=265$, $J_{2-\text{F}^*}=36$ Hz, C-2)

103,6 (ddd, 1C, $J_{1-\text{F}_1}=228$, $J_{1-\text{F}_2}=40$, $J_{1-\text{F}'_2}=32$ Hz, C-1)

78,1 (t, 1C, $J_{3-F2}=J_{3-F1}=19$ Hz, C-3)
 73,2 (d, $J_{4-F2}=9$ Hz, C-4)
 69,1 (d, $J_{5-F1}=3$ Hz, C-5)
 61,7 (O-CH₃) ; 17,1 (C-6).

(95) Fluorure de O-benzoyl-4 désoxy-2 difluoro-2,2 O-méthyl-3 β-L-rhamno-pyranosyle



Ce composé a été obtenu de deux manières :

1) Addition de CF₃OF sur le glycal fluoré (88)

Au cours de la synthèse du dérivé (92) on récupère le dérivé (95) avec un rendement de 9,5% après la flash-chromatographie.

2) Addition de XeF₂ sur le glycal fluoré (88)

A l'issue de la synthèse du dérivé (94) par addition de XeF₂ sur le glycal fluoré (88) on récupère après chromatographie sur silice 4 mg (30%) du composé (95) sous la forme de cristaux.

Pf : 81°C.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,17.

$[\alpha]_D = +23^\circ$ (c=0,9, CHCl₃).

SM : m/z 304 (M⁺), 285 (M-F), 198 (M-PhCHO), 182 (M-Ph-COOH).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

8,06-7,6-7,5 (m, 5H, Ph)

5,43 (dd, 1H, $J_{1-F1}=50$, $J_{1-F2a}=8$ Hz, H-1)

5,26 (t1, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=9$ Hz, H-4)

3,98 (m, 1H, H-5)

3,72 (m, 1H, H-3)

3,60 (s, 3H, OCH₃)

1,44 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6).

RMN ¹³C

165,2 (C=O) ; 133,7-129,9-128,7 (Ph)

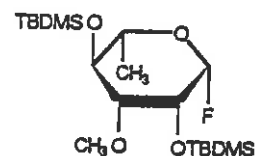
104 (td, $J_{1-F1}=226$, $J_{1-F2}=26$ Hz, C-1)

79,7 (t, $J_{3-F2}=20$ Hz, C-3) ; 72,6 (d, $J_{4-F2}=5$ Hz, C-4)

71,5 (d, $J_{5-F1}=3$ Hz, C-5) ; 61,4 (O-CH₃) ; 18,3 (C-6).

CHAPITRE III

(96) Fluorure de di-O-ter-butyldiméthyl-
silyl-2,4 O-méthyl-3 β-L-rhamnopyranosyle



Ce composé a été obtenu à partir du dérivé (102) selon la méthode H de fluoration des alcools anomériques, avec un rendement de 90% sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 19/1) 0,8.

$[\alpha]_D = +6^\circ$; $[\alpha]_D = +33,6^\circ$ ($c=0,50$, CHCl_3).

SM : m/z 408 (M^+), 398 ($\text{M}-\text{F}$).

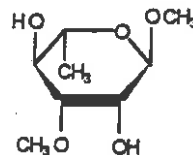
RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)

5,36 (dd, 1H, $J_{1-\text{F}}=51$, $J_{1-2}=2$ Hz, H-1)
 4,09 (sl, 1H, H-2)
 3,72 (m, 1H, H-5)
 3,59 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=9$ Hz, H-4)
 3,31 (s, 3H, OCH_3)
 3,17 (td, 1H, $J_{3-4}=9$, $J_{3-2}=J_{3-\text{F}}=2$ Hz, H-3)
 1,27 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6)
 1,26-0,88 (2d, 2 x 9H, 2 x ter-BuSi)
 0,10-0,07 (2s, 2 x 6H, 2 x Me_2Si).

RMN ^{13}C (CDCl_3)

108,6 (d, $J_{1-\text{F}}=206$ Hz, C-1)
 81,3 (C-3) ; 72,6-72,4 (C-4, C-5)
 67,5 (d, $J_{2-\text{F}}=27,2$ Hz, C-2)
 57,3 (OCH_3) ; 26,1-25,8 (s, 6C, t-BuSi)
 18,5 (C-6) ; 18,37(18,22 (ter-CSi)
 -3,9-4,6-4,9 (4c, 2 x Me_2Si).

(97) O-Méthyl-3 α -L-rhamnopyrannoside de méthyle



Ce composé a été obtenu avec un rendement de 34% par débenzoylation du dérivé (64) selon la méthode F en 1 h, sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 1/1) 0,2.

$[\alpha]_D = -59,8^\circ$ (c=0,56, CHCl_3) (Litt. (133) -61°).

SM : m/z 192 (M^+), 161 (M-O CH_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz)

4,74 (s, 1H, H-1)

4,07 (sl, 1H, H-2)

3,66 (td, 1H, $J_{5-6}=7$, $J_{4-5}=9,5$ Hz, H-5)

3,51 (t, 1H, $J_{5-4}=J_{3-4}=9,5$ Hz, H-4)

3,47 (s, 3H, O CH_3 anom.)

3,40 (dl, 1H, $J_{3-4}=9,5$ Hz, H-3)

3,38 (s, 3H, O CH_3)

2,37 (sl, 2H, OH)

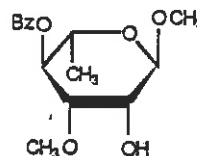
1,34 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6).

RMN ^{13}C (CDCl_3)

100,5 (C-1) ; 81,5 (C-3) ; 72,3 (C-4) ;

67,6-66,9 (C-2, C-5) ; 57,1-55,0 (2 x O CH_3) ; 17,7 (C-6).

(98) O-Benzoyl-4 O-méthyl-3 α -L-rhamnopyrannoside de méthyle



Ce composé a été obtenu avec un rendement de 45% avec le dérivé (97) par débenzoylation du fluorure (64). On l'obtient sous la forme de cristaux blancs.

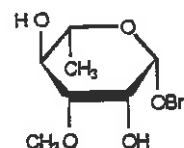
Pf : 121°C .

Rf (hexane/AcEt 7/3) 0,22.

$[\alpha]_D = -42,9^\circ$ (c=1,7, CHCl_3).

SM : m/z 296 (M^+), 265 (M-O CH_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz)
 8,07-7,56 (m, 5H, Ph)
 5,25 (t, 1H, $J_{4-5}=J_{3-4}=9$ Hz, H-4)
 4,78 (sl, 1H, H-1)
 4,12 (sl, 1H, H-2)
 3,91 (m, 1H, H-5)
 3,65 (dd, 1H, $J_{3-4}=9$, $J_{3-2}=3$ Hz, H-3)
 3,42-3,37 (2s, 2 x 3H, 2 x OCH_3)
 1,27 (d, 3H, $J_{5-6}=6,5$ Hz, H-6).



(99) 0-méthyl-3 β -L-rhamnopyranoside de benzyle

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90% par débenzoylation du dérivé (44) selon la méthode F, sous la forme de cristaux blancs.

Pf : 108,5°C.

Rf (hexane/AcEt 3/7) 0,17.

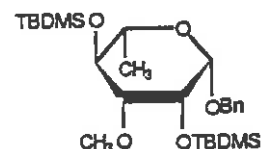
$[\alpha]_D = +130^\circ$ (c=1,5).

SM : m/z 268 (M^+), 250 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)
 7,32 (s, 5H, Ph)
 4,95-4,63 (2d, 2H, $^2J_{\text{CH}_2} = 11$ Hz, CH_2Ph)
 4,47 (s, 1H, H-1)
 4,14 (d, 1H, $J_{2-3}=3$ Hz, H-2)
 3,60 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=9$ Hz, H-4)
 3,40 (s, 3H, OCH_3)
 3,28 (m, 1H, H-5)
 3,03 (dd, 1H, $J_{3-4}=9$, $J_{2-3}=3$ Hz, H-3)
 2,38 (sl, 2H, OH)
 1,37 (d, 3H, $J_{5-6}=6$ Hz, H-6).

RMN ^{13}C (CDCl_3)
 136,9-128,4-127,9 (Ph) ; 98 (C-1) ; 83,3 (C-3) ;
 71,9 (C-4) ; 71,2-70,3 (C-5, CH_2Ph) ; 66,9 (C-2) ;
 56,4 (OCH_3) ; 17,6 (C-6).

(100) di-O-ter-Butyldiméthylsilyl-2,4
O-méthyl-3 β-L-rhamnopyrannoside de benzyle



Ce composé a été obtenu avec 75% de rendement, en 5 h, à partir du diol (99) selon la méthode de silylation G-2, sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,6.

$[\alpha]_D = +88^\circ$ (c=0,6, CHCl_3).

SM : m/z 496 (M^+).

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz)

7,32 (s, 5H, Ph)

4,87-4,55 (2d, 2H, $^2J_{\text{CH}_2} = 11$ Hz, CH_2Ph)

4,30 (s, 1H, H-1)

4,06 (d, 1H? $J_{2-3} = 3$ Hz, H-2)

3,75 (t; 1H, $J_{3-4} = J_{5-4} = 9$ Hz, H-4)

3,27 (s, 3H, OCH_3)

3,25 (m, 1H, H-5)

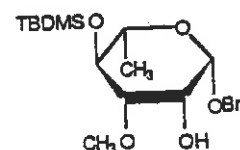
2,82 (dd, 1H, $J_{3-4} = 9$, $J_{3-2} = 3$ Hz, H-3)

1,35 (d, 1H, $J_{5-6} = 6$ Hz, H-6)

0,93-0,87 (2s, 2 x 9H, t-BuSi)

0,10-0,06 (2s, 2 x 6H, Me_2Si).

(101) O-ter-Butyldiméthylsilyl-4
O-méthyl-3 β-L-rhamnopyrannoside de benzyle



Ce composé a été obtenu avec 65% de rendement, en 16 h, à partir du diol (99) selon la méthode de silylation G-1, sous la forme d'une huile.

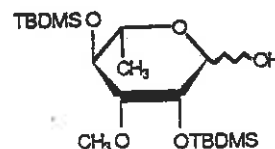
Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,1.

$[\alpha]_D = +90,7^\circ$ (c=1,2, CHCl_3).

SM : m/z 382 (M^+), 364 ($\text{M}(\text{H}_2\text{O})$).

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz)
 7,37 (s, 5H, Ph)
 4,94-4,66 (2d, 2H, $^2J_{\text{CH}_2} = 12$ Hz, CH_2^{Ph})
 4,44 (s, 1H, H-1)
 4,14 (d, 1H, $J_{2-3} = 3$ Hz, H-2)
 3,53 (t, 1H, $J_{3-4} = J_{4-5} = 9$ Hz, H-4)
 3,37 (s, 3H, OCH_3)
 3,25 (td, 1H, $J_{5-4} = 9$, $J_{5-6} = 6$ Hz, H-5)
 3,00 (dd, 1H, $J_{3-4} = 9$, $J_{3-2} = 3$ Hz, H-3)
 1,34 (d, 1H, $J_{5-6} = 6$ Hz, H-6)
 0,87 (s, 9H, t-BuSi-)
 0,94 (s, 6H, $\text{Me}_2\text{Si-}$).

(102) di-O-ter-Butyldiméthylsilyl-2,4
O-méthyl-3 L-rhamnopyrannose

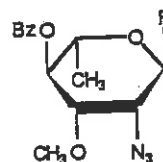


Ce composé a été obtenu avec un rendement de 99% par hydrogénéolyse du dérivé (100) selon la méthode B, sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 19/1) 0,17.

SM : m/z 406 (M^+), 389 (M-OH), 388 ($\text{M-H}_2\text{O}$).

(103) Fluorure d'azido-2 O-benzoyl-4 désoxy-2
O-méthyl-3 α -L-rhamnopyrannosyle



A une solution 0,4 molaire de dérivé (80) dans le DMF anhydre on ajoute 1,5 équivalent de NaN_3 . Le mélange agité est porté à 80°C pendant 2 h sous atmosphère inerte. La réaction est contrôlée par CCM puis extraite normalement. Après purification par chromatographie sur silice on obtient le composé (103) avec un rendement de 80% sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,50.

$[\alpha]_D = -17,6^\circ$ ($c=3,6$, CHCl_3).

IR : 2080 (N_3).

SM : m/z 310 (MH^+), 309 (M^+), 266 ($\text{M}^+ - \text{N}_3\text{H}$), 247 ($\text{M}^+ - \text{F} - \text{HN}_3$).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)

8,05-7,30 (m, 5H, Ph)

5,55 (dd, 1H, $J_{1-\text{F}}=50$, $J_{1-2}=2$ Hz, H-1)

5,3 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=9$ Hz, H-4)

4,17 (ddd, 1H, $J_{3-2}=J_{2-1}=2$, $H_{2-\text{F}}=1,5$ Hz, H-2)

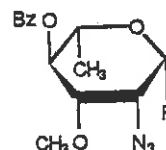
4,00 (td, 1H, $J_{5-6}=6$, $J_{4-5}=9$ Hz, H-5)

3,87 (ddd, 1H; $J_{3-4}=9$, $J_{2-3}=4$, $^4J_{3-\text{F}}=1$ Hz, H-3)

3,42 (s, 3H, OCH_3)

1,26 (d, 3H, $J_{5-6}=6$ Hz, H-6).

(104) Fluorure d'azido-2 O-benzoyl-4 désoxy-2
O-méthyl-3 β -L-rhamnopyrannosyle



Ce composé a été obtenu de la même manière que (103) à partir du dérivé (81) en 20 mn, avec un rendement de 85%, sous la forme de cristaux blancs.

Pf : 125°C .

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,40.

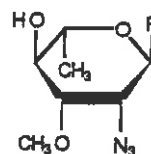
$[\alpha]_D = +112,8^\circ$ ($c=1,0$, CHCl_3).

IR : 2100 (N_3).

SM : m/z 309 (M^+), 278 ($\text{M} - \text{OCH}_3$), 279 ($\text{M} - \text{CH}_3\text{OH}$),
 202 ($\text{M} - \text{PhCHO}$), 187 ($\text{M} - \text{PhCOOH}$).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)
 8,02-7,61-7,46 (m, 5H, Ph)
 5,55 (dd, 1H, $J_{1-F}=51$, $J_{1-2}=2$ Hz, H-1)
 5,31 (t, 1H, $J_{4-5}=J_{3-4}=9$ Hz, H-4)
 4,00 (ddd, 1H, $J_{2-F}=11$, $J_{3-2}=4$, $J_{2-1}=2$ Hz, H-2)
 3,85 (t1, 1H, $J_{6-5}=7$, $J_{4-5}=9$ Hz, H-5)
 3,69 (dd, 1H, $J_{3-4}=9$, $J_{3-2}=4$ Hz, H-3)
 3,50 (s, 3H, OCH_3)
 1,44 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6).

(105) Fluorure d'azido-2 désoxy-2
0-méthyl-3 α -L-rhamnopyrannosyle



Ce composé a été obtenu par débenzoylation du dérivé (103) selon la méthode F en 3 h $\frac{1}{2}$, avec un rendement de 80% après purification par chromatographie sur silice, sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,20.

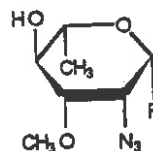
$[\alpha]_D = +8,7^\circ$; $[\alpha]_{365} = +32,6^\circ$ ($c=1,0$, CHCl_3).

IR : 2100 (N_3), 3570-3400 (OH).

SM : m/z 205 ($\text{M}^{+\cdot}$), 186 (M-F).

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz)
 5,53 (dd, 1H, $J_{F-1}=49$, $J_{1-2}=2$ Hz, H-1)
 4,22 (s1, 1H, H-2)
 3,86 (td, 1H, $J_{5-6}=6$, $J_{5-4}=9$ Hz, H-5)
 3,63 (m, 2H, H-3, H-4)
 3,55 (s, 3H, OCH_3)
 2,55 (s1, 1H, OH)
 1,36 (d, 3H, $J_{5-6}=6$ Hz, H-6).

(106) Fluorure d'azido-2 désoxy-2
O-méthyl-3 β-L-rhamnopyrannosyle



Ce composé a été obtenu par débenzoylation du dérivé (104) selon la méthode F, en 3 h, avec un rendement de 90%, sous la forme de cristaux incolores.

Pf : 56°C.

Rf (hexane/AcEt 6/4) 0,17.

$[\alpha]_D = +76,5^\circ$ (c=0,8, CHCl₃).

IR : 3570-3400 (OH), 2100 (N₃).

SM : m/z 205 (M⁺), 186 (M-F).

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz)

5,38 (dd, 1H, $J_{F-1}=49$, $J_{1-2}=1,5$ Hz, H-1)

4,25 (sl, 1H, H-2)

3,52 (s, 3H, OCH₃)

3,47 (m, 3H, H-3, H-4, H-5)

2,36 (sl, 1H, OH)

1,33 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6).

RMN ¹³C (CDCl₃)

105,8 (d, $^1J_{1-F}=213,6$ Hz, C-1)

81,8 (d, $^3J_{3-F}=7,7$ Hz, C-3)

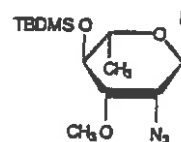
72,4 (d, $^3H_{5-F}=4,9$ Hz, C-5)

70,7 (C-4)

59,2 (d, $^2J_{2-F}=17,2$ Hz, C-2)

57,3 (OCH₃) ; 17,4 (C-6).

(107) Fluorure d'azido-2 O-ter-butyldiméthylsilyl-4 désoxy-2 O-méthyl-3 α -L-rhamnopyrannosyle



Ce composé a été obtenu par silylation du dérivé (105) selon la méthode G-2, en 1 h, avec 90% de rendement, sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,6.

$[\alpha]_D = +8^\circ$ (c=1,1, CHCl₃).

IR : 2100 (N₃).

SM : m/z 319 (M⁺), 300 (M-F).

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz)

5,52 (d, 1H, J₁₋₂=50 Hz, H-1)

4,17 (sl, 1H, H-2)

3,55 (m, 3H, H-3, H-4, H-5)

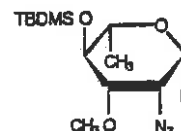
3,46 (s, 3H, OCH₃)

1,31 (d, 3H, J₅₋₆=6 Hz, H-6)

0,82 (s, 9H, t-BuSi)

0,007 (s, 6H, CH₃Si).

(108) Fluorure d'azido-2 O-ter-butyldiméthylsilyl-4 désoxy-2 O-méthyl-3 β -L-rhamnopyrannosyle



Ce composé a été obtenu par silylation du dérivé (106) selon la méthode G-2, en 1 h, avec 85% de rendement, sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 19/1) 0,30.

$[\alpha]_D = +53,2^\circ$ (c=0,85, CHCl₃).

IR : 2100 (N₃).

SM : m/z 319 (M⁺), 300 (M-F).

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz)

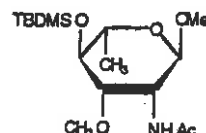
5,32 (d, 1H, J_{1-F}=50 Hz, H-1)

4,15 (sl, 1H, H-2)

3,48 (t, 1H, J₃₋₄=J₄₋₅=9 Hz, H-4)

3,42 (s, 3H, OCH₃)
 3,27 (m, 2H, H-5, H-3)
 1,40 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6)
 0,95 (s, 9H, t-BuSi)
 0,07 (s, 6H, SiCH₃)

(109) Acétamido-2 O-ter-butyldiméthyl-
silyl-4 désoxy-2 O-méthyl-3
α-L-rhamnopyrannosyle de méthyle



Ce composé a été obtenu à partir des fluorures (107) et (108) par la méthode suivante.

A une solution 0,2 molaire de fluorure (107) (resp. (108)) dans l'acétate d'éthyle distillé, on ajoute 0,01 équivalent de palladium (Pd/C 10%). Le mélange obtenu est vigoureusement agité pendant 12 h sous atmosphère d'hydrogène, puis filtré et évaporé à sec. L'amine obtenue (Rf hexane/acétate d'éthyle 6/4, 0,17 (resp. 0,22)) est dissoute aussitôt dans le méthanol. A la solution 0,1 molaire obtenue on ajoute 1,5 équivalent d'anhydride acétique distillée. Après 3 h de réaction, le contrôle CCM indique la disparition de l'amine et la formation de deux produits. Après extraction normale et séparation par chromatographie sur silice on sépare le dérivé (110) avec un rendement de 42% et le composé (109) avec 50% de rendement sous la forme de cristaux blancs.

Pf : 106,5°C.

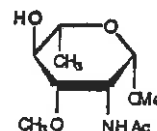
Rf (hexane/AcEt 7/3) 0,2.

[α]_D = -10,6° (c=2,3, CHCl₃).

SM : m/z 347 (M⁺), 316 (M-OMe), 304 (M-CH₃CO).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)
 5,53 (dl, 1H, $J_{\text{NH}-2}=7$ Hz, N-H)
 4,63 (sl, 1H, H-1)
 4,46 (tl, 1H, $J_{2-3}=6$, $J_{2-\text{NH}}=7$ Hz, H-2)
 3,61 (m, 1H, H-5)
 3,41 (dd, 1H, $J_{2-3}=6$, $J_{3-4}=9$ Hz, H-3)
 3,32-3,25 (2s, 2 x 3H, 2 x OCH_3)
 3,15 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=9$ Hz, H-4)
 2,03 (s, 3H, COCH_3)
 1,28 (d, 3H, $J_{5-6}=6$ Hz, H-6)
 0,88 (s, 9H, t-BuSi)
 0,07 (2s, 6H, CH_3Si).

(110) Acétamido-2 désoxy-2 O-méthyl-3
 α -L-rhamnopyrannosyle de méthyle



Ce composé a été obtenu avec un rendement de 42% lors de la formation du dérivé (109), sous la forme de cristaux blancs.

Pf : 140,5°C.

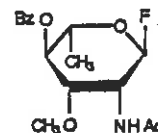
Rf (hexane/AcEt 1/9) 0,15.

$[\alpha]_D = -1,6^\circ$ (c=1,5, CHCl_3).

SM : m/z 233 (M^+).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)
 5,65 (dl, 1H, $J_{\text{NH}-2}=8$ Hz, NH)
 4,67 (s, 1H, H-1)
 4,54 (dd, 1H, $J_{2-3}=4,5$, $J_{2-\text{NH}}=8$ Hz, H-2)
 3,69 (qd, 1H, $J_{5-6}=7$, $J_{4-5}=10$ Hz, H-5)
 3,55 (dd, 1H, $J_{3-4}=10$, $J_{2-3}=4,5$ Hz, H-3)
 3,39-3,36 (2s, 2 x 3H, 2 x OCH_3)
 3,24 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=10$ Hz, H-4)
 2,59 (sl, 1H, OH)
 2,04 (s, 3H, COCH_3)
 1,33 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6).

(111) Fluorure d'acétamido-2 O-benzoyl-4
désoxy-2 O-méthyl-3 α -L-rhamnopyrannosyle



A une solution 0,2 molaire de fluorure (103) dans le méthanol on ajoute 0,01 équivalent de palladium (Pd/c 10%). Le mélange est vigoureusement agité pendant 15 h sous pression atmosphérique d'hydrogène. Le mélange est filtré, évaporé à sec. L'amine obtenue (98%) (Rf hexane/AcEt 7/3, 0,1) est aussitôt dissoute dans le méthanol anhydre. A la solution 0,1 molaire obtenue on ajoute 1,5 équivalent d'anhydride acétique et 1,5 équivalent de triéthylamine. Après 30 mn d'agitation à température ambiante le contrôle CCM indique la disparition du composé de départ. La réaction est alors extraite normalement. Après purification par flash-chromatographie, on obtient le composé (111) avec un rendement de 98% sous la forme de cristaux blancs.

Pf : 148-152°C.

Rf (hexane/AcEt 7/3) 0,15.

$[\alpha]_D = +52,4^\circ$ (c=0,34, CHCl₃).

SM : m/z 325 (M⁺), 306 (M-F), 305 (M-HF),
 263 (M-CH₃CO-F) ;

SM (HR) :

pour C₁₆H₁₉O₅N₁ : Calc. 305,1263 ; Obt. 305,1259
 pour C₁₄H₁₇O₄N₁ : Calc. 263,1157 ; Obt. 263,1179.

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz)

8,06-7,5 (m, 5H, Ph)

5,96 (sl, 1H, NH)

5,69 (dd, 1H, J_{F-1}=50, J₁₋₂=1 Hz, H-1)

5,09 (t, 1H, J₅₋₄=J₄₋₃=9 Hz, H-4)

4,67 (m, 1H, J₂₋₃=5, J₁₋₂=1, J_{F-2}=2, H-2)

4,09 (qd, 1H, J₆₋₅=7,5, J₄₋₅=9 Hz, H-5)

3,82 (dd, 1H, J₄₋₃=9, J₂₋₃=5 Hz, H-3)

3,31 (s, 3H, OCH₃)

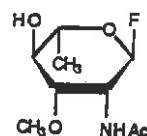
2,05 (d, 3H, COCH₃)

1,27 (d, 3H, J₅₋₆=7,5 Hz, H-6).

RMN ^{13}C (CDCl_3)

171,2 (Bz C=O) ; 166,0 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$) ; 133,6-128,3 (Ph) ;
 106,5 (d, $^1\text{J}_{1-\text{F}}=219,9$ Hz, C-1)
 75,7 (C-3) ; 72,2 (C-4)
 66,2 (d, $^3\text{J}=5$ Hz, C-5) ; 57,4 (OCH_3)
 48,6 (d, $^2\text{J}=36,5$ Hz, C-2)
 23,2 (CH_3CO) ; 17,5 (C-6).

(112) Fluorure d'acétamido-2 désoxy-2
 O-méthyl-3 α -L-rhamnopyrannosyle



Ce composé a été obtenu par débenzoylation du dérivé (111) selon la méthode F en 3 h à température ambiante, avec un rendement de 70%, sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 3/7) 0,25.

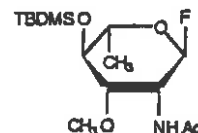
$[\alpha]_D = +1,1^\circ$; $[\alpha]_{365} = +0,8^\circ$ ($c=1,5$, CHCl_3).

SM : m/z 221 (M^+), 203 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$), 202 ($\text{M}-\text{F}$), 201 ($\text{M}-\text{HF}$),
 144 ($\text{M}-\text{F}-\text{CH}_3\text{CONH}$).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)

5,66 (d, 1H, $\text{J}_{1-\text{NH}}=5$ Hz, NH)
 5,41 (dl, 1H, $\text{J}_{1-\text{F}}=49$ Hz, H-1)
 4,63 (td, 1H, $\text{J}_2(\text{NH})=\text{J}_{2-3}=5$, $\text{J}_{2-\text{F}}=1,5$ Hz, H-2)
 3,83 (qd, 1H, $\text{J}_{5-6}=6$, $\text{J}_{4-5}=9$ Hz, H-5)
 3,60 (dd, 1H, $\text{J}_{2-3}=5$, $\text{J}_{3-4}=9$ Hz, H-3)
 3,40 (s, 3H, OCH_3)
 3,31 (t, 1H, $\text{J}_{3-4}=\text{J}_{4-5}=9$ Hz, H-4)
 2,93 (sl, 1H, OH)
 2,03 (s, 3H, CH_3CO)
 1,35 (d, 3H, $\text{J}_{5-6}=6$ Hz, H-6).

(113) Fluorure d'acétamido-2 O-ter-butyl-
diméthylsilyl-4 désoxy-2 O-méthyl-3
 α -L-rhamnopyrannosyle



Ce composé a été obtenu par silylation du dérivé (112) selon la méthode G-2 avec un rendement de 60% après chromatographie sur silice, sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 6/4) 0,28.

$[\alpha]_D = +3,8^\circ$; $[\alpha]_{436} = +5,0$ (c=2,0, CHCl₃).

SM : m/z 336 (MH⁺), 335 (M⁺), 316 (M-F),
 258 (M-HF-t-Bu).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz)

5,61 (dd, 1H, J_{1-F}=50, J₁₋₂=2 Hz, H-1)

5,47 (dl, 1H, J_{NH-2}=5 Hz, NH)

4,59 (td, 1H, J₃₋₂=J_{2-NH}=5, J₂₋₁=2 Hz, H-2)

3,82 (qd, 1H, J₅₋₄=8, J₅₋₆=6 Hz, H-5)

3,48 (ddd, 1H, J₃₋₄=8, J₂₋₃=5, J_{3-F(?)}=1 Hz, H-3)

3,31 (s, 3H, OCH₃)

3,23 (t, 1H, J₃₋₄=J₄₋₅=8 Hz, H-4)

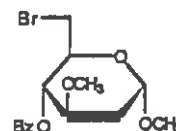
2,04 (s, 3H, CH₃CO)

1,29 (d, 3H, J₅₋₆=6 Hz, H-6)

0,66 (s, 9H, t-BuSi)

0,08 (2s, 6H, MeSi).

(114) O-Benzoyl-4 bromo-6 désoxy-2,6
O-méthyl-3 α -D-arabinohexopyrannoside
de méthyle (HANNESSIAN (134))



A une solution 0,12 molaire de O-benzylidène-4,6 désoxy-2 O-méthyl-3 α -D-arabinohexopyrannoside de méthyle dans le tétrachlorure de carbone anhydre on ajoute 1,2 équivalent de BaCO_3 anhydre et 1,1 équivalent de NBS recristallisé anhydre. Le mélange est porté à reflux pendant 2 h sous atmosphère inerte puis traité de la manière habituelle (en lavant 2 fois avec une solution de thiosulfate de sodium à 5% afin d'enlever les traces de brome) après filtration sur un gâteau de silice, on récupère le produit avec 98% de rendement.

SM : m/z 360-358 (M^+), 328-326 (M-MeOH).

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz)

8,00-7,50 (m, 5H, Ph)

5,02 (t, 1H, $J_{4-5}=J_{3-4}=10$ Hz, H-4)

4,87 (d, 1H, $J_{1-2a}=4$ Hz, H-1)

3,90-3,50 (m, 4H, H-3, H-5, H-6, H-6')

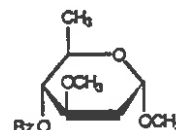
3,40 (s, 3H, OCH_3)

3,30 (s, 3H, OCH_3)

2,32 (dd, 1H, $^2J_{2a-2e}=12$, $J_{2e-3}=5$ Hz, H-2e)

1,80 (ddd, 1H, $^2J_{2a-2c}=12$, $J_{2a-3}=10$, $J_{2a-1}=4$ Hz, H-2a).

(115) O-Benzoyl-4 didésoxy-2,6 O-méthyl-3
 α -D-arabinohexopyrannoside de méthyle
 (O-benzoyl-4 α -D-oléandropyrannoside
 de méthyle)



A une solution 0,12 molaire de dérivé bromé (114) dans le méthanol on ajoute 1,2 équivalent de triéthylamine distillée et 0,1 équivalent de palladium (à 10% sur charbon). Le mélange est ensuite agité vigoureusement sous pression atmosphérique d'hydrogène pendant 3 jours. Le mélange réactionnel est alors filtré, évaporé à sec et redissous dans le dichlorométhane. La phase organique obtenue est lavée avec une solution aqueuse d'hyposulfite de sodium à 10% puis extraite normalement. Après purification par chromatographie sur silice on récupère 98% du composé sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,4.

$[\alpha]_D = +35^\circ$ (c=0,4, CHCl_3).

SM : m/z 280 (M^+).

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz)

8,00-7,50 (m, 5H, Ph)

4,95 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=10$ Hz, H-4)

4,80 (d, 1H, $J_{1-2a}=4$ Hz, H-1)

3,50-4,00 (m, 2H, H-3, H-5)

3,37 (s, 3H, OCH_3)

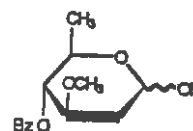
3,30 (s, 3H, OCH_3)

2,35 (dd, 1H, $^2J_{2a-2e}=12$, $J_{2e-3}=5$ Hz, H-2e)

1,75 (ddd, 1H, $^2J_{2a-2e}=12$, $J_{2a-3}=10$, $J_{2a-1}=4$ Hz, H-2a)

1,28 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6)

(116) O-Benzoyl-4 didésoxy-2,6 O-méthyl-3
D-arabinohexopyrannose
 (O-benzoyl-4 D-oléandrose)

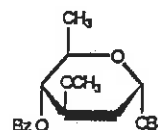


Une solution 0,7 molaire du composé (115) dans un mélange eau-acide acétique (5/1) est chauffé à reflux pendant 6 h puis les solvants sont évaporés sous pression réduite ; le mélange est séché par évaporation de toluène sous pression réduite. On récupère le composé sous la forme d'une huile incolore après filtration sur silice, avec un rendement de 97%.

Rf (hexane/AcEt 7/3) 0,10.

SM : m/z 266 (M^{+}), 249 (M-OH).

(117) O-Benzoyl-4 didésoxy-2,6 O-méthyl-3
 α -D-arabinohexopyrannoside de benzyle



Une solution 0,4 molaire de composé (116) dans l'alcool benzylique contenant 2% de HCl gazeux est agitée à température ambiante pendant 18 h ; le contrôle par CCM indique la disparition du composé de départ. Le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution NaHCO_3 aqueuse saturée puis évaporé sous pression réduite. Après chromatographie du mélange sur silice on obtient le composé (117) sous la forme d'une huile, avec un rendement de 95%.

Rf (hexane/AcEt 7/3) 0,25.

$[\alpha]_D = +26^\circ$ (c=3,3, CHCl_3).

SM : m/z 356 (M^{+}), 249 (M- PhCH_2O).

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz)

8,01-7,48 (m, 10 H, 2 Ph)

5,05 (d, 1H, $J_{1-2a} = 4$ Hz, H-1)

5,00 (t, 1H, $J_{3-4} = J_{4-5} = 10$ Hz, H-4)

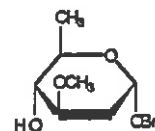
4,75-4,47 (2d, 2H, $^2J_{\text{CH}_2} = 12$ Hz, CH_2Ph)

3,95 (qd, 1H, $J_{4-5} = 10$, $J_{5-6} = 7$ Hz, H-5)

3,62 (ddd, 1H, $J_{3-4} = 10$, $J_{3-2a} = 8$, $J_{3-2e} = 5$ Hz, H-3)

3,27 (s, 3H, OCH₃)
 2,37 (dd, 1H, ²J_{2a-2e}=12, J_{2e-3}=5 Hz, H-2e)
 1,82 (ddd, 1H, ²J_{2a-2e}=12, J_{2a-3}=8, J_{2a-1}=4 Hz, H-2a)
 1,22 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6).

(118) Didésoxy-2,6 O-méthyl-3 α-D-arabino-
hexopyrannoside de benzyle



Ce composé a été obtenu par débenzoylation de l'ester (106) selon la méthode F, avec un rendement de 92%, sous forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,10.

[α]_D = +91,4° (c=2,6, CHCl₃).

SM : m/z 252 (M⁺).

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz)

7,25 (s, 5H, Ph)

4,95 (dl, 1H, J_{1-2a}=4 Hz, H-1)

4,60-4,37 (2d, 2H, ²J_{CH₂}=12 Hz, CH₂Ph)

3,62 (m, 2H, H-3, H-5)

3,32 (t, 1H, J₄₋₅=J₃₋₄=9 Hz, H-4)

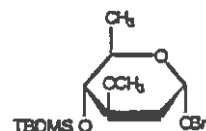
2,65 (sl, 1H, OH)

2,35 (dd, 1H, ²J_{2a-2e}=13, J_{2e-3}=5 Hz, H-2e)

1,50 (ddd, 1H, ²J_{2a-2e}=13, J_{2a-3}=10, J_{2a-1}=4 Hz, H-2a)

1,30 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6).

(119) O-ter-Butyldiméthylsilyl-4 didésoxy-2,6
O-méthyl-3 α -D-arabinohexopyrannoside de
benzyle



Ce composé a été obtenu par silylation de l'alcool (107) selon la méthode G.1, en 2 h, avec un rendement de 89%, sous la forme d'une huile incolore.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,5.

$[\alpha]_D = +78^\circ$ (c=2,6, CHCl_3).

SM : m/z 366 (M^+).

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz)

7,3 (s, 5H, Ph)

4,94 (d, 1H, $J_{1-2a} = 4$ Hz, H-1)

4,67-4,42 (2d, 2H, $^2J_{\text{CH}_2} = 12$ Hz, CH_2Ph)

3,62 (m, 2H, H-5, H-3)

3,32 (s, 3H, OCH_3)

3,15 (t, 1H, $J_{4-5} = J_{3-4} = 9$ Hz, H-4)

2,32 (dd, 1H, $^2J_{2a-2e} = 13$, $J_{2e-3} = 5$ Hz, H-2e)

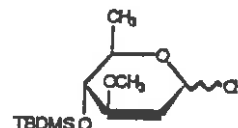
1,60 (m, 1H, H-2a)

1,25 (d, 3H, $J_{5-6} = 7$ Hz, H-5)

0,90 (s, 9H, t-BuSi)

0,01 (s, 6H, $2\text{CH}_3\text{Si}$).

(120) O-ter-Butyldiméthylsilyl-4 didésoxy-2,6
O-méthyl-3 α -D-arabinohexopyrannose



Ce composé a été obtenu par hydrogénolyse du dérivé (108) selon la méthode B, avec un rendement de 98%, sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,20.

SM : m/z 276 (M^{+}), 259 ($M^{+}-OH$).

RMN 1H ($CDCl_3$, 80 MHz)

4,87 (d, 1H, $J_{1-2a}=4$ Hz, H-1)

4,59 (dd, 1H, $J_{1'-2a'}=10$, $J_{1'-2e'}=2$ Hz, H-1')

3,75 (m, 2H, H-5, H-3)

3,30 (s, 6H, 2 OCH_3)

3,20 (m, 4H, H-4, H-4', H-5, H-5')

2,25 (m, 2H, H-2e, H-2e')

1,50 (m, 2H, H-2a, H-2a')

1,32 (m, 6H, H-6, H-6')

0,95 (s, 18H, 2t-BuSi)

0,12-0,05 (2s, 2 x 6 H, CH_3Si).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$)

Anomère α

98,51 (C-1) ; 78,80 (C-3) ; 77,14 (C-4)

68,43 (C-5) ; 56,30 (OCH_3) ; 34,50 (C-2)

26,16 (t-BuSi) ; 18,61 (C-6) ; -4,63- 3,81 (CH_3Si) ;

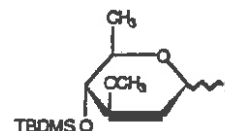
Anomère β

100,85 (C-1) ; 81,20 (C-3) ; 77,35 (C-4)

72,89 (C-5) ; 56,12 (OCH_3) ; 35,69 (C-2)

26,16 (t-BuSi) ; 18,43 (C-6) ; -4,63- 3,81 (CH_3Si).

(121) Fluorure de 0-ter-butyl-diméthylsilyl-4
didésoxy-2,6 O-méthyl-3 D-arabino-
hexopyrannosyle



Ce composé a été obtenu par fluoration du dérivé (109) selon la méthode H, avec un rendement de 60%, sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 9/1) 0,6.

SM : m/z 278 (M^{+}).

RMN 1H ($CDCl_3$, 80 MHz)

5,65 (dl, 1H, $^2J_{1-F}=52$ Hz, H-1)

3,82 (td, 1H, $J_{4-5}=9$, $J_{5-6}=7$ Hz, H-5)

3,50 (s, 1H, H-3)

3,32 (s, 3H, OCH_3)

2,47 (m, 1H, H-2e)

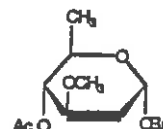
1,75 (m, 1H, H-2a)

1,30 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6)

0,92 (s, 9H, t-BuSi)

0,05 (s, 6H, CH_3Si).

(122) O-Acétyl-4 didésoxy-2,6 O-méthyl-3
 α -D-arabinohexopyrannoside de benzyle



A une solution 0,15 molaire d'alcool (118) dans la pyridine anhydre on ajoute 1,1 équivalent d'anhydride acétique distillé puis 0,002 équivalent de DMAP. On agite à température ambiante pendant 5 h. L'évolution de la réaction est contrôlée par CCM. Le mélange est ensuite traité normalement. On obtient après chromatographie le composé (122) avec un rendement de 99% sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,45.

$[\alpha]_D = +83^\circ$ (c=2,7, CHCl_3).

SM : m/z 294 (M^+).

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz)

7,27 (s, 5H, Ph)

5,02 (d, 1H, $J_{1-2a}=4$ Hz, H-1)

4,70 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=9$ Hz, H-4)

4,45-4,67 (2d, 2H, $^2J_{\text{CH}_2}=12$ Hz, CH_2Ph)

3,80 (m, 2H, H-5, H-3)

3,32 (s, 3H, OCH_3)

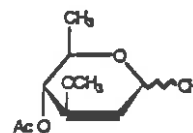
2,32 (dd, 1H, $^2J_{2a-2e}=13$, $J_{2e-3}=5$ Hz, H-2e)

2,10 (s, 3H, COCH_3)

1,67 (ddd, 1H, $^2J_{2a-2e}=13$, $J_{2a-3}=11$, $J_{2a-1}=4$ Hz, H-2a)

1,17 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6).

(123) O-Acétyle-4 didésoxy-2,6 O-méthyle-3
D-arabinohexopyrannose



Ce composé a été obtenu par hydrogénolyse du dérivé (111) selon la méthode B, avec un rendement de 98%, sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 7/3) 0,15.

SM : m/z

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz)

5,32 (d, 1H, $J_{1-2a}=4$ Hz, H-1)

4,63 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=9$ Hz, H-4)

4,12 (m, 1H, H-5)

3,62 (m, 1H, H-3)

3,32 (s, 3H, OCH_3)

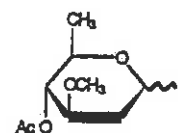
2,27 (dd, 1H, $^2J_{2a-2e}=13$, $J_{2e-3}=5$ Hz, H-2e)

2,10 (s, 3H, COCH_3)

1,60 (ddd, $J_{2a-2e}=13$, $J_{2a-3}=11$, $J_{2a-1}=4$ Hz, H-2a)

1,12 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6)

(124) Fluorure de O-acétyle-4 didésoxy-2,6
D-arabinohexopyrannosyle



Ce composé a été obtenu par fluoration du dérivé (112) selon la méthode H, avec un rendement de 85% sous la forme d'une huile après chromatographie sur silice.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,30.

SM : m/z 206 (M^+), 187 (M^+-F).

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz)

5,62 (dl, 1H, $J_{1-F}=52$ Hz, H-1)

4,69 (t, 1H, $J_{3-4}=J_{4-5}=9$ Hz, H-4)

3,87 (m, 2H, H-2, H-5)

3,32 (s, 3H, OCH_3)

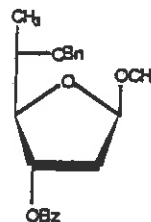
2,44 (td, 1H, $^2J_{2a-2e}=13$, $J_{2-3}=J_{2-F}=5$ Hz, H-2e)

2,05 (s, 3H, COCH_3)

1,94 (dddd, 1H, $^2J_{2a-2e}=13$, $J_{2a-F}=26$, $J_{2a-1}=3$, $J_{2a-3}=10$ Hz

1,17 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6) H-2a)

(126) O-Benzoyl-3 O-benzyl-5 didésoxy-2,6
 α -L-lyxohexofurannoside de méthyle



A une solution molaire de l'ester méthane sulfonique (125) (136) dans le DMF anhydre on ajoute 1,2 équivalent de benzoate de sodium anhydre. La solution est chauffée pendant 2 h à 80°C et contrôlée par CCM. Le mélange réactionnel est ensuite traité normalement puis purifié par chromatographie sur silice. On obtient le produit avec un rendement de 75% sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 8/2) 0,2.

$[\alpha]_D = -16,5^\circ$ (c=2,4, CHCl₃).

SM : m/z 356 (M⁺), 325 (M-CH₃O).

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz)

8,00-7,33 (m, 10 H, 2 Ph)

5,46 (ddd, J₃₋₄=4, J_{3-2a}=5, J_{3-2e}=7 Hz, H-3)

5,15 (dd, 1H, J_{1-2a}=5, J_{1-2e}=3 Hz, H-1)

4,62 (s, 2H, CH₂Ph)

4,15 (dd, 1H, J₄₋₅=7, J₃₋₄=4 Hz, H-4)

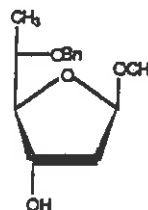
3,69 (quint., 1H, J₅₋₆=J₄₋₅=7 Hz, H-5)

3,37 (s, 3H, OCH₃)

2,51 (ddd, 1H, J_{2e-2a}=13, J_{2e-3}=7, J_{2e-1}=3 Hz, H-2e)

2,15 (td, 1H, J_{2e-2a}=13, J_{2a-1}=J_{2a-3}=5 Hz, H-2a)

1,25 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6).



(127) 0-Benzyl-5 didésoxy-2,6
α-L-lyxohexofurannoside de méthyle

Ce composé a été obtenu par débenzoylation du dérivé (126) selon la méthode F, en 2 h, à température ambiante, avec un rendement de 98%, après purification par flash chromatographie sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 7/3) 0,20.

$[\alpha]_D = -22^\circ$ (c=1,2, CHCl₃).

SM : m/z 252 (M⁺).

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz)

7,25 (m, 5H, Ph)

4,96 (dd, 1H, J_{1-2a}=5, J_{1-2e}=2 Hz, H-1)

4,67-4,57 (2d, 2H, ²J_{CH₂}=12 Hz, CH₂Ph)

4,39 (q, 1H, J₃₋₄=J_{3-2a}=8, J_{3-2e}=4 Hz, H-3)

3,87 (s, 1H, OH)

3,75 (m, 2H, H-4, H-5)

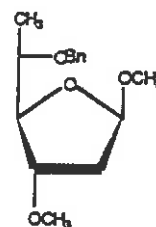
3,27 (s, 3H, OCH₃)

2,20 (ddd, ²J_{2a-2e}=13, J_{2e-3}=4, J_{2e-1}=2 Hz, H-2e)

1,95 (ddd, ²J_{2a-2e}=13, J_{2a-3}=8, J_{2a-1}=5 Hz, H-2a)

1,21 (d, 3H, J₅₋₆=7 Hz, H-6).

(128) O-Benzyl-5 didésoxy-2,6 O-méthyl-3
 α -L-lyxohexofurannoside de méthyle



Ce composé a été obtenu par étherification de l'alcool (127), en 3 h, selon la méthode A, avec 20 équivalents de MeI (réactif d'alkylation). Après purification par flash chromatographie on isole le produit avec un rendement de 88% sous la forme d'une huile.

Rf (hexane/AcEt 7/3) 0,45.

$[\alpha]_D = -27,4^\circ$ (c=1,6, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz)

7,27 (s, 5H, Ph)

5,02 (dd, 1H, $J_{1-2a}=5$, $J_{1-2e}=2$ Hz, H-1)

4,62 (s, 2H, CH₂Ph)

3,85 (m, 2H, H-4, H-3)

3,55 (qd, 1H, $J_{4-5}=9$, $J_{5-6}=7$ Hz, H-5)

3,31 (s, 3H, OCH₃)

3,26 (s, 3H, OCH₃)

2,20 (ddd, 1H, $^2J_{2a-2e}$)

1,95 (ddd, 1H, $^2J_{2a-2e}=13$, $J_{2a-3}=8$, $J_{2a-1}=5$ Hz, H-2a)

1,20 (d, 3H, $J_{5-6}=7$ Hz, H-6).

Bibliographie

- 1 Fleming, A.; Brit. J. Exptl. Path., 10, 226-236 (1929).
- 2a- Schatz, A.; Bugie, E.; Waksman, S.A.; Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 55, 66 (1944).
- 2b Inouye, S.; Biofutur, 37-42, (1983).
- 3 Umezawa, H.; Ueda, M.; Yagashita, K.; J. Antib., (Japan) 6, suppl.A-101, 181 (1957).
- 4 Arcamone, F.; Canevazzi, G.; Ghione, M.; Giorn. Microbiol., 2, 205 (1956).
 - Arcamone, F.; Bizoli, F.; Gazzetta Chimica Italia, 87, 896 (1957).
- 4b (valeurs établies d'après le Handbook of antib. Compounds.) Tibary, G.; Etienne, G.; Biofutur, 33-37, (1983).
- 5 Umezawa, H.; Ann. Rev. Microbiol., 36, 75 (1982).
- 5a Jefferys, E.G.; Adv. Appl. Microbiol., 13, 283 (1970).
- 6 Demain, A. L.; Science, 219, 709-714 (1983).
- 7 Woodruff, H. B.; Science, 208, 1225-1229 (1980).
- 8 (cette estimation n'inclut ni les pertes dues aux virus ou bactéries ni les autres infections non parasitaires) Drumond, O.R.; Lambert, G.; Smalley, H.E.Jr.; Terry, C.E.; Handbook of Pest Management in Agriculture; Pimentel, D. Ed. (CRC Press, Boca Raton Fla.) 1, 111-127 (1981).
- 9 Review articles: Parasitol. suppl. Nature, 273, 595-630, (1978).
- 10 Mishima, H.; Kurubayashi, M.; Tamara, C.; Sato, S.; kuwano, H.; Saito, A.; Aoki, A.; Abstr. pap. 18th. Symp. Chem. Nat. Prod. Kyoto-Japan, 309 (1974).
- 11 Takiguchi, Y.; Mishima, H.; Okuda, M.; Terao, M.; Aoki, A.; Fukuda, R.; J. Antib., 33, 1120-1127 (1980).
 - Okazaki, T.; Ono, M.; Aoki, A.; Fukuda, R.; J. Antib. 36, 438-441 (1983).
- 12 Takiguchi, Y.; Ono, M.; Muramatsu, S.; Ide, J.; Mishima, H.; Terao, M.; J. Antib., 36, 502-508 (1983).
 - Ono, M.; Mishima, H.; Takiguchi, Y.; Terao, M.; J. Antib., 36, 509-515 (1983).

- 13 Wall, R.; Strong, L.; Nature, 327, 418-421, (1987).
- 14 Burg, R.W.; Miller, B.M.; Baker, E.E.; Birnbaum, J.; Currie, S.A.; Hartman, R.; Kong Y.L.; Monaghan, R.L.; Olson, G.; Putter, I.; Tunac, J.B.; Wallik, H.; Stapley, E.O.; Oiwa, R.; Omura, S.; Antimicrob. Agent, Chemother.; 15, 361-367 (1979).
- Albers-Schönberg, G.; Cole, D.J.; Cole, L.J.; ibid., 15, 368-371 (1979).
- 15 Pong, S.S.; Wang, C.C.; Fritz L.C.; J. Neurochem., 34, 351-358 (1980).
- Pong, S.S.; Wang, C.C.; J. Neurochem., 38, 375-379, (1982).
- 16 Chisholm, M.D.; thesis, Bristol univ. (1983).
- 17 Aziz, M.A.; Diallo, S.; Diop, I.M.; Lariviere, M.; Porta, M.; Lancet, 1, 171 (1982).
- 18 Campbell, W.C.; Fisher, M.H.; Stapley, E.O.; Albers-Schönberg, G.; Jacob, T.A.; Science, 221, 823-828 (1983).
- 19 Chabala, J.C.; Mrozik, H.; Tolman, R.L.; Eskola, P.; Lusi, A.; Peterson, L.H.; Woods, M.F.; Fisher, M.H.; Campbell, W.C.; Egerton, J.R.; Ostlind, D.A.; J. Med. Chem., 23, 1134-1136 (1980).
- 20 Fisher, M.H.; Mrozik, H.; Macrolide antibiot., Chap. 14, Omura, S.; Ac. Press., (1984).
- 21 Davies, H.G.; Green, R.H.; Nat. Prod. Reports, 87-121 (1986).
- 22 Mishima, H.; Kurabayashi, M.; Tamura, C.; Sato, S.; Kuwano, H.; Saito, A.; Aoki, A.; Tetrahedron, lett., 711-714 (1975).
- 23 Albers-Schönberg, G.; Arison, B.H.; Chabala, J.C.; Douglas, A.W.; Eskola, P.; Fisher, M.H.; Lusi, A.; Mrozik, H.; Smith, J.L.; Tomlan, R.L.; J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221 (1981).
- 24 Springer, J.P.; Arison B.H.; Hirshfield, J.M.; Hoogsteen, K.; J. Am. Chem. Soc., 103, 4221-4224 (1981).
- 25 Mishima, H.; Ide, J.; Muramatsu S.; Ono, M.; J. Antib., 36, 980-990 (1983).
- 26 Ono, M.; Mishima, H.; Takiguchi, Y.; Terao, M.; J. Antib., 36, 991-1000 (1983).

- 27 Cane, D.E.; Liang, T.C.; Kaplan, L.; Nallin, M.K.; Schulman, M.D.; Hensens, O.D.; Douglas A.W.; Albers-Schönberg, G.; J. Am. Chem. Soc., 105, 4110-4112 (1983).
- 28 Mrozik, H.; Eskola, P.; Fisher, M.H.; Egerton, J.R.; Cifelli, S.; Ostlind, D.A.; J. Med. Chem., 25, 658-663 (1982).
- 29 Pivnichny, J.V.; Shim, J.S.K.; Zimmerman, L.A.; J. Pharm. Sci., 72, 1447-1450 (1983).
- 30 Putter, I.; McConnell, J.G.; Preiser, F.A.; Haidri, A.A.; Ristich, S.S.; Dybas, R.A.; Experiencia, 37, 963 (1981).
- 31 Gullo, V.P.; Kempf, A.J.; McConnell, J.G.; Mrozik, H.; Arison, B.; Putter, I.; Pestic. Sci., 14, 153 (1983).
- 32 Bull, D.L.; Ivie, G.W.; McConnell, J.G.; Gruber, V.F.; Ku, C.C.; Arison, B.H.; Severson, J.M.; Vanden-Heuvel, W.J.A.; J. Agric. Food. chem., 32, 94 (1984).
- 33 Bull, D.L.; Southwest. Entomol. suppl., 7, 2 (1985).
- 34 Miwa, G.T.; Walsh, J.S.; Wanden-Heuvel, W.J.A.; Arison, B.; Sestokas, E.; Buhs, R.; Rosegay, A.; Avermitilis, S.; Lu, A.Y.H.; Walsh, M.A.R.; Walker, R.W.; Taub, R.; Jacob, T.A.; Drug. Metab. Dispos., 10, 268-274 (1982).
- Chiu, S.H.L.; Sestokas, E.; Taub, R.; Smith, J.L.; Arison, B.; Lu, A.Y.H.; Drug Metab. Dispo., 12, 464-469 (1984).
- 35 Egerton, J.R.; Eary, C.H.; Suhayda, D.; Vet. Parasitol, 8, 59 (1981).
- Egerton, J.R.; Brokken, E.S.; Suhayda, D.; Eary, C.H.; Wooden, J.W.; Kilgore, R.L.; Vet. Parasitol, 8, 83 (1981).
- 35a Egerton, J.R.; Birnbaum, J.; Blair, L.S.; Chabala, J.C.; Conroy, J.; Fisher, M.H.; Mrozik, H.; Ostlind, D.A.; Wilkins, C.A.; Campbell, W.C.; Br. Vet. J., 136, 88 (1980).
- 36 Fraser-Reid, B.; Prashad, M.; J. Org. Chem., 50, 1564-1566 (1985).
- Fraser-Reid, B.; Wolleb, H.; Faghih, R.; Barchi, J.Jr.; J. Am. Chem. Soc., 109, 933-935 (1987)
- 37 Mrozik, H.; Eskola, P.; Arison, B.H.; Albers-Schönberg, G.; Fisher, M.H.; J. Org. Chem., 47, 489-492 (1982).
- 38 Tolan, J.W.; Eskola, P.; Fink, D.W.; Mrozik, H.; Zimmermann, L.A.; J. Chromatography, 190, 367-376 (1980).

- 39 Mrozik, H.; Eskola, P.; Fisher, M.H.; J. Org. Chem., 51, 3058-3059 (1986).
- 40 Mrozik, H.; Eskola, P.; Fisher, M.H.; Tetrahedron Lett., 23, 2377-2378 (1982).
- 41 Baker, R.; O'Mahony, M.J.; Swain, C.J.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1326-1328 (1985).
- 42 Attwood, S.V.; Barrett, A.G.M.; Carr, R.A.E.; Richardson, G.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 479-481 (1986).
- 43 Hanessian, S.; Ugolini, A.; Dubé, D.; Hodges, P.J.; André, C.; J. Am. Chem. Soc., 108, 2776-2778 (1986).
- 44 Street, S.D.A.; Yeates, C.; Kocienski, P.; Campbell, S.F.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1386-1389 (1985).
- Whitby, R.; Kocienski, P.; ibid., 906-907 (1987).
- 45 Culshaw, D.; Grise, P.; Ley, S.V.; Strange, G.A.; Tetrahedron Lett., 26, 5837-5840 (1985).
- 46 Hughes, M.J.; Thomas, E.J.; Turnbull, M.D.; Jones, R.H.; Warner, R.E.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 755-758 (1985).
- Turnbull, M.D.; Hatter, G.; Legerwood, D.E.; Tetrahedron Lett., 25, 5449-5452 (1984).
- Mortlock, S.V.; Stacey, N.A.; Thomas, E.J.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 880-881 (1987).
- 47 Smith, A.B.III.; Thompson, A.S.; Tetrahedron Lett., 26, 4283-4286 (1985).
- 48 Williams, D.R.; Barner, B.A.; Nishitani, K.; Phillips, J.G.; J. Am. Chem. Soc., 104, 4708-4710 (1982).
- 49 Hanessian, S.; Ugolini, A.; Hodges, P.J.; Beaulieu, P.; Dubé, D.; André, C.; Pure Appl. Chem., 59, 299-316 (1987).
- Hanessian, S.; Beaulieu, P.; Dubé, D.; Tetrahedron Lett., 27, 5071-5074 (1986).
- Hanessian, S.; Dubé, D.; Hodges, P.J.; J. Am. Chem. Soc., 109, 7063-7067 (1987).
- 50 Hiramama, M.; Nakamine, T.; Ito, S.; Tetrahedron Lett., 27, 5281-5284 (1986).
- 51 Greck, C.; Grice, P.; Ley, S.N.; Wonnacott, A.; Tetrahedron Lett., 27, 5277-5280 (1986).
- 52 Khandekar, G.; Robinson, G.C.; Stacey, N.A.; Steel, P.G.; Thomas, E.J.; Vather, S.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 877-880 (1987).

- 53 Hanessian, S.; Ugolini, A.; Therien, M.; J. Org. Chem., 48, 4430-4432. (1983).
- 54 Barrett, A.G.M.; Capps, M.K.; Tetrahedron Lett., 27, 5571-5574 (1986).
- Barret, A.G.M.; Carr, R.A.E.; Attwood S.W.; Richardson, G.; Walshe, N.D.A.; J. Org. Chem., 51, 4840-4856 (1986).
- 55 Hanessian, S.; Beaulieu, P.; Dubé, D.; Tetrahedron Lett., 27, 5071-5074 (1986).
- Ireland, R.E.; Obrecht, D.M.; Helv. Chim. Acta, 69, 1273-1286 (1986).
- 56 Jung, M.E.; Street, L.J.; J. Am. Chem. Soc., 106, 8327-8329 (1984).
- 57 Ardisson, J.; Férezou, J.P.; Julia, M.; Pancrazi, A.; Tetrahedron Lett., 28, 2001-2004 (1987).
- 58 Kozikowski, A.P.; Maloney-Huss, K.E.; Tetraedron, Lett., 26, 5759-5762 (1985).
- 59 Mrozik, H.; U.S. Pat.; 4,427,663 (1984).
- 60 Mrozik, H.; Chabala, J.C.; Eskola, P.; Matzuk, A.; Waksmunski, F.; Woods, M.; Fisher, M.H.; Tetrahedron, Lett., 24, 5333-5336 (1983).
- 61 Carter, G.T.; Nietzsche, J.A.; Borders, D.B; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 402-404 (1987).
- 62 Schulman, M.D.; Valentino, O.; Hensen, O.D.; Zink, D.; Nallin, M.; Kaplan, L.; Ostlind, D.A.; J. Antib., 38, 1494-1498 (1985).
- 63 BeMiller, J.N.; Advances in Carbohydr. Chem., 54 (1967).
- Pacak, J.; Tocik, Z.; Cerny, M.; Chem. Commun, 77 (1969).
- Levy, S.; Livni, E.; Elmaleh, D.; Curatolo, W.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 972-973 (1982).
- 64 Mukaiyama, T.; Murai, Y.; Shoda, S.I.; Chem. Lett., 431-432 (1981)
- idem 935-938 (1983).
- 65 Hashimoto, S.; Hayashi, M.; Noyori, R.; Tetrahedron Lett., 25, 1379-1382 (1984).
- 66 Ogawa, T.; Takahashi, Y.; Carbohydr. Res., 138, C5-C9 (1985).

- 67 Kent, P.W.; Chem. and Indust., 1128-1132, (1969).
- Kovàc, P.; Carbohyd. Res., 153, 168-170 (1986).
- Goldman, P.; Science, 164, 1123-1130 (1969).
- Penglis, A.E; Advances in Carbohyd. Chem., 38, 195-285 (1981).
- 68 Reivich, P.K.; Kuhl, D.; Wolf, A.P.; Greenberg, J.; Phelps, M.E.; Ido, T.; Casella, V.; Fawler, J.S.; Hoffmann, E.; Alavi, A.; Som, P.; Sokoloff, L.; Circ. Res., 44, 127-137 (1979).
- 69 Goldman, P.; Science, 164, 1123 (1969).
- 70 Tewson, T.J.; Welch, M.J.; Raichle, M.E.; J. Nucl. Med., 19, 1339-1345 (1978).
- 71 Dessinges, A.; Thèse de doctorat Orsay. Fev (1986).
- 72 Barton, D.H.R.; Godinho, L.S.; Hesse, R.H.; Pechet, M.M.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 804-806, (1968).
- Barton, D.H.R.; Hesse, R.H.; Toh, H.T.; Pechet, M.M.; J. Org. Chem., 37, 329-330 (1972).
- 73 Appelman, E.H.; Basile, L.J.; Thompson, R.C.; J. Am. Chem. Soc., 101, 3384 (1979).
- 74 Adamson, J.; Foster, A.B.; Hall, L.D.; Johnson, R.N.; Hesse, R.H.; Carbohyd. Res., 15, 351-359 (1970).
- 75 Rozen, S.; Menachem, Y.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 479, (1979).
- Rozen, S.; Lerman, O.; J. Am. Chem. Soc., 101, 2782-2784 (1979).
- Dax, K.; Gläntzer, B.I.; Carbohyd. Res., 162, 13-22 (1987).
- 76 Barton, D.H.R.; Pure and Appl. Chem., 49, 1241-1249 (1977).
- 77 Fifolt, M.J; Olczak, R.T.; Mundhenke, R.F.; J. Org. Chem., 50, 4576-4582 (1985).
- 78 Adamson, J.; Foster, A.B.; Hall, L.D.; Hesse, R.H.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 309, (1969).
- (voir aussi ref 74).
- 79 Adam, M.J.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 730-731 (1982).
- Adam, M.J.; Pate, B.D.; Carbohyd. Res., 124, 215-224 (1983).

- 80 Rozen, S.; Brand, M.; J. Org. Chem., 51, 3607-3611 (1986).
- 81 Shackelford, S.A.; McGuire, R.R.; Pflug, J.L.; Tetrahedron Lett., 4, 363-366, (1977).
- 82 Korytnyk, W.; Valentekovic-Horvat, S.; Tetrahedron Lett., 21, 1493-1496 (1980).
- 83 Ali, Y.; Richardson, A.C.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1764-1769 (1968).
- Ibid 320-329 (1969).
- 84 Miljkovic, M.; Gligorijevic, M.; Glisin, D.; J. Org. Chem., 39, 3223-3226 (1974).
- 85 Richardson, A.C.; Carbohydr. Res., 10, 395-402 (1969).
- 86 Nadkarni, S.; Williams, N.R.; J. Chem. Soc., 3496-3498 (1965).
- 87 Sugihara, J.M.; Teerlink, W.J.; J. Org. Chem., 29, 550 (1964).
- 88 Roth, W.; Pigman, W.; J. Org. Chem., 26, 2455-58 (1961).
- Horton, D.; Wolfrom, M.L.; Thompson, A.; J. Org. Chem., 26, 5069-5074 (1961).
- 89 Markovskij, L.N.; Pashinnik, V.E.; Kirsanov, A.V.; Synthesis, 787-789 (1973).
- 90 Middleton, W.J.; J. Org. Chem., 40, 574-578 (1975).
- 91 Organic Synthesis 57 Johnson, C.R., Editor (pp 50-52) John Wiley and Son Inc. I.S.B.N. O-471-03235-2.
- 92 Card, P.J.; J. Org. Chem., 48, 393-395 (1983).
- Somawardhana, C.W.; Brunngraber, E.G., Carbohydr. Res., 121, 51-60 (1983).
- 93 Königs, W.; Knorr, E.; Sitzungsber. Bayr. Akad. Wiss., 30, 103, (1900). -idem Ber., 34, 957 (1901).
- Conchie, J.; Levvy, G.A.; Methods in Carbohydr. Chem., II, 332-367 (1951).
- (voir aussi ref. 114 et 115).
- 94 Lemieux, R.U.; Methods in Carbohydr. Chem., II, 221-222 (1963).
- 95 ibid p226.
- Hayashi, M.; Hashimoto, S.I.; Noyori, R.; Chem. Lett., 1747-1750 (1984).

- 96 Brauns, D.H.; J. am. Chem. Soc., 45, 833 (1923). - ibid 45, 2381 (1923). - ibid 46, 1484 (1924). - ibid 48, 2776 (1926). - ibid 49, 3170 (1927). - ibid 51, 1820 (1929).
- 96a Szarek, W.A.; Gryniewicz, G.; Chem. Lett., 1751-1754 (1984). (voir aussi ref 95')
- 97 Kong, F.; Du, J.; Shang, H.; Carbohydr. Res., 162, 217-225 (1987).
- 98 Kent, P.W.; Freeman, M.R.; J. Chem. Soc., (C) 910-912 (1966).
- 99 Wood, K.R.; Kent, P.W.; Fisher, D.; J. Chem. Soc. (C) 912-915 (1966).
- 100 Bliard, C.; Cabrera-Escribano, F.; Lukacs, G.; Sarda, P.; Olesker, A.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 368-369 (1987).
- 101 Posner, G.H.; Haines, S.R.; Tetrahedron Lett., 26, 5-8 (1985).
- Rosen brook, W.Jr., Riley, D.A.; Lartey, P.A.; ibid, 3-4 (1985).
- 102 Iselin, B.; Reichstein, T.; Helv. Chem. Acta, 27, 1146-1149 (1944).
- 103 Horton, D.; Priebe, W.; Varela; O.; Carbohydr. Res., 144, 325-330 (1985).
- 104 Brimacombe, J.S.; Cook, M.C.; Tucker, L.N.C.; J. Chem Soc., 2292-2294 (1965).
- 105 Aspinall, G.O.; Takeo, K.I.; Carbohydr. Res., 121, 61-77 (1983).
- 106 David, S.; Thieffry, A.; Veyrières, A.; J. Chem. Soc. Perkin I., 1796-1801 (1981).
- David, S.; Hanessian, S.; Tetrahedron, 41, 643-663 (1985).
- 106a David, S.; Pascard, C.; Cesario, M.; Nouv. J. Chim., 3, 63-68 (1979).
- 107 Reichstein, T.; Weiss, E.; Adv. in Carbohydr. Chem., 17, 66-120 (1962).
- 108 Muhr, H.; Hunger, A.; Reichstein, T.; Helv. Chim. Acta, 37, 406 (1954).
- Muhr, H.; Reichstein, T.; ibid, 38, 499-504 (1955).
- 109 Street, I.P.; Withers, S.G.; Can. J. Chem., 64 (1986).

- 110 Kochetkov, N.K.; Bochkov, A.F.; Dimitriev, B.A.; Usov, A.I.; Chizhov, O.S.; Shibaev, V.N.; Kimia Uglevodov, Kimia, Moscow, (1967).
- 111 Stoddart, J.F.; Stereochem. of Carbohyd., Wiley Interscience (1971).
- 112 Aspinall, G.O.; Polysaccharides, Perg. Press. (1970).
- 113 Kochetkov, N.K.; Zhulin, V.M.; Klimov, E.M.; Malysheva, N.N.; Makarova, Z.G.; Ott, A.Y.; Carbohyd. Res., 164, 241-254 (1987).
- 114 Paulsen, H.; Angew. Chem. Int. ed. Eng., 21, 155-173 (1982).
- 115 Schmidt, R.R.; Angew. Chem. Int. ed. Eng, 25, 212-235 (1986).
- 116 David, S.; Eisenstein, O.; Hehre, W.J.; Salem, L.; Hoffmann, R.; J. Am. Chem. Soc., 95, 3806-3807 (1973).
- 117 Wolfe, S.; Rauk, A.; Tel, L.M.; Csizmadia, I.G.; J. Chem. Soc. (B), 136-145 (1971).
- 118 Garegg, P.J.; Konradsson, P.; Kvarnstrom, I.; Norberg, T.; Swensson, S.C.T.; Wigilius, B.; Acta Chem. Scand., B 39, 569-577 (1985).
- Paulsen, H.; Schüller, M.; Liebigs Ann. Chem., 249-258 (1987).
- 119 Paulsen, H.; Chem. Soc. Rev., 13, 15-45 (1984).
- Kováč, P.; Taylor, R.B.; Glaudemans, C.P.J.; J. Org. Chem., 50, 5321-5333 (1985).
- Arnarp, J.; Lönngren, J.; J. Chem. Soc. Perkin I., 2070-2074 (1981).
- 120 Mukaiyama, T.; Nakatsuka, T; Shodu, S.I; Chem. Lett., 487-490 (1979).
- 120a Corey, E.J.; Venkateswarlu, A.; J. Am. Chem. Soc., 94, 6190-6191 (1972).
- 121 Gensler, W.J.; Johnson, F.; Sloan, A.D.B.; J. Am. Chem. Soc., 82, 6074-6081 (1960).
- Hussey, B.J.; Johnstone, R.A.W.; Tetrahedron, 38, 3769-3774 (1982).
- 122 Castillon, S.; Dessinges, A.; Faghieh, R.; Lukacs, G.; Olesker A.; Thang; T.T.; J. Org. Chem., 50, 4913-4917 (1985).

- 123 Nicolaou, K.C.; Laduwahetty, T.; Randall, J.L.; Chucholowski, A.; J. Am. Chem. Soc., 108, 2466-2467 (1986).
- 124 Kovàc, P.; Yeh, H.J.C.; Jung, G.L.; Glaudemans, C.P.J.; J. Carbohyd. Chem., 5, 497-512 (1986).
- 125 Hasegawa, A.; Goto, M.; Kiso, M.; J. Carbohyd. Chem., 627-638 (1985).
- 126 Boswell, G.A.Jr.; Ripka, W.C.; Scribner, R.M.; Tullock, C.W.; Org. Reaction, 21, 1-30 (1974).
- 127 Kollonitsch, J.; Marburg, S.; Perkins, M.L.; J. Org. Chem., 41, 3107-3111 (1976).
- 128 Sondej, S.C.; Katzenellenbogen, J.A.; J. Org. Chem., 51, 3508-3513 (1986).
- 129 Adamson, J.; Foster, A.B.; Westwood, J.H.; Carbohyd. Res., 18, 345-348 (1971).
- 130 Foster, A.B.; Westwood, J.H.; Pure and Appl. Chem., 35, 147-168 (1973).
- 131 Bobek, M.; An, S-H.; Tetrahedron Lett., 27, 3219-3222 (1986).
- Bobek, M.; Fu, Y.L.; Kawai, I.; Sharma, R.A.; Tetrahedron Lett., 39, 3433-3436 (1977).
- 132 Dessinges, A.; Cabrera Escribano, F.; Lukacs, G.; Olesker, A.; Thang, T.T.; J. Org. Chem., 52, 1633-1634 (1987).
- 133 Toman, R.; Karàcsonyi, S.; Palovcik, R.; Carbohyd. Res.; 56, 191-194 (1977).
- 134 Hanessian, S.; Carbohyd. Res., 2, 86-88 (1966).
- 135 Fisher, M.; MERCK (USA) (communication personelle).
- 136 Medgyes, G.; Kuzsmann, J.; Carbohyd. Res., 92, 225-237 (1981).
- 137 Ferrier, R.J.; J. Chem. Soc. Perkin I., 1455-1458 (1979).
- 138 Machado, A.S.; Olesker, A.; Castillon S.; Lukacs G.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 330-332 (1985).
- 139 Barton D.H.R.; Géro, S.D.; Augy, S.; Quiclet-Sire, B.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1399-1401 (1986).
- 140 Gröninger, K.S.; Jäger, K.F.; Giese, B.; Liebigs Ann. Chem., 731-732 (1987).
- Giese, B.; Witzel, T.; Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 25, 450-451 (1986).

- 141 Reed, L.A.III.; Ito, Y.; Masamune, S.; Sharpless, K.B.; J. Am. Chem. Soc., 104, 6468-6470 (1982).
- 142 Emsley, J.W.; Feeney, J.; Sutcliffe, L.H.; Progress in NMR Spectroscopy (Perg. Press), 10, 83-756 (1976).
- 143 Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Provelenghiou, C.; Tetrahedron Lett., 39, 3535-3536 (1976).
- 144 Heathcock, C.H.; Ratcliffe, R.; J. Am. Chem. Soc., 93, 1746-1757 (1971).
- 145 Boss, R.; Scheffold, R.; Angew. Chem. Int. Ed., 15, 558-559 (1976).
- Corey, E.J.; Suggs, J.W.; J. Org. Chem., 38, 3224 (1973).
- 146 Stang, P.J.; Hanack, M.; Subramanian, L.R.; Synthesis, 85-126 (1982).
- Howells, R.H.; Mc Cown, J.D.; Chem. Review, 77, 69-92 (1977).
- 147 Corey, E.J.; Suggs, J.W.; Tetrahedron Lett.; 31, 2647-2650 (1975).
- Hollenberg, D.H.; Klein, R.S.; Fox, J.J.; Carbohydr. Res., 67, 491-494 (1978).
- 148 Herscovici, J.; Antonakis, K.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 561-562 (1980).
- 149 Corey, E.J.; Cho, H.; Rücker, C.; Tetrahedron Lett.; 36, 3455-3458 (1981).
- 150 Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A.; J. Org. Chem., 43, 2923-2925 (1978).

TABLE DES MATIERES

	Page
LISTE DES ABREVIATIONS	9
<u>INTRODUCTION GENERALE</u>	13
<u>CHAPITRE I : LES AVERMECTINES : STRUCTURE, PROPRIETES BIOLOGIQUES ET CHIMIQUES - RELATION STRUCTURE-ACTIVITE ANTIPARASITAIRE - SYNTHESE D'ANALOGUES</u>	
I.A. DECOUVERTE ET INTERET DES AVERMECTINES	17
I.A.1. Introduction : l'inépuisable pharmacopée issue des micro-organismes	17
I.A.2. Les actinomycètes source principale de composés actifs	17
I.A.3. Découverte des milbémycines et des avermectines	19
I.B. PROPRIETES DES AVERMECTINES ET DES MILBEMYCINES	23
I.B.1. Spectre d'action, activité biologique	23
I.B.2. Mécanisme d'action : interaction avec le GABA, médiateur neuro-musculaire	23
I.B.3. Doses actives, toxicité, posologie	25
I.B.4. Activité contre les parasites chez l'homme, utilisation médicale	27
I.B.5. Résumé	27
I.C. STRUCTURE DES AVERMECTINES ET DES MILBEMYCINES	29
I.C.1. Caractéristiques structurales des avermectines et des milbémycines	29
I.C.2. Structure totale des avermectines par diffracto- métrie aux rayons X, configuration absolue, problèmes conformationnels	31

II

	Page
I.C.3. Biosynthèse des avermectines et des milbémycines	35
I.D. RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE	37
I.D.1. Activité comparée des différents métabolites relations structure-activité	37
I.D.2. Activité liée au disaccharide	41
I.D.3. Métabolisation des avermectines	41
I.D.3.1. Métabolisation dans le sol	41
I.D.3.2. Métabolisation in vitro et in vivo	43
I.E. PROPRIETES CHIMIQUES DE L'AVERMECTINE-B _{1a}	45
I.E.1. Stabilité chimique, réactivité de l'avermectine-B _{1a} . Interconversion des avermectines	45 47
I.E.2. Réactivité chimique des fonctions hydroxyles de l'avermectine-B _{1a}	49
I.E.3. Etudes synthétiques, synthèse d'HANNESSIAN	49
I.E.4. Fonctionnalisation - Analogues d'avermectine-B _{1a} de la littérature	53
I.F. SYNTHESE D'ANALOGUES D'AVERMECTINE, CONTRIBUTION PERSONNELLE	55
I.F.1. Justification de la structure des analogues synthétisés	55
I.F.2. Stratégie générale des hémisynthèses réalisées	57
I.F.3. Résumé des analogues d'avermectine-B _{1a} synthétisés	59

CHAPITRE II : SYNTHÈSE DE DERIVÉS DE L'OLEANDROSE FLUORÉS
EN POSITION C-2, DE DERIVÉS DIFLUORÉS EN
POSITION C-1 et C-2 ET GEM DIFLUORÉS EN
POSITION C-2 - SYNTHÈSE D'ANALOGUES FLUORÉS
DE L'AVERMECTINE-B_{1a}

II.A.	SYNTHÈSE DES DERIVÉS DU β -FLUORO-2 OLEANDROSE - REVUE DES MÉTHODES DE FLUORATION DES POSITIONS C-1 ET C-2 DES HYDRATES DE CARBONE	63
II.A.1.	Cis-addition d'un réactif contenant un atome de fluor à caractère électrophile sur la double liaison Δ^1 d'un sucre insaturé de type glycéol	63
II.A.1.1.	Addition du chlorate de fluoxyl	66
II.A.1.2.	Addition des hypofluorures : fluoroxytrifluoro- méthane et bis-(fluoroxy)-difluorométhane	66
II.A.1.3.	Addition d'hypofluorure d'acétyle	68
II.A.1.4.	Addition de fluor moléculaire	69
II.A.1.5.	Addition du bifluorure de xénon	69
II.A.2.	Introduction du fluor par substitution nucléophile S_N2	70
II.A.2.1.	Interactions dipôle-dipôle mises en jeu au cours de la réaction de substitution nucléophile S_N2	71
II.A.2.2.	La substitution nucléophile S_N2 en position C-2 des hexopyrannoses	74
II.A.3.	Utilisation de réactif de fluorodéshydroxylation - Fluoration du carbone anomérique	80
II.A.3.1.	Utilisation de réactifs de fluorodéshydroxylation Mécanisme et réaction d'une fonction hydroxyle avec le DAST	80
II.A.3.2.	Introduction de fluor en position anomérique, synthèse de fluorures de glycosyle	81
II.A.3.2.1.	Action de l'acide fluorhydrique sur un acétate de glycosyle	82
II.A.3.2.2.	Remplacement de l'halogène d'un halogénure de glycosyle par le fluorure d'argent	83

	Page
II.A.3.2.3. Addition électrophile d'un réactif de type X^+F^- sur la double liaison Δ^1 d'un sucre de type glycal	83
II.A.3.2.4. Addition d'hypofluorure de trifluorométhane	
II.A.3.2.5. Transposition du groupe anomérique par réaction du DAST sur une fonction hydroxyle en C-2 en configuration α -manno	84
II.A.3.2.6. Action du DAST sur un groupe OH anomérique	84
II.A.4. Synthèse d'analogues β -fluoro-2' de l'oléandrose	87
II.A.4.1. Tentative d'accès direct aux deux analogues de l'oléandrose fluoré en position C-2 par la voie du <u>L</u> -rhamnol	87
II.A.4.2. Accès aux intermédiaires de glycosylations : fluorure de O-ter-butyldiméthylsilyl didésoxy-2,6 fluoro-2 O-méthyl-3 <u>L</u> -glucopyrannosyle (29) et (30)	89
II.A.4.3. Utilisation du fluor anomérique comme groupe protecteur	102
• Introduction directe de 2 atomes de fluor pour la synthèse de fluorure de O-ter-butyldiméthylsilyl-4 didésoxy-2,6 fluoro-2 β - <u>L</u> -glycopyrannosyle	102
II.A.5. Glycosylation des fluorures de O-ter-butyl-diméthylsilyl-4 didésoxy-2,6 fluoro-2 O-méthyl-3 <u>L</u> -glucopyrannosyle (29) et (30)	104
II.A.5.1. La liaison glycosidique - Structure - Propriétés chimiques - Formation	104
II.A.5.2. Principe des différentes méthodes de formation de la liaison glycosidique	105
II.A.5.3. Utilisation du couplage glycosidique dans la synthèse des dérivés d'oléandrose	108
II.A.5.4. Nouvelle méthode de glycosylation à l'aide de fluorures de glycosyles. Stéréospécificité du couplage glycosidique	110
II.A.5.5. Couplage du fluorure de O-ter-butyldiméthylsilyl-4 didésoxy-2,6 fluoro-2 O-méthyl-3 <u>L</u> -glucopyrannosyle avec le monosaccharide de l'avermectine- B_{1a} monosilylée	112

	Page
II.A.5.6. Désilylation du composé de couplage - Obtention de l'analogue β -fluoro-2 de l'ivermectine-B _{1a}	115
II.B. SYNTHÈSE DU DÉRIVÉ α -FLUORO-2 OLEANDROSE	117
II.B.1. Accès au dérivé α -fluoro-2 oléandrose par la réduction du composé carbonylé en position C-2	117
II.B.2. Accès au dérivé α -fluoro-2 oléandrose par la réaction de transposition 1 \rightarrow 2 du groupement anomérique	121
II.B.2.1. Découverte de la réaction de transposition 1 \rightarrow 2 du groupement anomérique d'un sucre de configuration " α -manno" avec introduction de fluor anomérique sous l'action du DAST	121
II.B.2.2. Utilisation de la réaction de migration 1 \rightarrow 2 du groupement anomérique pour la synthèse du dérivé α -fluoro-2 oléandrose	127
II.B.3. Glycosylation du dérivé fluorure de O-ter-butyl-diméthylsilyl-4 désoxy-2 fluoro-2 méthyl-3 rhamnopyrannosyle	130
II.B.4. Obtention des analogues α -fluoro-2 de l'ivermectine-B _{1a} issus des glycosylations α et β	134
II.C. SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DIFLUORO-2,3 DE L'OLEANDROSE	135
II.C.1. Synthèse de gem-difluoro-sucres	135
II.C.2. Synthèse de gem-difluoro-sucres par réaction du DAST sur un dérivé carbonylé	138
II.C.3. Obtention des dérivés gem-difluorés de l'oléandrose par la voie du glycal fluoré	140
II.C.3.1. Voie d'accès au glycal fluoré analogue de l'oléandrose (88)	140
II.C.3.2. Synthèse de dérivés gem-difluorés de l'oléandrose par addition de CF ₃ OF sur le glycal fluoré (88)	141
II.C.3.3. Synthèse des dérivés fluorés de O-benzoyl-4 désoxy-2 difluoro-2 O-méthyl-3 L-rhamnopyrannosyle par l'action du bifluorure de xénon sur le glycal fluoré (88)	143
II.C.3.4. Couplage glycosidique de dérivés d'hydrates de carbone gem-difluorés en position C-2	145

<u>CHAPITRE III : SYNTHÈSE D'HYDRATES DE CARBONE APPARENTES</u>	
<u>AU L-OLEANDROSE NATUREL</u>	
<u>SYNTHÈSE DE DERIVES D'EVERMECTINE-B_{1a}</u>	
III.A. SYNTHÈSE DE DERIVES OXYGENES DE L'EVERMECTINE-B _{1a}	149
III.A.1. Synthèse du dérivé de l'oléandrose oxygéné en position C-2	149
III.A.1.1. Synthèse de l'analogue oxygéné en position C-2 de l'oléandrose - Voie du fluorure de O-benzoyl-4 O-méthyl-3 α-L-rhamnopyrannosyle (64)	150
III.A.1.2. Synthèse de l'analogue oxygéné en position C-2 de l'oléandrose - Voie du O-benzoyl-4 O-méthyl-3 β-L-rhamnopyrannoside de benzyle	151
III.A.2.1. Glycosylation du dérivé oxygéné de l'oléandrose avec le monosaccharide de l'evermectine-B _{1a}	155
III.A.2.2. Synthèse de deux analogues de l'evermectine-B _{1a} portant un atome d'oxygène en position C-2"	155
III.B. SYNTHÈSE D'ANALOGUES DE L'OLEANDROSE AZOTE EN POSITION C-2	158
III.B.1. Présentation des dérivés azotés de l'evermectine	158
III.B.2. Synthèse du fluorure d'acétamido-2 O-ter-butyl-diméthylsilyl-4 O-méthyl-3 α-L-rhamnopyrannosyle (113)	159
III.B.3. Couplage du dérivé azoté (113) avec le monosaccharide de l'evermectine-B _{1a} monosilylée	163
III.C. SYNTHÈSE DE DERIVES D'EVERMECTINE PORTANT DEUX UNITES D'OLEANDROSE ENANTIOMERES	167
III.C.1. Synthèse du dérivé D-oléandrose	167
III.C.2. Glycosylation du fluorure de O-ter-butyl-diméthylsilyl-4 D-oléandrosyle (121) - Obtention de l'evermectine-B _{1a} portant deux unités oléandrose énantiomères	168

	Page
III.C.3. Synthèse du fluorure de O-acétyl-4 α-D-oléandrosyle (124)	170
III.C.4. Couplage du fluorure de O-acétyl-4 D-oléandrosyle avec le monosaccharide de l'avermectine-B _{1a}	170
III.D. SYNTHÈSE D'UN ANALOGUE L-FURANNOOLEANDROSE	173
III.E. PROJET DE MODIFICATION STRUCTURALE DE L'AVERMECTINE-B _{1a} ANALOGUE CARBOCYCLIQUE DE L'OLEANDROSE ET C-DISACCHARIDE	175
III.E.1. Synthèse d'un analogue carbocyclique de l'oléandrose	177
• Découverte de la réaction de FERRIER	177

CHAPITRE IV : DETERMINATION DES STRUCTURES DES ANALOGUES
D'AVERMECTINES PAR RÉSONANCE MAGNETIQUE
NUCLEAIRE DU PROTON, DU CARBONE-13 ET DU
FLUOR-19 ET SPECTROMETRIE DE MASSE -
ACTIVITE BIOLOGIQUE DES ANALOGUES D'AVERMECTINE

IV.A. DETERMINATION DE STRUCTURE - PROPRIETES SPECTRALES GENERALES DES DERIVES DE L'AVERMECTINE-B _{1a}	181
IV.A.1. Propriétés spectrales en infrarouge et en ultra- violet des milbémycines et des avermectines	181
IV.A.1.1. Absorption infrarouge des avermectines et des milbémycines	181
IV.A.1.2. Absorption ultraviolette des avermectines	181
IV.A.2. Résonance Magnétique Nucléaire du proton, du carbone-13 et du fluor-19	182
IV.A.2.1. Détermination de la structure des hydrates de de carbone fluorés par la RMN du proton, du carbone-13 et du fluor-19 - Constantes de couplages associées aux structures des hydrates de carbone fluorés	182
IV.A.2.1.1. Valeurs des constantes de couplage proton- fluor	182

VIII

	Page
IV.A.2.1.2. Valeurs des constantes de couplage carbone-13 - fluor-19	185
IV.A.2.1.3. Résonance Magnétique Nucléaire du fluor-19	190
IV.A.2.2. Détermination de structure des dérivés d'avermectine-B _{1a} par RMN	190
IV.A.2.2.1. Résonance Magnétique Nucléaire du proton des dérivés d'avermectine-B _{1a}	190
IV.A.2.2.2. Résonance Magnétique Nucléaire du carbone-13 des dérivés d'avermectine-B _{1a} - Détermination structurale des composés (12), (14), (15), (18) et (20)	193
IV.A.3. Détermination des structures des dérivés milbémycine et avermectine par spectrométrie de masse	203
IV.A.3.1. Origine des fragmentations spécifiques des macrolides de type milbémycine et avermectine en spectrométrie de masse haute résolution	203
IV.A.3.2. Fragmentations spécifiques de la famille des avermectines en spectrométrie de masse	207
IV.A.3.3. Détermination des structures par spectrométrie de masse des analogues d'avermectine-B _{1a}	207
IV.B. ACTIVITE BIOLOGIQUE DES ANALOGUES D'AVERMECTINE-B _{1a}	209
<u>CONCLUSION GENERALE</u>	211
<u>ANNEXES</u>	213
<u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>	227
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	355

NOM : BLIARD

PRENOM : Christophe

SUJET : Synthèse d'hydrates de carbone, de sucres fluorés et d'analogues d'ivermectine

Les ivermectines sont des composés antiparasitaires possédant une activité exceptionnelle ; ils sont obtenus par culture de micro-organismes. Ce travail présente la synthèse de plusieurs analogues de l'ivermectine-B_{1a} dans le but d'améliorer ses propriétés biologiques.

Le premier chapitre présente une revue des propriétés biologiques, chimiques et structurales des ivermectines ainsi que les études de métabolisme qui nous ont guidés dans le choix de nos analogues. Ceux-ci sont obtenus par dégradation partielle du composé naturel, protection sélective suivie de glycosylation avec différents analogues de l'oléandrose obtenus par synthèse.

Le second chapitre présente la synthèse des analogues fluorés de l'oléandrose et l'obtention des analogues fluorés de l'ivermectine. A cette occasion, une nouvelle réaction de migration d'un groupement anomérique dans les sucres de type α -manno est développée.

Le troisième chapitre présente la synthèse d'analogues non fluorés de l'oléandrose et la réalisation de plusieurs des analogues de l'ivermectine-B_{1a} correspondants.

Les preuves de structure (méthodes spectroscopiques) ainsi que l'activité biologique de plusieurs de ces analogues sont présentées au chapitre IV.

MOTS-CLES : Carbohydrate, synthèse fluorocarbohydrate, ivermectine-B_{1a}, gem-difluorocarbohydrates, antiparasitaire.