



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Présentée pour l'obtention du titre de

Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy Université
en Chimie et Physicochimie Moléculaire

par

Alexandre NOVOA

Synthèse et fonctionnalisation d'*exo*-glycols
Applications à la préparation d'anti-tumoraux

Soutenue publiquement le 12 Février 2010 devant la commission d'examen

Rapporteurs : Dr. Jacques Royer, Université Paris Descartes
Dr. Laurent Désaubry, Université de Strasbourg

Examineurs : Dr. Stéphanie Norsikian, ICSN, Gif-sur-Yvette
Pr. Stéphane Flament, Nancy-Université
Dr. Yves Chapleur, Nancy-Université (Directeur de Thèse)
Dr. Nadia Pellegrini-Moïse, Nancy-Université

Invité : Dr. Muriel Barberi-Heyob, CAV-CRAN, Nancy

Groupe SUCRES, UMR CNRS-UHP 7565

Faculté des Sciences et Techniques, Université Henri Poincaré, Nancy-Université
BP 239, F-54506 Vandoeuvre-lès-Nancy

A ma famille,

mes amis

et ma tendre Julie

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire SRSMC (Structure et Réactivité de Systèmes Moléculaires Complexes), UMR CNRS-UHP 7565, au sein du groupe SUCRES, dirigé par Monsieur le Directeur de Recherche Yves Chapleur.

Je voudrais tout d'abord adresser mes plus sincères remerciements à Monsieur Yves Chapleur, pour m'avoir permis d'effectuer ma thèse au sein de son laboratoire, pour m'avoir offert tous les moyens nécessaires afin d'accomplir celle-ci et de m'avoir guidé tout au long de mes recherches.

J'exprime toute ma gratitude à Madame Nadia Pellegrini-Moïse, pour son encadrement de chaque instant, la confiance et l'autonomie qu'elle su me confier tout au long de cette thèse. Travailler avec elle fut un grand bonheur, tant pour sa bonne humeur quotidienne que pour sa rigueur scientifique et ses conseils avisés.

Je remercie très sincèrement Monsieur le Docteur Jacques Royer, de l'Université Paris Descartes et Monsieur le Docteur Laurent Désaubry, de l'Université de Strasbourg, pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger ces travaux et d'en être les rapporteurs.

Je remercie également Madame la Docteur Stéphanie Norsikian, de l'ICSN de Gif-sur-Yvette et Monsieur le Professeur Stéphane Flament de Nancy-Université, pour l'intérêt qu'ils veulent bien accorder à cette thèse en acceptant de juger ce travail.

Je remercie de même Madame la Docteur Muriel Barberi-Heyob du CAV-CRAN de Nancy pour m'avoir permis d'effectuer les tests ELISA au sein de son laboratoire et d'avoir accepté l'invitation à mon jury de thèse.

Je remercie le Docteur Bernard Maignet pour ses travaux de modélisation et de docking sur mes composés ainsi que le Docteur Claude Didierjean pour les quelques structures RX qu'il a effectuées sur mes composés.

Je remercie la Docteur Joëlle Dubois de l'ICSN de Gif-sur-Yvette pour avoir accepté de tester mes analogues de la phenstatine pour leur activité inhibitrice de la polymérisation de la tubuline.

Je remercie le programme DTP du National Cancer Institute (USA) pour avoir effectué les tests de prolifération cellulaire sur 60 lignées sur certaines de mes molécules analogues de la phenstatine.

Je remercie le Professeur Stéphane Flament et son équipe pour avoir testé la prolifération cellulaire de MCF7 sur certaines autres molécules analogues de la phenstatine.

Je remercie l'équipe du Docteur Muriel Barberi-Heyob et plus particulièrement Noémie Thomas et Denise Bechet pour leurs aides à propos des tests ELISA.

Je tiens également à exprimer mes sincères remerciements :

Au Dr Sandrine Lamandé-Langle pour ses conseils à propos des couplages au palladium et pour la vérification de mes spectres RMN.

Aux Drs Jean-Pierre Joly et Michel Boisbrun pour leurs précieux conseils, leur bonne humeur et leurs e-mails décalés.

Au Dr Françoise Chrétien et à Madame Brigitte Fernet pour leurs conseils et la spectroscopie RMN, Madame Sandrine Adach et Monsieur François Dupire pour la spectroscopie de masse et à Madame Claire Habert.

J'adresse mes remerciements tout particuliers à mes collègues et au personnel technique du laboratoire pour avoir apporté une bonne ambiance de travail : à Monsieur Claude Mathieu (alias Mimile) pour ses réparations digne de Mac Gyver et sa bonne humeur continue, à Madame Agnès Petitjean pour ses réparations de verrerie, nos discussions d'expérience culinaire et ses bons gâteaux, à Issa Samb (pour ses gri-gri), à Olivier Jackowski (l'ancien camarade), à Manuel Andreini, à Charlotte Collet (pour m'avoir supporté), à Gildas Balou, à Besma Ben Fadhel, à Christine Vala (ma partenaire de box), Adeline Malapelle, Eva Balentova et Stéphane Salamone (vive l'humour noir!) et à mes stagiaires : Maud Barnabe et Vincent Giorgi. A tous je leur souhaite une belle réussite future.

Abréviations

AIBN : azoisobutyronitrile
APTS : acide *para*-toluènesulfonique
9-BBN : 9-borabicyclononane
bt : biotinylé
Boc : *tert*-butyloxycarbonyle
Bop : benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)-phosphonium hexafluorophosphate
CAS : acide camphorsulfonique
Cbz : benzyloxycarbonyle
CDI : carbonyldiimidazole
CI₅₀ : concentration inhibitrice de 50 %
Cp : cyclopentadiényl
DCC : dicyclohexylcarbodiimide
DCM : dichlorométhane
DEAD : diéthylazodicarboxylate
DIPEA : *N,N*-diisopropylethylamine
DMAP : 4-(diméthylamino)pyridine
DME : diméthoxyéthane
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
DPPA : diphénylphosphoride azide
EDCI : *N'*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-éthyl-carbodiimide
ELISA : dosage d'immunosorption liée à enzyme (enzyme-linked immunosorbent assay)
éq. : équivalent
Fmoc : 9-fluorènylméthylènoxycarbonyle
GI₅₀ : inhibition de la croissance de 50 %
HATU : *O*-(7-azabenzotrazol-1-yl)-tétraméthyluronium hexafluorophosphonate
HMPT : hexaméthylphosphorus triamide
HRMS-ESI : spectrométrie de masse haute résolution- electropray
HOBt : benzotriazole
IDCT : iodonium dicollidinium triflate
LDA : diisopropyle amidure de lithium
LC₅₀ : concentration létale de 50 %
MEC : matrice extra-cellulaire
MOM : méthoxyméthyl
μw : micro-ondes
NBS : *N*-bromosuccinimide
NMO : *N*-méthylmorpholine *N*-oxyde

NOESY : Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy

dba : tris(dibenzylidène-acétone)

mp : point de fusion (melting point)

PPTS : pyridinium tosylate

R_f : rapport frontal

RMN : résonance magnétique nucléaire

RX : rayon X

TBAF : fluorure de tétrabutylammonium

TBS, TBDMS : *tert*-butyl diméthylsilyle

TGI : inhibition totale de la croissance cellulaire (Total Growth Inhibition)

*t*BuOK : *tert*iobutylate de potassium

TFA : acide trifluoracétique

TFP : trifurylphosphine

THF : tétrahydrofurane

TMS : triméthylsilyl

Ts : tosyl, *p*-toluènesulfonyl

Tr : trityl

VEGF : Facteur de Croissance des Vaisseaux Endotheliaux (Vascular Endothelial Growth Factor)

Sommaire

Introduction générale	- 1 -
Rappels Bibliographiques	- 5 -
I- Définition, synthèse et réactivité d'<i>exo</i>-glycols	- 6 -
I.1- Définition	- 6 -
I.2- Généralités	- 7 -
I.3- Synthèse et réactivité d' <i>exo</i> -glycols.....	- 7 -
I.3.1- Méthodes directes	- 8 -
a) <i>Réaction de Wittig</i>	- 8 -
b) <i>Oléfination par le réactif de Tebbe</i>	- 13 -
c) <i>Oléfination par le réactif de Julia</i>	- 14 -
I.3.2- Méthodes indirectes	- 15 -
a) <i>Oléfination par réaction d'élimination</i>	- 15 -
b) <i>Oléfination par la réaction de Fischer-Zach</i>	- 16 -
c) <i>Oléfination par la réaction de Ramberg-Backlund</i>	- 16 -
d) <i>Oléfination par la réaction de Bamford-Stevens</i>	- 17 -
I.3.3- Synthèse d' <i>exo</i> -glycols et couplages pallado-catalysés	- 18 -
II- Utilisation des <i>exo</i>-glycols	- 22 -
II.1- Synthèse de produits naturels et d'analogues	- 22 -
II.2- Synthèse d'inhibiteurs enzymatiques	- 24 -
II.1- Utilisation d' <i>exo</i> -glycols développés au laboratoire.....	- 25 -
III- Objectifs des travaux	- 29 -
Développement de méthodes de fonctionnalisation d'<i>exo</i>-glycols	- 31 -
I- Introduction	- 33 -
I.1- Objectif.....	- 33 -
I.2 – Sélectivité des réactions pallado-catalysées sur des alcènes dihalogénés.....	- 34 -
II- Réactions pallado-catalysées d'<i>exo</i>-glycols dihalogénés	- 39 -
II.1- Préparation des <i>exo</i> -glycols dihalogénés	- 39 -
II.2- Réactions pallado-catalysées sur l' <i>exo</i> -glycol dichloré.....	- 40 -
II.3- Réactions pallado-catalysées sur l' <i>exo</i> -glycol dibromé.....	- 40 -

II.3.1- Premier couplage pallado-catalysé.....	- 41 -
a) <i>Couplage de Suzuki</i>	- 41 -
b) <i>Stéréochimie de l'isomère majoritaire</i>	- 45 -
c) <i>Couplage de Stille</i>	- 48 -
d) <i>Couplage de Sonogashira</i>	- 51 -
e) <i>Bilan</i>	- 52 -
II.4- Synthèse d' <i>exo</i> -glycols différemment disubstitués	- 52 -
II.5- Synthèse d'un <i>exo</i> -glycol disubstitué à partir du méthoxycarbonyl <i>exo</i> -glycol 11	- 55 -
II.5.1- Préparation du dérivé bromé vinylique	- 55 -
a) <i>Bibliographie</i>	- 56 -
b) <i>Bromation des méthoxycarbonyl <i>exo</i>-glycols 11 (Isomères Z et E)</i>	- 59 -
c) <i>Bromation sur d'autres dérivés méthoxycarbonyl <i>exo</i>-glycols</i>	- 62 -
d) <i>Mécanisme de la réaction de bromation</i>	- 63 -
II.5.2- Couplages pallado-catalysés sur l'ester bromé vinylique	- 64 -
a) <i>Couplage de Suzuki</i>	- 64 -
b) <i>Couplage de Stille</i>	- 66 -
c) <i>Couplage de Heck</i>	- 66 -
d) <i>Réaction d'amination</i>	- 67 -
e) <i>Détermination de la stéréochimie des composés bromés</i>	- 68 -
III- Hydrogénation des <i>exo</i>-glycols	- 72 -
III.1- Introduction.....	- 72 -
III.2- Hydrogénation des composés monobromés	- 72 -
III.3- Hydrogénation des <i>exo</i> -glycols disubstitués	- 74 -
III.3.1- Hydrogénation des <i>exo</i> -glycols diaromatiques	- 74 -
III.3.2- Hydrogénation des méthoxycarbonyl- <i>exo</i> -glycols substitués.....	- 76 -
IV- Conclusion	- 78 -
 Synthèse d'<i>exo</i>-glycols disubstitués inspirés de la phenstatine	- 81 -
I- Objectifs	- 83 -
II- La tubuline, cible de choix dans le traitement anti-cancéreux	- 85 -
II.1- La mitose, processus de multiplication cellulaire	- 85 -
II.2- La tubuline	- 87 -
II.3- Les inhibiteurs connus.....	- 88 -

II.4- Conclusion	- 97 -
III- Développement d'<i>exo</i>-glycols fonctionnalisés par 2 noyaux aromatiques	- 99 -
III.1- Introduction du premier noyau aromatique	- 99 -
III.2- Introduction du second noyau aromatique	- 100 -
III.2.1- Synthèse d'acide boronique.....	- 100 -
III.2.2- Réaction de Suzuki.....	- 101 -
III.3- Déprotection sélective de l'isopropylidène 6,7	- 102 -
IV- Développement d'une série d'analogues simplifiés.....	- 105 -
IV.1- Préparation du dérivé dibromé	- 105 -
IV.2- Introduction du premier noyau aromatique.....	- 106 -
IV.3- Introduction du second noyau aromatique	- 107 -
IV.3.1- Seconde réaction de Suzuki	- 107 -
IV.3.2- Réaction de Zemplen	- 108 -
V- Tests biologiques.....	- 109 -
V.1- Test sur l'inhibition de la polymérisation de la tubuline.....	- 109 -
V.2- Test sur l'inhibition de la croissance cellulaire	- 110 -
V.2.1- Test au National Cancer Institute	- 110 -
V.2.2- Test au laboratoire du Pr. Stéphane Flament.....	- 114 -
VI- Modélisation moléculaire des composés synthétisés	- 116 -
VII- Conclusion.....	- 119 -
Synthèse de peptidomimétiques à base de sucres à visée anti-angiogénique	- 121 -
I- Objectifs.....	- 123 -
II- Introduction	- 124 -
II.1- L'angiogenèse.....	- 124 -
II.2- Le Facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF).....	- 126 -
II.3- Le Récepteur Neuropiline 1 (NRP-1)	- 129 -
II.3.1- Description et Rôle de NRP-1	- 129 -
II.3.2- Les ligands connus du récepteur neuropiline-1	- 131 -
III- Conception de molécules ligands potentiels de NRP-1.....	- 135 -
III.1- Principes et avantages des peptidomimétiques	- 135 -
III.1.1- Isostères de liaison peptidique.....	- 135 -
III.1.2- Analogues rigidifiés	- 137 -

III.1.3- Utilisation de plates-formes hétérocycliques	137 -
III.2- Conception de ligands potentiels de NRP-1 à base d'unité saccharidique	140 -
III.2.1- Sélection des chaînes latérales introduites.....	140 -
III.2.2- Sélection de la plate-forme saccharidique	141 -
IV- Synthèse de peptidomimétiques à base de sucre en tant que ligands du récepteur neuropiline-1	144 -
IV.1- Synthèse en série <i>gulo</i>	144 -
IV.1.1- Stratégie de synthèse	144 -
IV.1.2- Fonctionnalisation de la plate-forme en C-1	145 -
IV.1.3- Fonctionnalisation en C ₇ : Introduction de groupements fonctionnels mimes de la chaîne latérale de l'arginine.....	148 -
<i>a) Préparation de la fonction aldéhyde</i>	<i>148 -</i>
<i>b) Introduction de mimes de guanidine par réaction d'amination réductrice.....</i>	<i>150 -</i>
<i>c) Introduction de fonctions guanidine et arginine</i>	<i>153 -</i>
IV.2- Synthèse de la série heptonogluco.....	160 -
V- Evaluation de l'affinité des composés synthétisés avec le récepteur Neuropiline-1..	166 -
V.1- Le test ELISA relatif à NRP-1	166 -
V.2- Résultats et Discussions.....	167 -
VI- Conclusion.....	172 -
Conclusion générale	173 -
Partie expérimentale	177 -
Annexe.....	301 -
Publications et Diffusion Scientifique.....	317 -
Bibliographie.....	321 -

Introduction générale

L'un des sujets récurrents en chimie des sucres est la chimie des *C*-glycosides, non seulement par rapport au défi de leur synthèse, mais aussi car les *C*-glycosides peuvent être considérés comme des analogues de *O*-glycosides résistants aux processus métaboliques. La stabilité de ces composés leur permet de revêtir un intérêt tout particulier dans la conception d'agents thérapeutiques.

Il a été montré récemment que d'un point de vue synthétique, les *C*-glycosides peuvent être issus des *exo*-glycals possédant en position anomérique une double liaison carbone-carbone qui peut être réduite ou fonctionnalisée. De nombreuses voies d'accès à des *exo*-glycals par des méthodes directes (réaction de Wittig, de Tebbe sur la lactone correspondante) ou indirectes (réaction d'élimination, de Ramberg-Backlund) ont été rapportées. Ainsi, le développement de la chimie des *exo*-glycals s'est effectué en parallèle de celle des *C*-glycosides.

Le développement d'une méthode originale de synthèse d'*exo*-glycals a été décrit au laboratoire par l'intermédiaire de la réaction de Wittig sur des lactones de sucres. Les molécules ainsi synthétisées ont été utilisées dans le développement de composés d'intérêt pharmacologique : analogues de spironucléosides, β -glycopeptides, peptidomimétiques et molécules naturelles. Bien qu'elle soit tout à fait intéressante, cette réaction ne donne accès qu'à des *exo*-glycals de structures peu diversifiées (Cl, Br, COOMe, CN). Ce présent travail s'inscrit dans la continuité de ces recherches et répond à une double motivation, à savoir la recherche de nouvelle méthodologie de synthèse et la conception de composés d'intérêt pharmacologique.

Dans un premier temps, la fonctionnalisation d'un *exo*-glycal mono- ou dihalogéné préalablement décrit au laboratoire a été mise au point par des réactions de couplage pallado-catalysé. L'introduction stéréosélective et successive de différents groupements (aromatiques, hétéroaromatiques, alcenyls) a conduit à divers *exo*-glycals différemment disubstitués. Nous avons ensuite montré que ces *exo*-glycals ont donné accès à des *C*-glycosides par hydrogénation catalytique.

Dans un second temps, en s'appuyant sur l'expertise de la chimie des *exo*-glycals et des *C*-glycosides propre au laboratoire et en utilisant la méthodologie de fonctionnalisation nouvellement acquise, des molécules susceptibles de présenter des activités biologiques dans le domaine des anti-tumoraux ont été synthétisées. La fonctionnalisation des *exo*-glycals a été utilisée afin de développer des analogues de la phenstatine, composé récemment décrit pour son une activité inhibitrice de la polymérisation de la tubuline et de

la prolifération de cellules cancéreuses. Deux séries d'analogues de la phenstatine sur la base d'un *exo*-glycal et d'un motif di(hydroxyméthyl)éthylène ont été préparées par réactions successives de couplage pallado-catalysé et testées. Parallèlement, nous avons développé l'utilisation d'un *C*-glycoside en tant que plate-forme fonctionnelle pour la préparation de dérivés peptidomimétiques en tant que ligands potentiels du récepteur neuropiline 1 (NRP-1) impliqué dans le processus de l'angiogenèse.

Rappels Bibliographiques

I- Définition, synthèse et réactivité d'*exo*-glycals

I.1- Définition

Le terme glycal désigne une molécule saccharidique insaturée. Parmi les glycals, deux sous-familles se distinguent : les *endo*-glycals et les *exo*-glycals. Le terme *endo*-glycals est attribué à des molécules saccharidiques dont l'insaturation est située à l'intérieur du cycle glycosidique. Le terme *exo*-glycals est attribué à des molécules saccharidiques dont l'insaturation est située à l'extérieur du cycle glycosidique. Parmi les *exo*-glycals on trouve notamment les molécules de type *C*-glycosylidène, c'est-à-dire des molécules osidiques dont la position anomère est fonctionnalisée par une double liaison carbone-carbone. Les *C*-glycosylidènes sont communément nommés *exo*-glycals dans la littérature, nous conserverons cette dénomination tout au long de ce manuscrit (Figure 1).

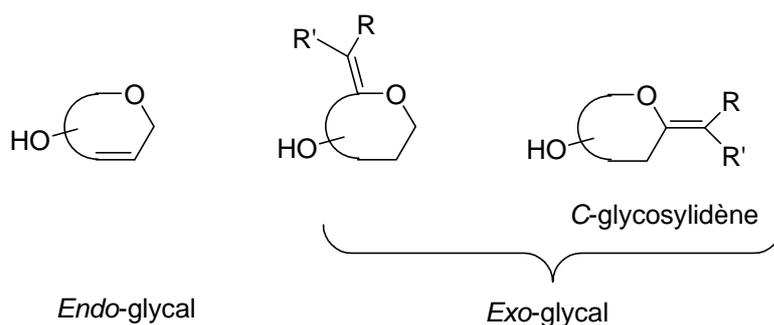


Figure 1

De telles oléfines peuvent présenter un intérêt en tant que précurseurs de *C*-glycosides si la double liaison est réduite selon une grande stéréosélectivité. La présence de l'atome d'oxygène influence grandement la réactivité de cette double liaison et apporte une réactivité intéressante à ces oléfines. La synthèse de ces *exo*-glycals ainsi que l'étude de leur réactivité ont été entreprises au cours de ces dernières années. Nous présenterons ici un ensemble non-exhaustif d'exemples des travaux publiés dans la littérature.

I.2- Généralités

Au cours des vingt-cinq dernières années, de nombreuses méthodes de synthèse d'*exo*-glycols ont été développées. Parmi les méthodes que l'on peut nommer indirectes, les éliminations de sélénioxyde et d'halogènes ont été les premières réactions décrites. Par la suite, les réactions mettant en jeu un réarrangement ont été développées (Bamford-Stevens, Ramberg-Backlund). Toutes ces oléfinations correspondent à des méthodes d'accès à des *exo*-glycols nécessitant plusieurs étapes de synthèse. Parallèlement, la synthèse de ces composés a été décrite selon des méthodes directes à partir de lactone de sucre, au travers de réactions d'oléfinations (Wittig, Tebbe, Petasis, Julia). L'accès à des *exo*-glycols s'effectue alors en une seule étape à partir de la lactone de sucre (Figure 2). Toutes ces voies de synthèse vers des *exo*-glycols, substitués ou non selon la méthode employée, permettent un accès facile et efficace à ce type de composés.

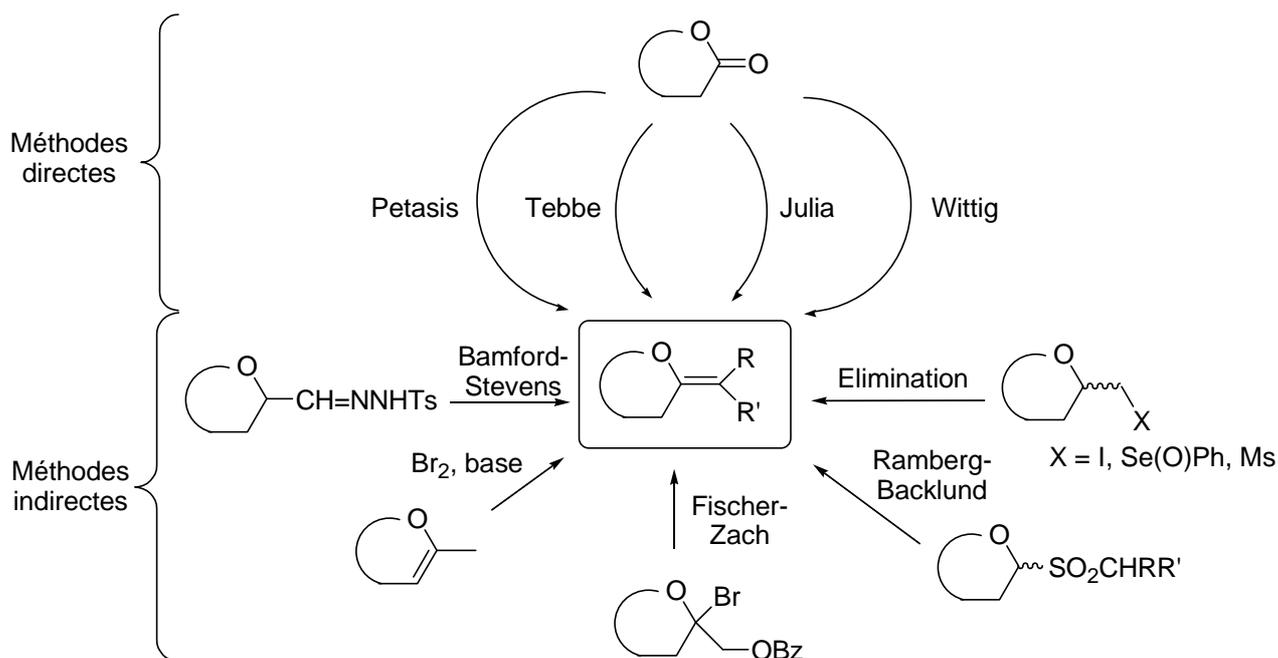


Figure 2. Différentes voies d'accès aux *exo*-glycols

I.3- Synthèse et réactivité d'*exo*-glycols

Le développement de la synthèse des *exo*-glycols, qu'elle soit directe ou indirecte, a conduit à étudier également leur réactivité. Celle-ci s'est révélée très intéressante et a permis au travers de nombreuses réactions telles que l'hydrogénation, l'hydroboration,

l'attaque nucléophile 1,4, la synthèse de nombreuses molécules, notamment de C-glycosides originaux.

La réactivité de ces composés C-glycosylidène a été largement étudiée et décrite au labo et a conduit à la rédaction d'une revue en 2004.¹ Nous avons souhaité présenter ici, en nous inspirant de cette revue rédigée au laboratoire et de la littérature plus récente, quelques exemples représentant les différentes voies d'accès à des *exo*-glycals ainsi que leur utilisation en synthèse organique.

I.3.1- Méthodes directes

a) Réaction de Wittig

Depuis plusieurs années, une thématique importante au sein du groupe SUCRES est le développement et la synthèse d'*exo*-glycals à partir de la réaction de Wittig. Cette stratégie a permis la synthèse directe d'*exo*-glycals à partir de lactone de sucre et également la fonctionnalisation de la double liaison *via* la préparation du phosphorane partenaire. Divers *exo*-glycals fonctionnalisés ont ainsi été synthétisés au laboratoire.

La première synthèse d'*exo*-glycal décrite par M. Chapleur en 1984 par réaction de Wittig concernait la synthèse d'*exo*-glycal dichloré à partir de la réaction de la tris(diméthylamino)phosphine et du CCl₄ à -40°C sur une série de lactones protégées.^{2, 3} Cette synthèse a été revue en 1994 par Lakhrissi *et al.* avec l'usage de Ph₃P (moins réactive) et de CCl₄ au reflux du THF.⁴ La réaction de Wittig sur des lactones de sucres est condition-dépendante et peut également être effectuée sur des esters aliphatiques simples.

Par ailleurs, ces *exo*-glycals dichlorés ont été réduits par action du Nickel de Raney dans l'acétate d'éthyle. Cette réaction induit l'élimination des deux chlores et la réduction de la double liaison *exo*-cyclique pour conduire aux méthyl-C-glycosides correspondants. Cette réaction est très stéréosélective et est contrôlée par l'encombrement stérique induit par les isopropylidènes du sucre protégé. Ainsi, le dérivé *manno* a conduit à un C-glycoside totalement β alors que le dérivé *gulo* à un C-glycoside totalement α (Schéma 1).²

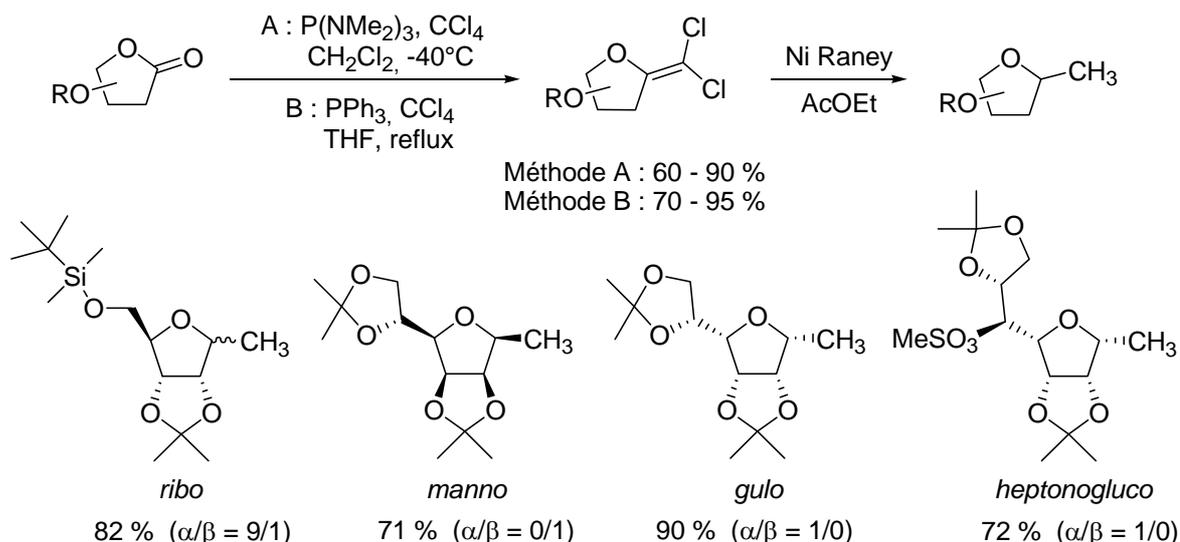


Schéma 1. Dichlorométhylénation et réduction au Nickel de Raney

Par la suite, le groupe a développé en 1996 une synthèse d'*exo*-glycols à partir du méthylène(méthoxycarbonyl)triphenylphosphorane. Cette réaction de Wittig a dû être effectuée en tube scellé afin de pouvoir placer le mélange réactionnel à une température de 140°C dans le toluène et ainsi conduire aux liaisons exocycliques *E* ou *Z* trisubstituées.⁵

Parallèlement, Xie *et al.* ont démontré des résultats semblables à partir de *tert*-butyloxy- et (éthylloxycarbonyl)méthylène(triphényl)phosphorane.⁶

En 2000, notre groupe a décrit à nouveau une réaction de Wittig à partir cette fois-ci de cyanométhylènetriphenylphosphorane. Cette réaction a été effectuée avec de bons rendements dans le toluène à 110°C. A noter que cet ylure de phosphore est instable aux températures trop élevées (au dessus de 110°C) et empêche ainsi l'utilisation de tube scellé (Schéma 2).⁷

La réaction de Wittig sur des lactones de sucres est condition-dépendante, celle-ci s'effectue également sur des fonctions esters classiques dans les mêmes conditions réactionnelles.

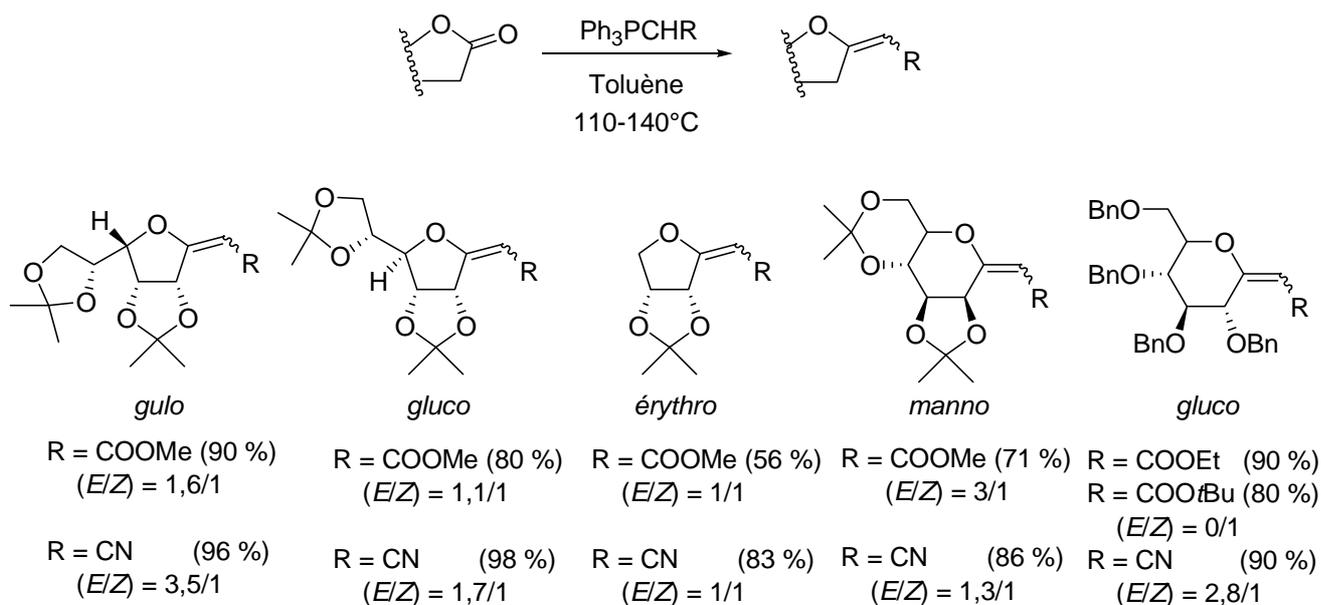


Schéma 2. Oléfination de Wittig

Parallèlement à ces travaux, le groupe a décrit la réduction de la double liaison de ces *exo*-glycals conjugués par une hydrogénation catalytique au palladium sur charbon. A nouveau cette hydrogénation est fortement stéréosélective (exclusivement α ou β selon le sucre) et conduit aux *C*-glycosides fonctionnalisés correspondants.⁷ La réduction par hydrogénation catalytique s'est révélée être un moyen puissant et efficace de synthétiser des *C*-glycosides diastéréoisomériquement purs à partir des *exo*-glycals correspondants avec de très bons rendements (Schéma 3).

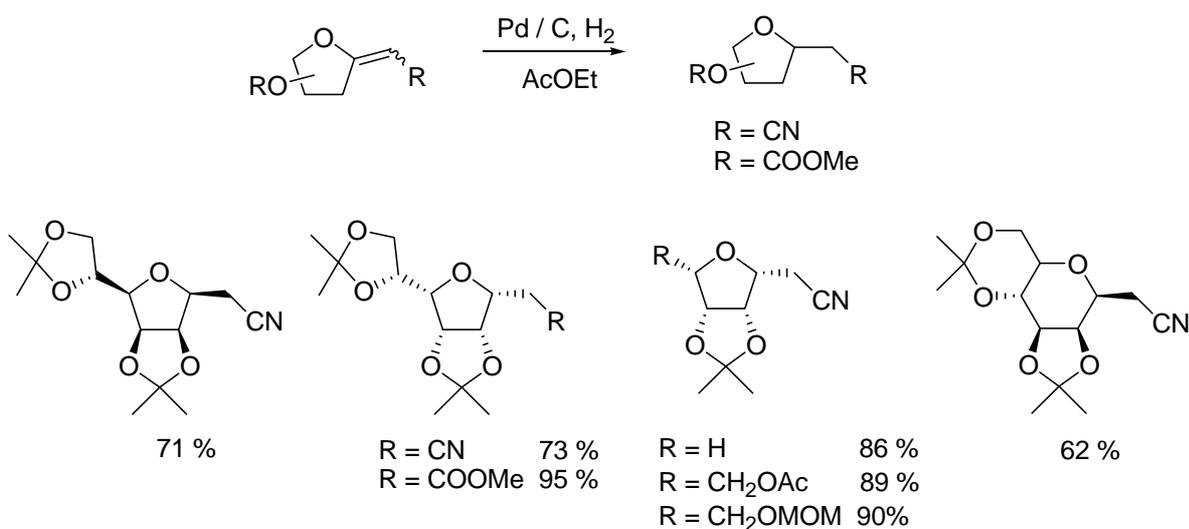


Schéma 3. Hydrogénation d'*exo*-glycals

La préparation d'*exo*-glycols fonctionnalisés par une fonction ester ou nitrile conduit à des composés possédant une double liaison conjuguée. La réactivité particulière de ces systèmes est connue depuis de nombreuses années en chimie organique, notamment au travers de l'attaque nucléophile de type 1,4.

Au laboratoire, Lakhrissi *et al.* ont exploité ce type de réactivité sur les méthoxycarbonyl*exo*-glycols. En effet, lors de la réaction de Wittig sur l'heptonolactone présentant un hydroxyle libre, les auteurs ont observé un produit secondaire issu de l'attaque 1,4 de l'alcool sur la double liaison. Cette hypothèse fut ensuite confirmée par le traitement de l'*exo*-glycol (*E* ou *Z*) hydroxylé par le DBU conduisant à nouveau au composé bicyclique avec un excellent rendement.⁸ Aucune réactivité de ce type sur des *exo*-glycols n'avait alors été observée auparavant. Cette réactivité permet dans ce cas de synthétiser des molécules osidiques bicycliques (Schéma 4).

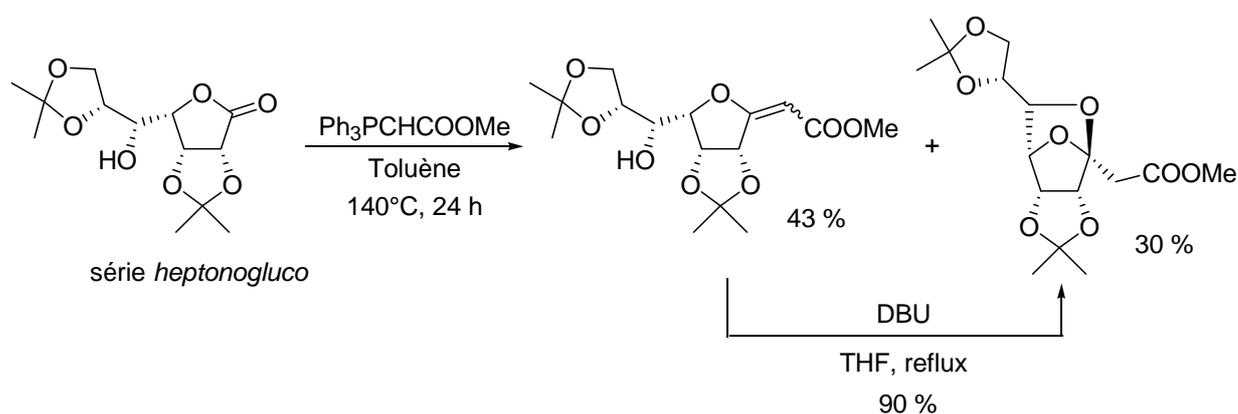
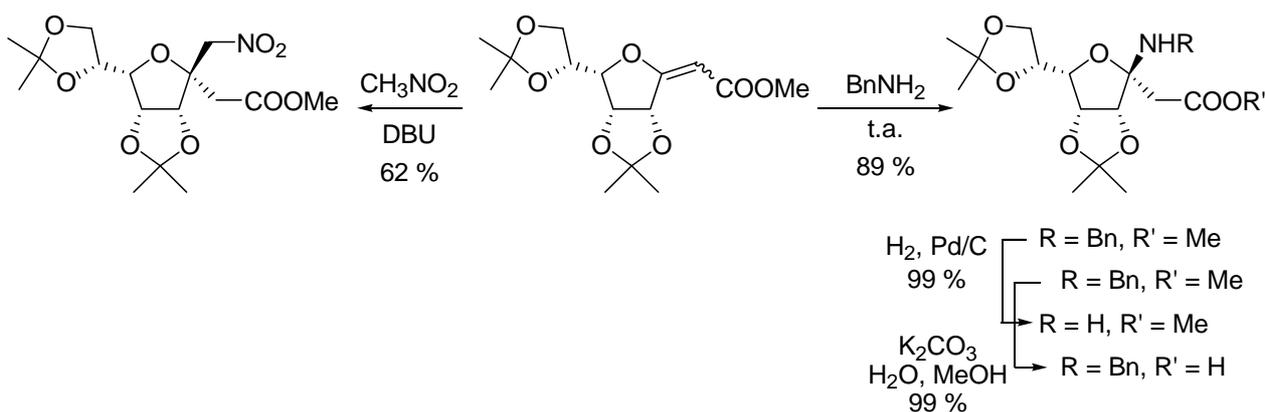


Schéma 4. Formation de bicyclic osidique

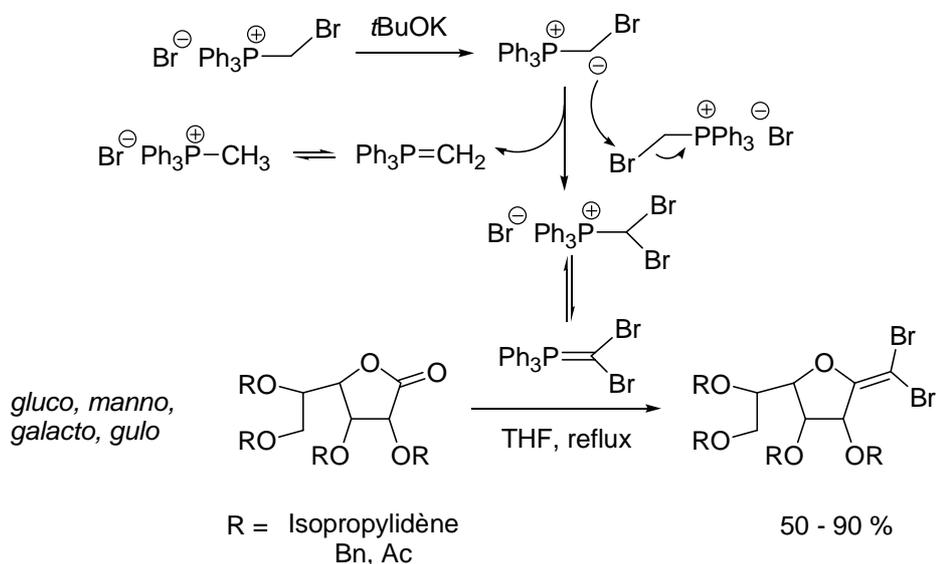
Cette réactivité a ensuite été exploitée pour la synthèse de β -amino-acides par attaque nucléophile en 1,4 de benzylamine sur des méthoxycarbonyl*exo*-glycols. Cette réaction s'effectue avec de très bons rendements et une excellente stéréosélectivité.⁹

De même, l'attaque de nitrométhane sur cet *exo*-glycol a conduit à des précurseurs de γ -amino-acides avec un bon rendement (Schéma 5).¹⁰

Schéma 5. Synthèse d'acides β et γ -aminés

Le groupe a développé en 2001 la synthèse d'*exo*-glycals dibromés par une réaction de Wittig sur des lactones protégées par le couple bromure de bromométhyltriphenylphosphonium / *tert*-butylate de potassium.

Après formation de l'ylure de phosphore par réaction acido-basique avec le *t*BuOK, le phosphorane aussitôt obtenu réagit alors avec le sel de phosphonium de départ pour conduire au réactif dibromé. Après ajout de la lactone, la réaction de Wittig conduit au dérivé *exo*-glycal dibromé (Schéma 6).¹¹

Schéma 6. Mécanisme réactionnel de l'*exo*-glycal dibromé

La synthèse d'*exo*-glycals au travers de la réaction de Wittig a permis l'obtention de double liaison *exo*-cyclique fonctionnalisée par des groupements particulièrement

intéressants (halogène, ester, nitrile) avec de très bons rendements. La fonctionnalisation directe de la lactone correspondante par l'ylure de phosphore a permis ainsi de limiter le nombre d'étapes de synthèse pour la préparation d'*exo*-glycols substitués.

b) Oléfination par le réactif de Tebbe

En 1984, Wilcox *et al.* ont décrit la première voie de synthèse de méthylène *exo*-glycol obtenu par action du réactif de Tebbe sur la lactone de sucre correspondante. Cette méthode a permis une approche directe de la synthèse d'*exo*-glycols, cependant sans pouvoir fonctionnaliser la double liaison directement (Schéma 7).¹²

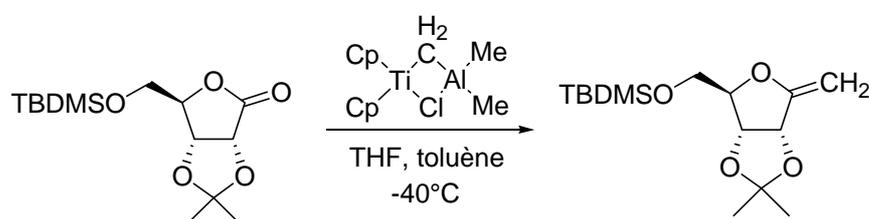


Schéma 7. Oléfination par le réactif de Tebbe

Rajanbabu *et al.* ont décrit en 1986 la réaction d'hydroboration sur un méthylène *exo*-glycol obtenu également par le réactif de Tebbe. Cette réaction a été effectuée avec le borane ou le 9-BBN dans le THF suivi d'un traitement au peroxyde d'hydrogène. L'utilisation de 9-BBN induit une forte stéréosélectivité de la réaction pour ne conduire qu'à un seul stéréoisomère (β) avec un excellent rendement de 94 % (Schéma 8).¹³

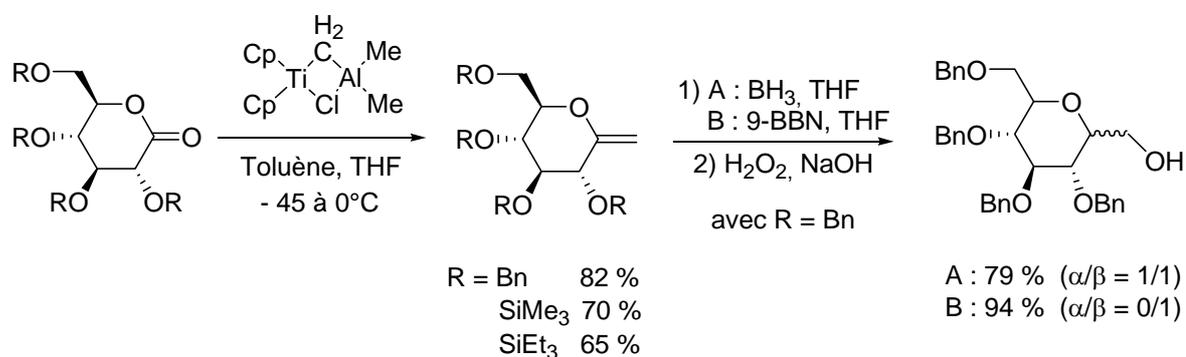


Schéma 8. Oléfination de Tebbe et hydroboration

En 2002, Tanaka *et al.* ont utilisé cette même procédure. Après méthylation de la lactone correspondante par le réactif de Tebbe, l'*exo*-glycal obtenu a subi une réaction d'hydroboration. L'utilisation de borane sur le dérivé protégé par des groupements *tert*-butylsilyls a conduit à un mélange d'isomères α/β pour un ratio de 1,8/1 avec un rendement de 80 %. Ce résultat a été surprenant puisqu'au regard des précédents résultats d'hydroboration sur ce type de molécules, l'isomère β est habituellement majoritaire. Les auteurs ont interprété ce résultat par l'hypothèse d'une déformation de la forme chaise du pyranose et de l'orientation du groupement silylé en C₂ en position axiale gênant l'approche logique du borane sur la double liaison. Cette hypothèse a été confirmée par la non réactivité du 9-BBN. Le simple changement de la nature des groupes protecteurs (éthers silylés linéaires remplacés par des éthers silylés cycliques) modifie totalement la stéréochimie de la réaction. L'usage de borane est déjà très stéréosélectif puisque les C-glycosides ont été obtenus avec un ratio α/β de 1/9 et seul l'isomère β est obtenu par l'utilisation de 9-BBN (Schéma 9).¹⁴

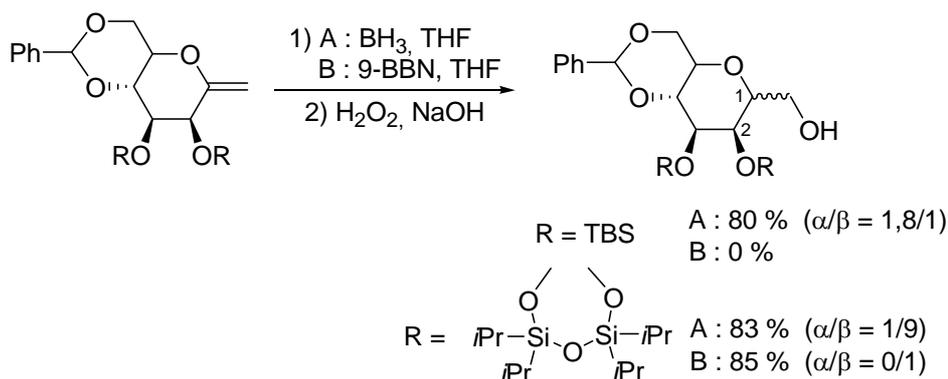


Schéma 9. Hydroboration de méthylène *exo*-glycal

c) Oléfination par le réactif de Julia

Plus récemment, une variante de la réaction de Julia a permis à l'équipe de Goekjian *et al.* de préparer directement une série d'*exo*-glycals à partir de lactones en série *gluco*. Cette méthode a donc permis de fonctionnaliser directement la double liaison par des groupements méthyl, cyclopentyl, isopropyl et hexyl *via* la préparation préalable du réactif de Julia. Les rendements de la réaction ont été bons (60-77 %) avec une très bonne stéréosélectivité ($E/Z = 8/2, 9/1$) (Schéma 10).¹⁵

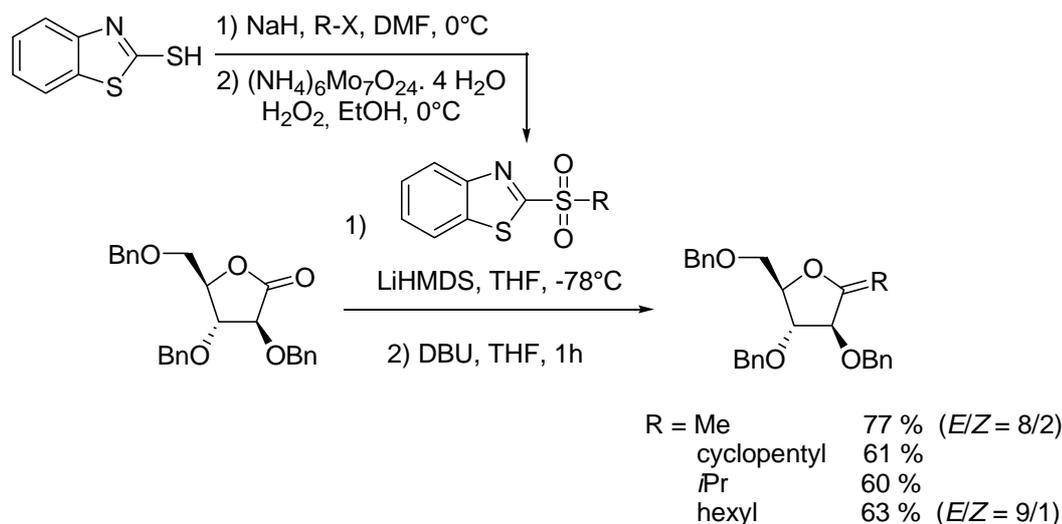


Schéma 10. Oléfination de Julia

I.3.2- Méthodes indirectes

a) Oléfination par réaction d'élimination

Lancelin *et al.* décrivent en 1985, la synthèse de méthylène *exo*-glycal par élimination d'un sélénioxyde. En effet, après oxydation du dérivé glucosidique sélénié par NaIO₄, le sélénioxyde est éliminé par traitement basique avec la diisopropylamine conduisant ainsi au méthylène *exo*-glycal correspondant (Schéma 11).¹⁶

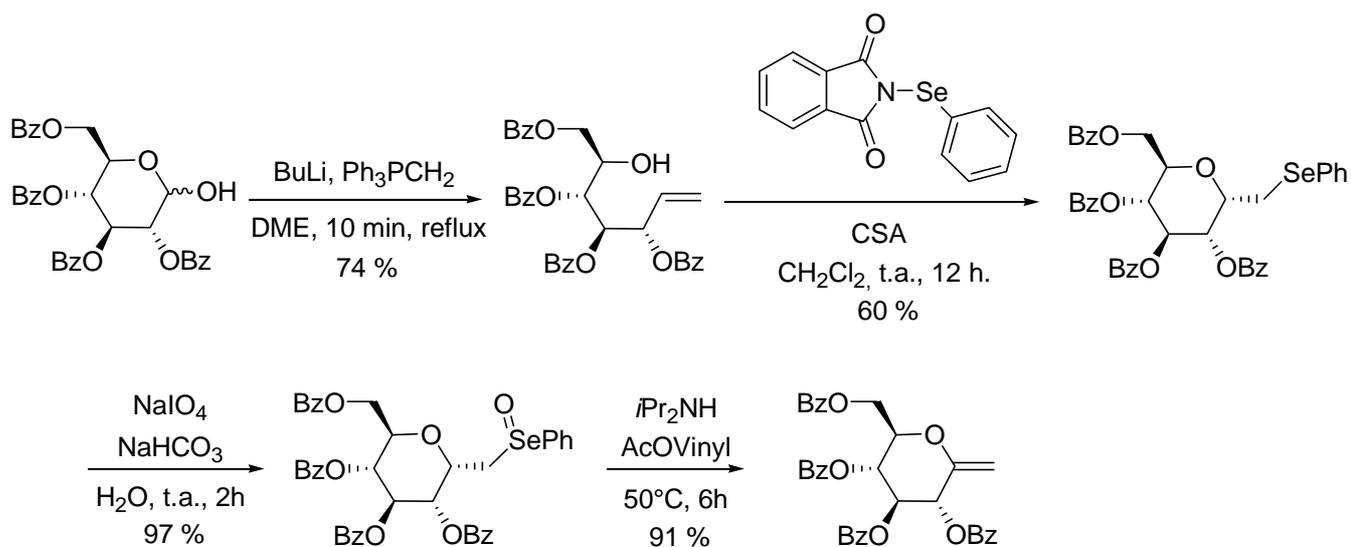


Schéma 11. Oléfination par élimination de sélénioxyde

b) Oléfination par la réaction de Fischer-Zach

Lichtenthaler *et al.* décrivent, en 1995, la synthèse de méthylène *exo*-glycal par réaction de Fischer-Zach¹⁷ sur le tétra-*O*-benzoyl- β -bromo-D-fructose. Cette réaction s'est produite par chauffage du sucre en présence de poudre de zinc et de *N*-méthyl-imidazole et conduit au méthylène *exo*-glycal correspondant (Schéma 12).¹⁸

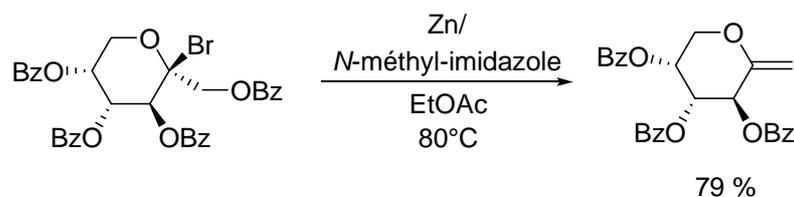


Schéma 12. Oléfination par la réaction de Fischer-Zach

c) Oléfination par la réaction de Ramberg-Backlund

En 1998, Griffin *et al.* ont décrit la première utilisation de la réaction de Ramberg-Backlund¹⁹, à partir des conditions modifiées par Meyers *et al.*²⁰, pour la synthèse de méthylène *exo*-glycal à partir de méthylglycoside en série *gluco*, *galacto* et *manno*. Après la préparation du composé sulfoné glycosylé, une base a permis l'élimination du proton acide en α de la sulfone. Après réarrangement et élimination de SO_2 , les *exo*-glycals ont été obtenus avec de bons rendements (56 et 72 %). A noter également que cette réaction a permis de fonctionnaliser directement la double liaison lors de la préparation en amont du dérivé sulfoné (Schéma 13).²¹

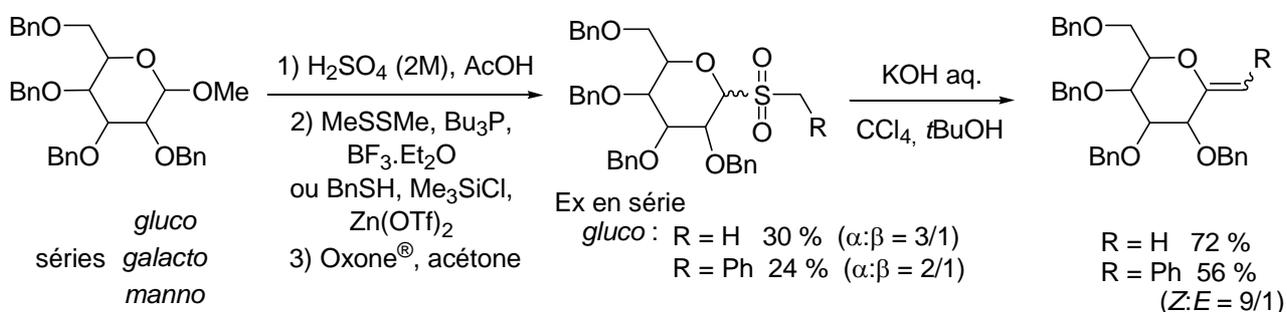


Schéma 13. Oléfination par la réaction de Ramberg-Backlund

En 2002, Paterson *et al.* ont décrit l'oléfination par le réarrangement de Ramberg-Backlund suivie d'une réaction d'hydroboration sur un sucre benzylé.²² Cette séquence a conduit à l'obtention de deux *C*-glycosides diastéréoisomères dans un ratio α/β de 1/3 avec l'utilisation de borane et n'a pas conduit au composé réduit avec l'utilisation de 9-BBN. Il est intéressant de noter dans cet exemple la réactivité et la stéréosélectivité moindres de l'*exo*-glycal substitué par un phényl par rapport à l'*exo*-glycal non substitué (avec 9-BBN, 94 % pour $\alpha/\beta = 0/1$).¹³ Le phényl de la double liaison joue donc un rôle dans le contrôle de l'approche du dérivé boré (Schéma 14).

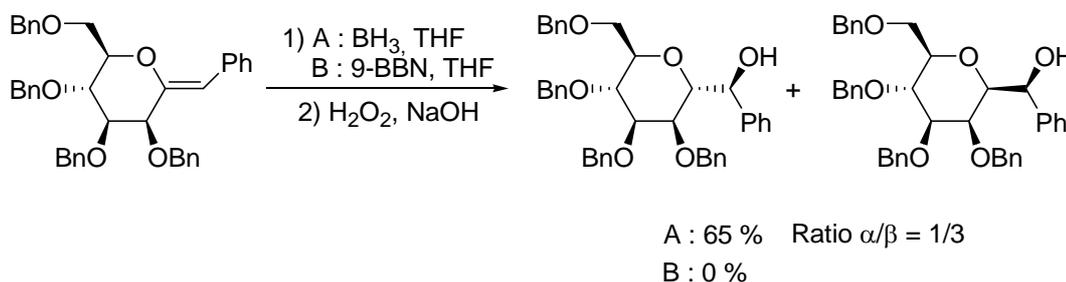


Schéma 14. Hydroboration

La limitation de la réaction d'hydroboration et notamment de sa stéréosélectivité sur des *exo*-glycals substitués a été ainsi clairement mise en évidence. La fonctionnalisation de la double liaison *exo*-cyclique nuit fortement à la réaction d'hydroboration ainsi qu'à sa stéréosélectivité. Cependant, elle reste un moyen efficace d'introduction de motif alcool sur un *C*-glycoside à partir d'*exo*-glycal simple.

d) Oléfination par la réaction de Bamford-Stevens

Tóth *et al.* décrivent, en 2001, l'utilisation de la réaction de Bamford-Stevens²³ pour la synthèse d'*exo*-glycals. Après réduction du dérivé nitrile correspondant et addition de tosylhydrazine, une élimination du tosyl est effectuée au reflux du dioxane par l'hydruure de sodium avec perte d'une molécule d'azote. La molécule subit alors immédiatement un réarrangement 1,2 d'hydrogène pour conduire à l'*exo*-glycal présentant un méthylène *exo*-cyclique (Schéma 15).²⁴

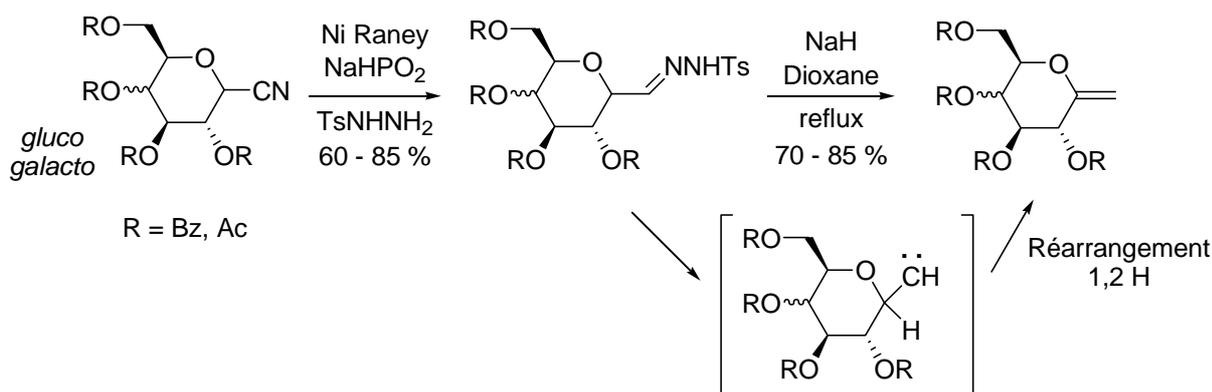
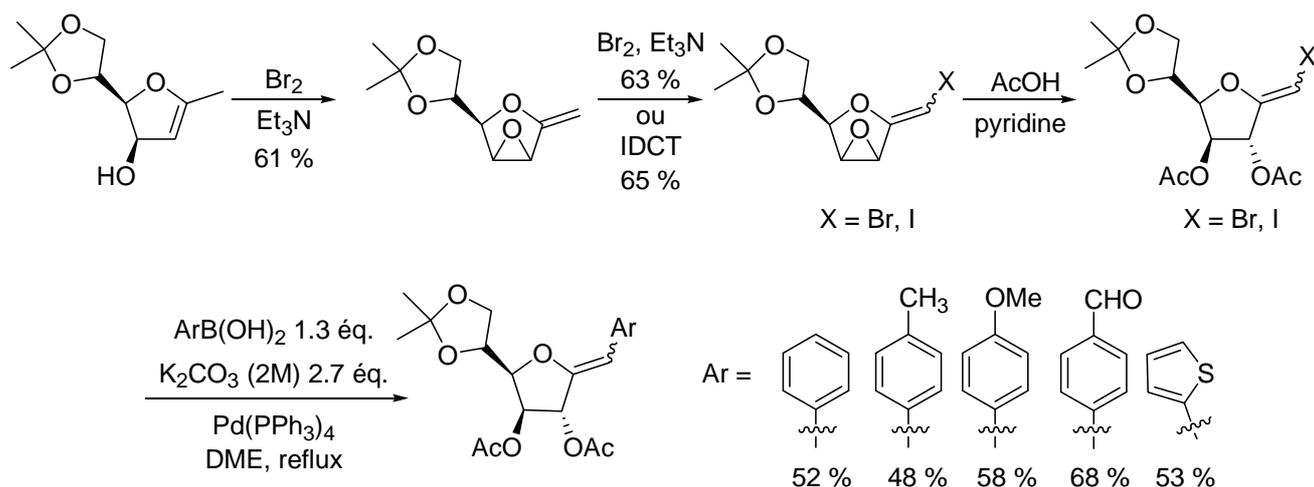


Schéma 15. Oléfination par la réaction de Bamford-Stevens

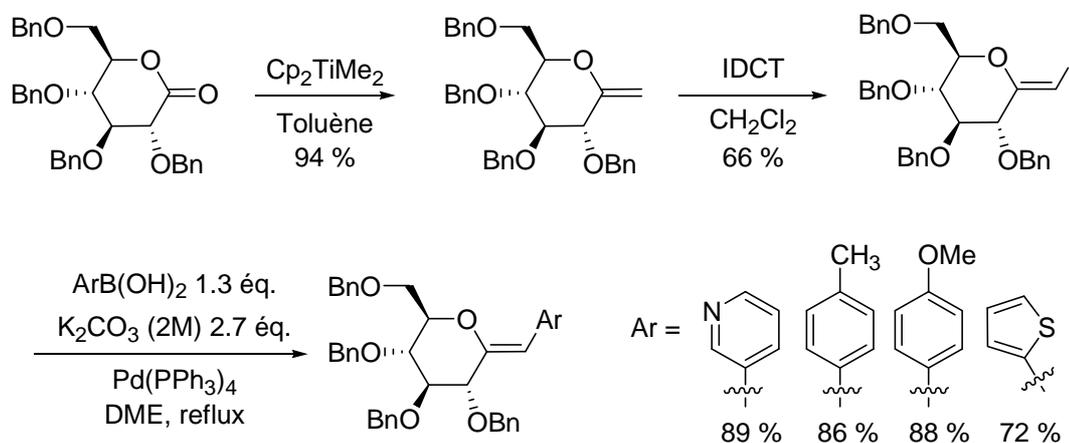
I.3.3- Synthèse d'*exo*-glycals et couplages pallado-catalysés

Ces dernières années, l'équipe de Lopez s'est particulièrement intéressée à la fonctionnalisation d'*exo*-glycals monohalogénés par réaction de couplage pallado-catalysé de type Suzuki, Stille, Sonogashira. Nous détaillons ici les principaux résultats de leurs travaux.

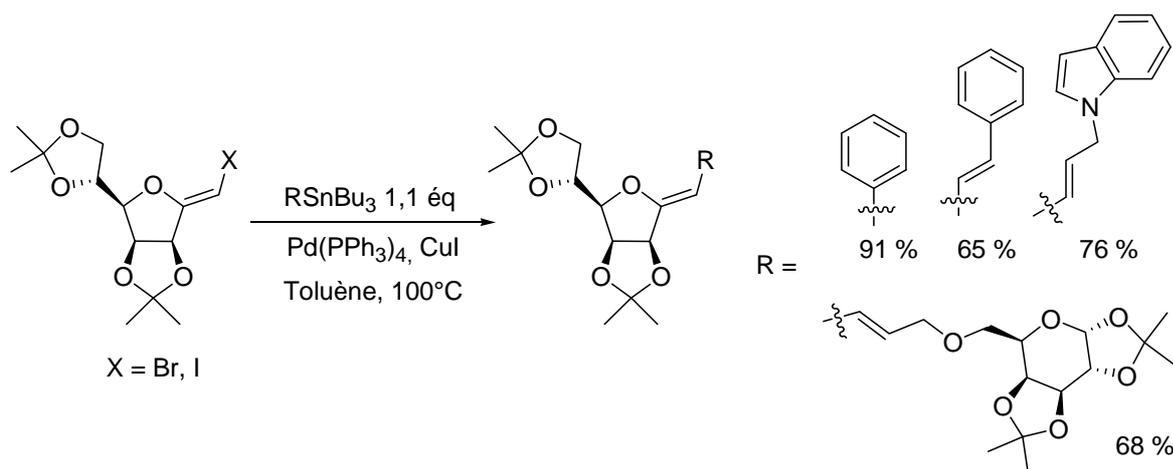
Ces *exo*-glycals halogénés en cycle furanose ont été préparés à partir d'une réaction de bromation suivie d'une élimination d'un *endo*-glycal conduisant à un *exo*-glycal époxydé. Après halogénéation de cet *exo*-glycal, l'époxyde a été ouvert par attaque nucléophile d'acide acétique. La stéréochimie de l'*exo*-glycal obtenu n'a pas été déterminée au cours de cette étude. La réaction de Suzuki dans les conditions classiques (DME reflux, Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃) a ensuite permis de substituer l'halogène de l'*exo*-glycal par des groupements aromatiques tels que phényle, méthoxyphényle, thiényl...²⁵ La stéréochimie de la double liaison n'avait alors pas été déterminée initialement. Celle-ci a été par la suite déterminée de configuration *Z* durant la suite de leurs travaux (Schéma 16).

Schéma 16. Synthèse d'*exo*-glycal furanique halogéné et couplage de Suzuki

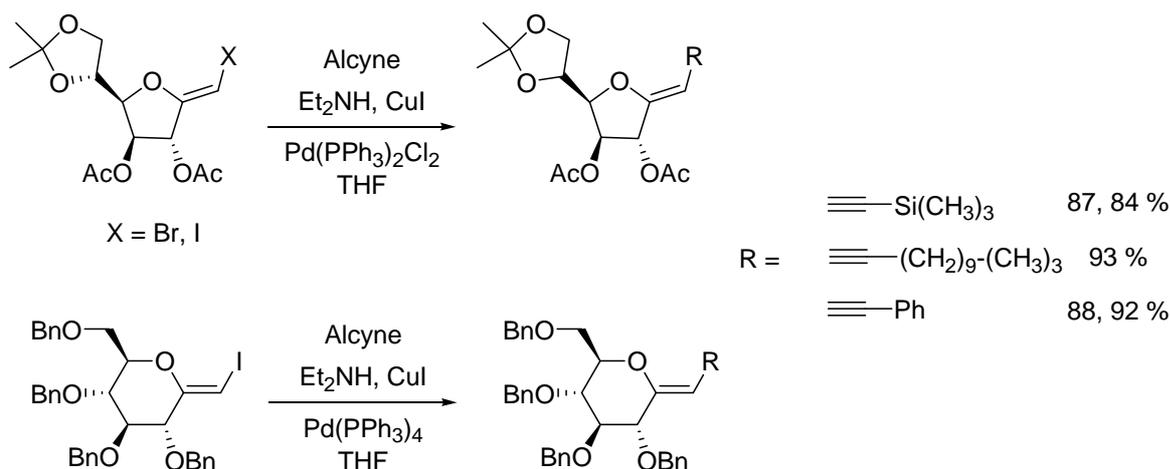
Des *exo*-glycals iodés en cycle pyranose et de configuration *gluco*, *manno* et *galacto* ont été préparés par une méthylation de la lactone correspondante par le réactif de Petasis suivi d'une iodation de l'*exo*-glycal par le triflate de iodonium dicollidinium. La réaction de Suzuki sur l'*exo*-glycal iodé en cycle pyranose a également permis de substituer l'halogène par des groupements pyrimidyl, tolyl, méthoxyphényl et thiényl avec d'excellents rendements (Schéma 17).²⁶

Schéma 17. Synthèse d'*exo*-glycal pyranique halogéné et couplage de Suzuki

La réaction de Stille sur l'*exo*-glycal monohalogéné de configuration *Z* (ici déterminée par étude NOESY en RMN) a permis à l'équipe de Lopez de synthétiser notamment des « disaccharides interconnectés » et des structures hybrides monosaccharide-indole avec de bons rendements (Schéma 18).²⁷

Schéma 18. Couplage de Stille sur un *exo*-glycal monohalogéné

Enfin, la réaction de Sonogashira a permis d'introduire des chaînes alcynes de type triméthylsilylalcétylène, décylalcétylène, phénylalcétylène sur l'*exo*-glycal monohalogéné (Schéma 19).²⁸

Schéma 19. Couplage de Sonogashira sur des *exo*-glycals monohalogénés

Récemment, Lopez *et al.* ont décrit la synthèse one-pot comprenant une réaction de Suzuki et une ouverture de l'époxyde de l'*exo*-glycal monohalogéné par attaque nucléophile d'amines. Cette stratégie originale permet de fonctionnaliser la double liaison de l'*exo*-glycal par divers groupements aromatiques et divers groupements aminés en position allylique avec une stéréochimie strictement contrôlée (Schéma 20).²⁹

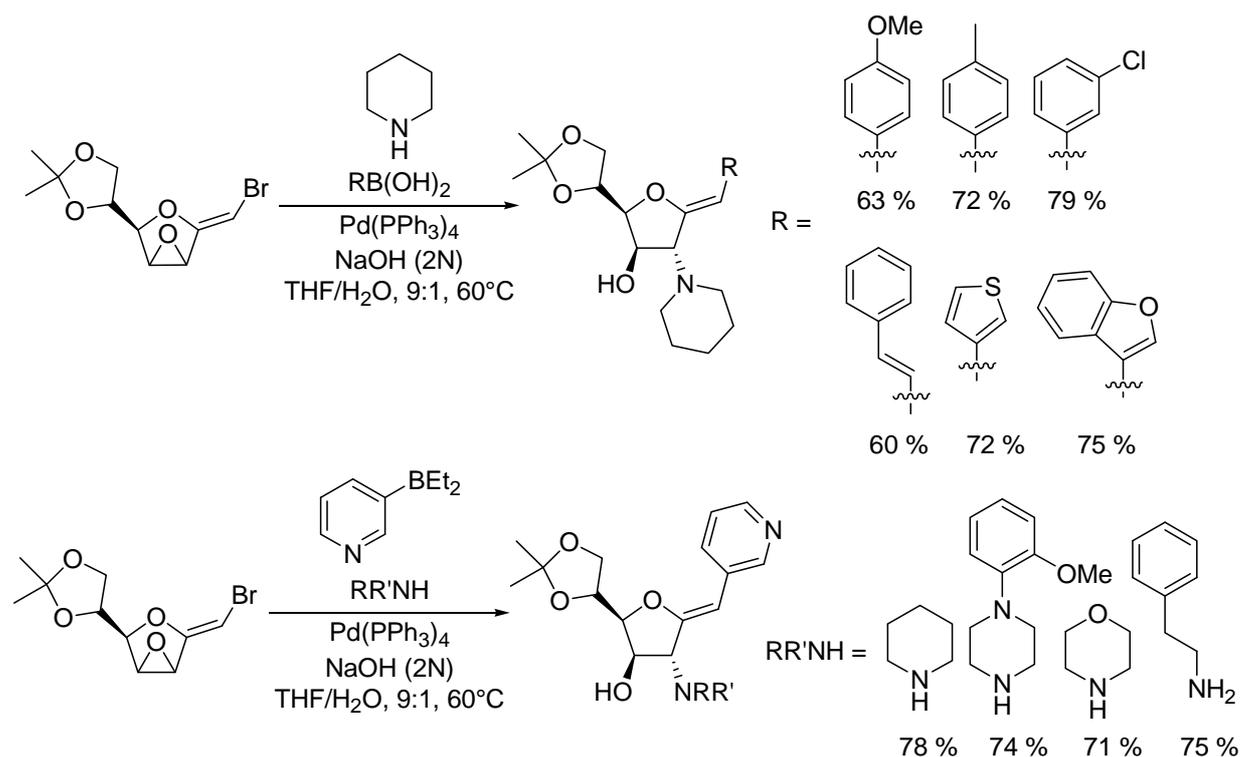


Schéma 20. Amination et couplage de Suzuki

Les travaux développés par Gomez *et al.* ont permis la préparation d'*exo*-glycals par réactions de couplage pallado-catalysé. Cependant ces réactions ne fournissent que des *exo*-glycals monosubstitués de type Z.

II- Utilisation des *exo*-glycals

La synthèse et la réactivité intéressante des *exo*-glycals ont inspiré de nombreux auteurs pour la préparation de molécules potentiellement actives. En effet, de nombreuses synthèses chimiques d'inhibiteurs enzymatiques ou de produits naturels ont été décrites dans la littérature à partir d'*exo*-glycals. Au laboratoire, ces molécules ont été utilisées en tant qu'analogues de nucléoside et pour la synthèse et l'étude conformationnelle de glycosyl- β -peptides. Nous en décrivons ici quelques exemples illustratifs.

II.1- Synthèse de produits naturels et d'analogues

La phlorizine, un aryl β -glucoside naturel, agit spécifiquement en inhibant les co-transporteurs Na^+ /glucose dans le rein et en diminuant ainsi le taux de glucose dans le sang.³⁰ Des analogues de la phlorizine, T-1095A et T-1095, ont été synthétisés et développés par Tanabe Co. comme agents antidiabétiques. Cette molécule est administrée oralement pour induire une excrétion urinaire du glucose et ainsi diminuer le niveau de glucose dans le sang (Figure 3).³¹

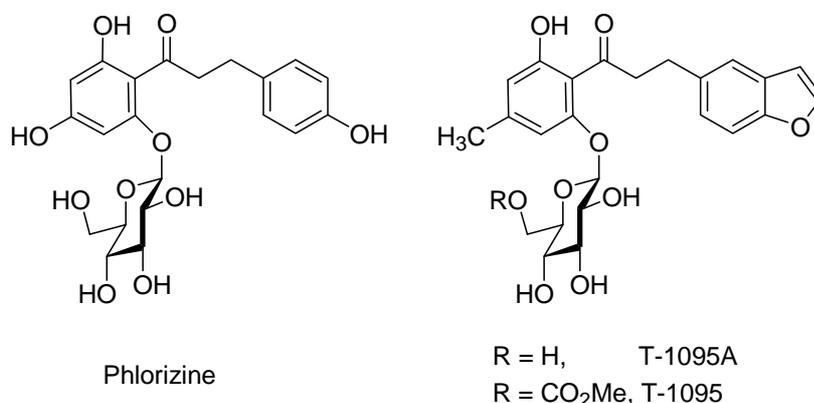


Figure 3. Phlorizine et analogues

L'équipe de Link a développé des analogues *C*-glycosides de l'agent T-1095A. La synthèse s'effectue par une réaction de Suzuki entre le dérivé aryl tosylé et le dérivé boré osidique préalablement préparé à partir du méthylène *exo*-glycal et de 9-BBN. Après déprotection des MOM, plusieurs tests *in vitro* révèlent que la molécule *C*-glycosidique est

moins active que son homologue *O*-glycosidique laissant suggérer l'importance du rôle de l'atome d'oxygène (Schéma 21).³²

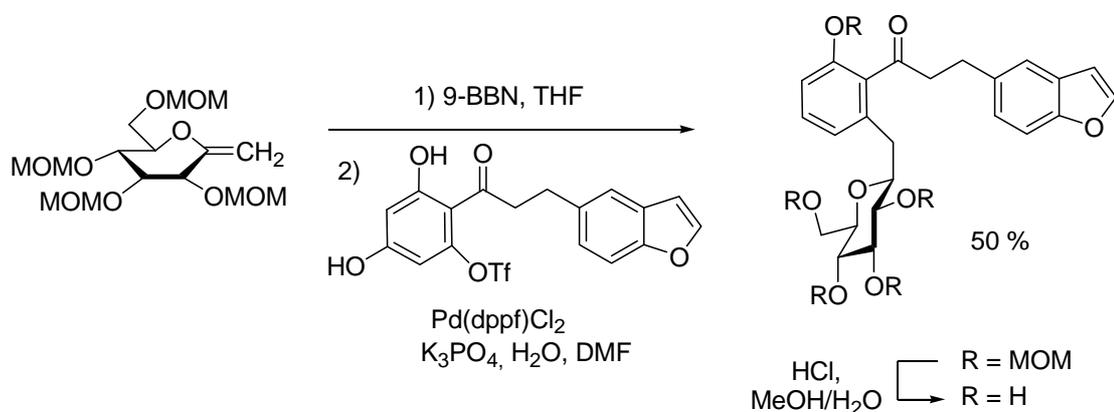


Schéma 21. Synthèse d'analogues de la Phlorizine

Les synthèses totales d'autres dérivés naturels, les réservomicynes A et B, ont exploité la réactivité des *exo*-glycals. Ces molécules sont capables d'inhiber l'activité mitogène du facteur de croissance épidermal et possèdent des activités anti-tumorales et anti-fongiques. L'étape clé de la réaction a été la formation du noyau spiroacétal à partir de la réaction de Diels-Alder entre le méthylène *exo*-glycal et la butylacroléine. Plusieurs réactions sur ce spiroacétal ont conduit à un important précurseur des réservomicynes (Schéma 22).³³

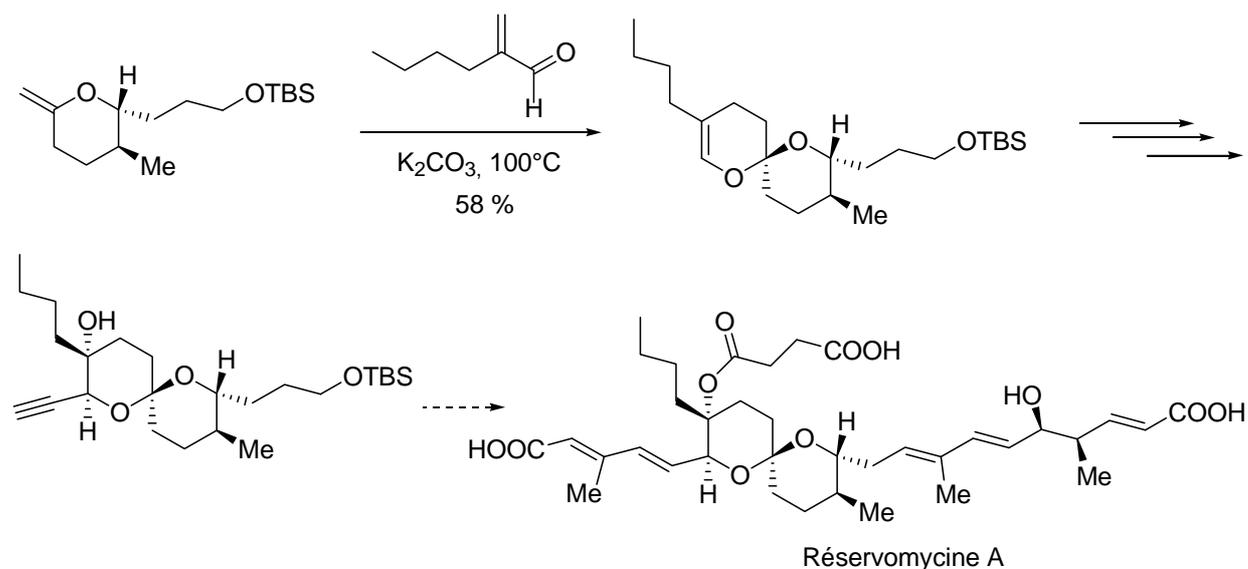


Schéma 22. Synthèse partielle de la réservomicine A

II.2- Synthèse d'inhibiteurs enzymatiques

L'équipe de Sinay a décrit en 2004 la synthèse de UDP-*exo*-galactofuranosyl glycal en tant qu'inhibiteur de l'enzyme UDP-galactopyranose mutase, catalysant l'interconversion de l'UDP-galactopyranose et de l'UDP-galactofuranose (UDP-Galf). Cette enzyme est fortement impliquée dans l'assemblage des galactanes des parois cellulaires des micobactéries. L'inhibition de la biosynthèse des galactanes bloque alors fortement le développement des micobactéries et notamment de *Micobacterium tuberculosis* très pathogène. Il est intéressant d'observer que le simple remplacement de la liaison *O*-glycoside par une double liaison bloque l'enzyme et l'inhibe rapidement ($K_i = 0,9 \text{ mM}$, $k_{\text{inact}} = 0,23 \text{ min}^{-1}$).³⁴

D'un point de vue chimique, la synthèse de l'UDP-Galf a été effectuée par réaction d'addition-élimination d'un lithien sur l'heptonogalactolactone, suivie d'une série de déprotection par hydrogénation et action du TBAF et se conclut par phosphoestérification avec l'UMP-morpholide (Schéma 23).

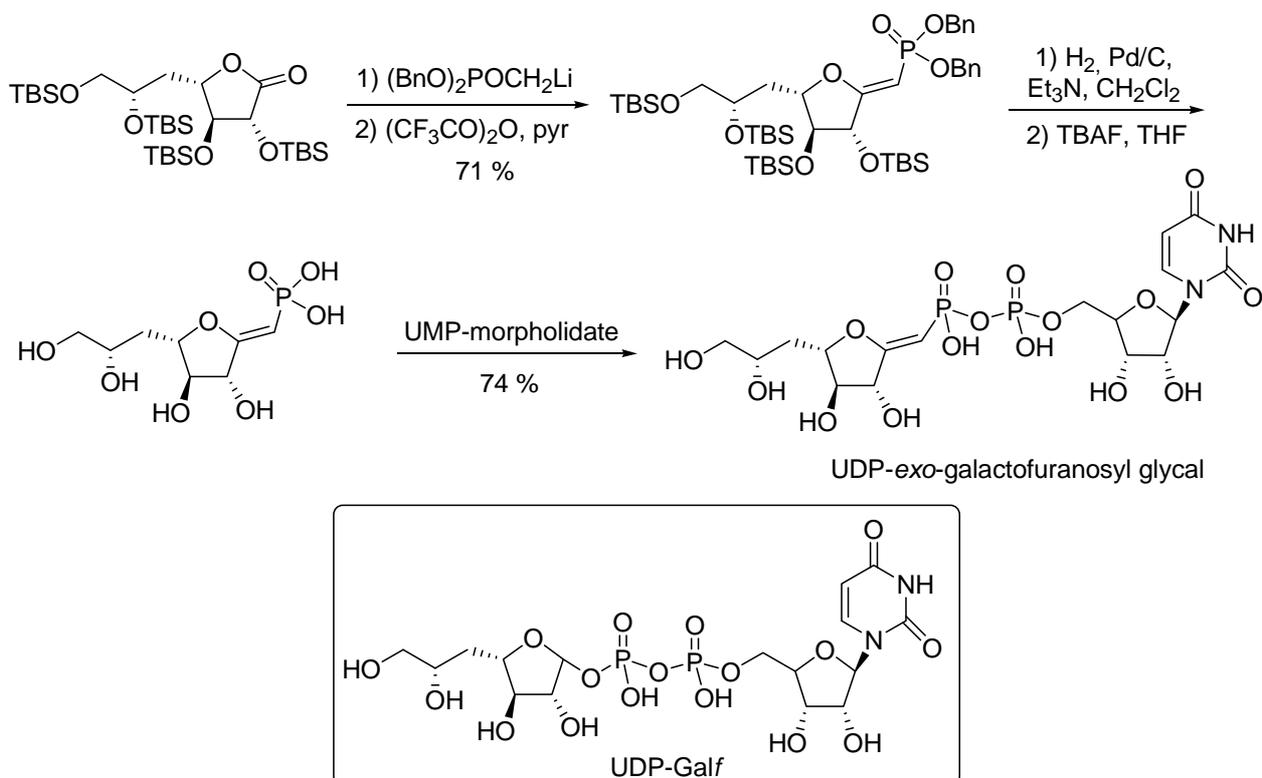


Schéma 23. Synthèse de l'UDP-Galf

II.1- Utilisation d'*exo*-glycals développés au laboratoire

Au cours des années, le groupe SUCRES a utilisé son expertise dans la préparation des *exo*-glycals pour la synthèse de molécules à propriétés biologiques.

Ainsi, la synthèse d'analogues de *C*-nucléosides a été élaborée au travers d'une réaction de cycloaddition entre un ester activé et une nitroène. La réaction du méthoxycarbonyl *exo*-glycal sur la nitroène sous irradiation micro-ondes conduit à un mélange d'isomères (2,3/1) de composé bicyclique relatif à l'approche *endo/exo* de la nitroène sur l'*exo*-glycal.³⁵ Par ailleurs, des tests biologiques ont été effectués sur ces nouvelles molécules mais n'ont pas permis de mettre en évidence une activité antibiotique (Schéma 24).

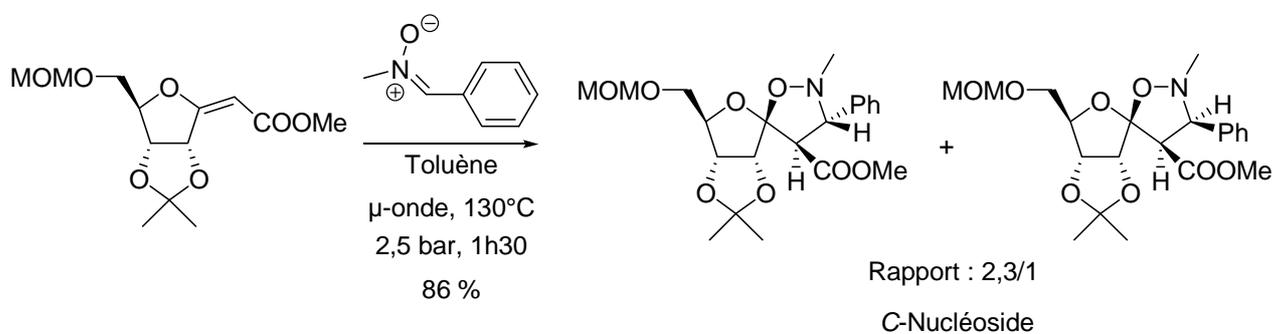


Schéma 24. Synthèse d'analogues de *C*-nucléoside

L'utilisation d'*exo*-glycals pour la synthèse d'une série d'analogues de *C*-nucléosides bicycliques a été poursuivie. Après condensation de l'isocyanate de potassium sur l'amine obtenue par attaque 1,4 de benzylamine sur l'*exo*-glycal, la saponification de l'ester méthylique entraîne la fermeture du spironucléoside intermédiaire. Cependant, le méthanolate résiduel induit l'ouverture du cycle saccharidique. La cyclisation du produit d'ouverture par la réaction de Mitsunobu conduit alors à de nouveaux analogues de nucléoside fusionné de l'uridine (Schéma 25, Figure 4).³⁶

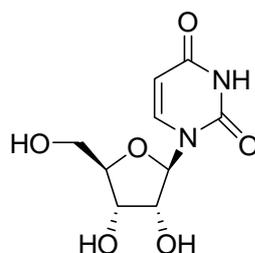


Figure 4. Uridine

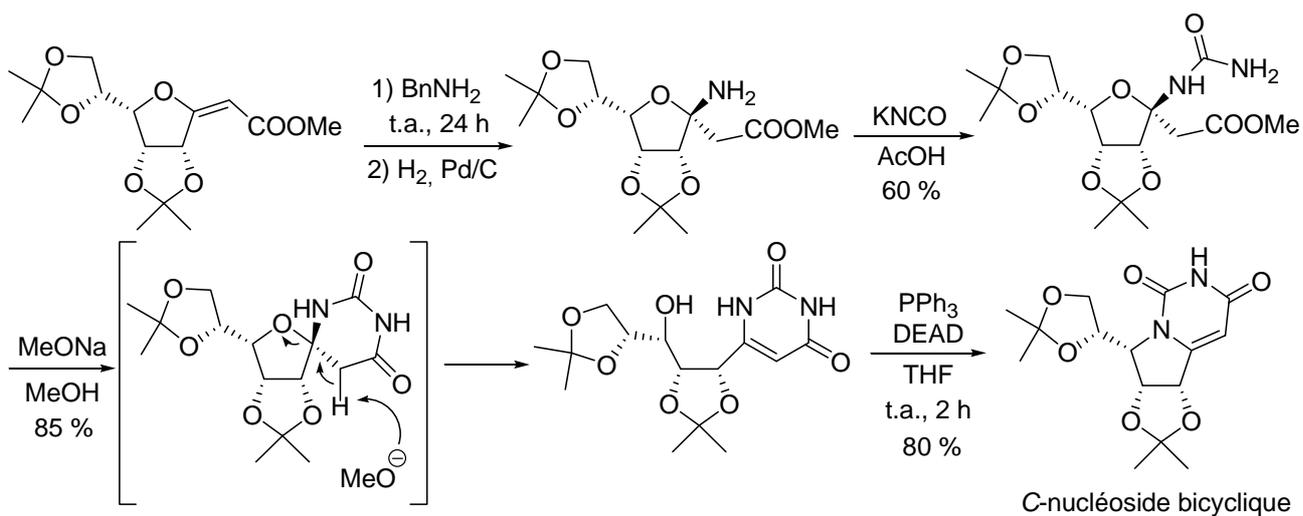


Schéma 25. Synthèse de C-nucléoside bicyclique

Suite au couplage de l'alanine sur un dérivé β -glycoamino acide et à la cyclisation de cette molécule préalablement déprotégée, on observe une cyclisation intra et intermoléculaire. La réaction de couplage entre la fonction amine libre et l'acide carboxylique en présence de DPPA, en milieu concentré (33 ml de DMF par mmol) conduit à un mélange comportant un produit résultant d'une cyclisation intramoléculaire et d'un glycopeptide cyclique correspondant à une réaction intermoléculaire (33 et 47 % respectivement). La réalisation de cette réaction en milieu plus dilué (400 ml de DMF par mmol) conduit essentiellement à un composé issu de la cyclisation intramoléculaire. Ces composés peuvent également être assimilés à des analogues de spironucléosides (Schéma 26).⁹

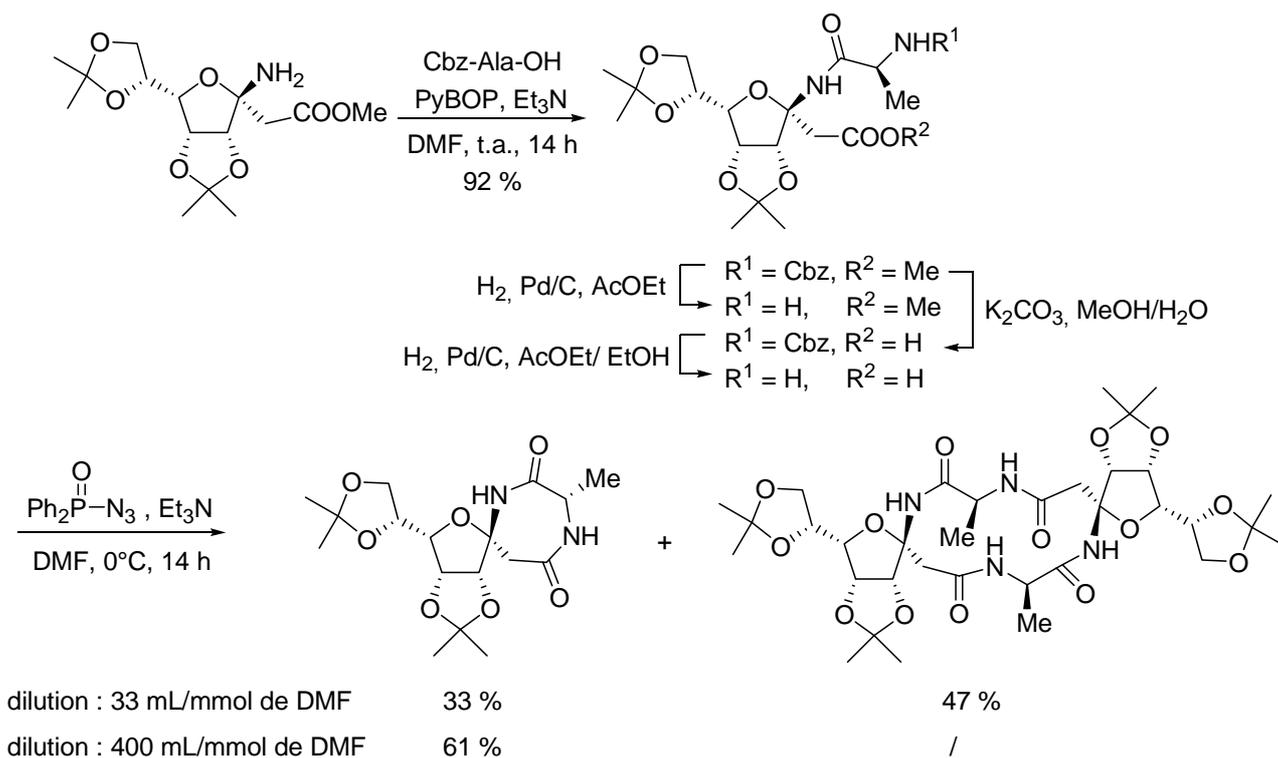
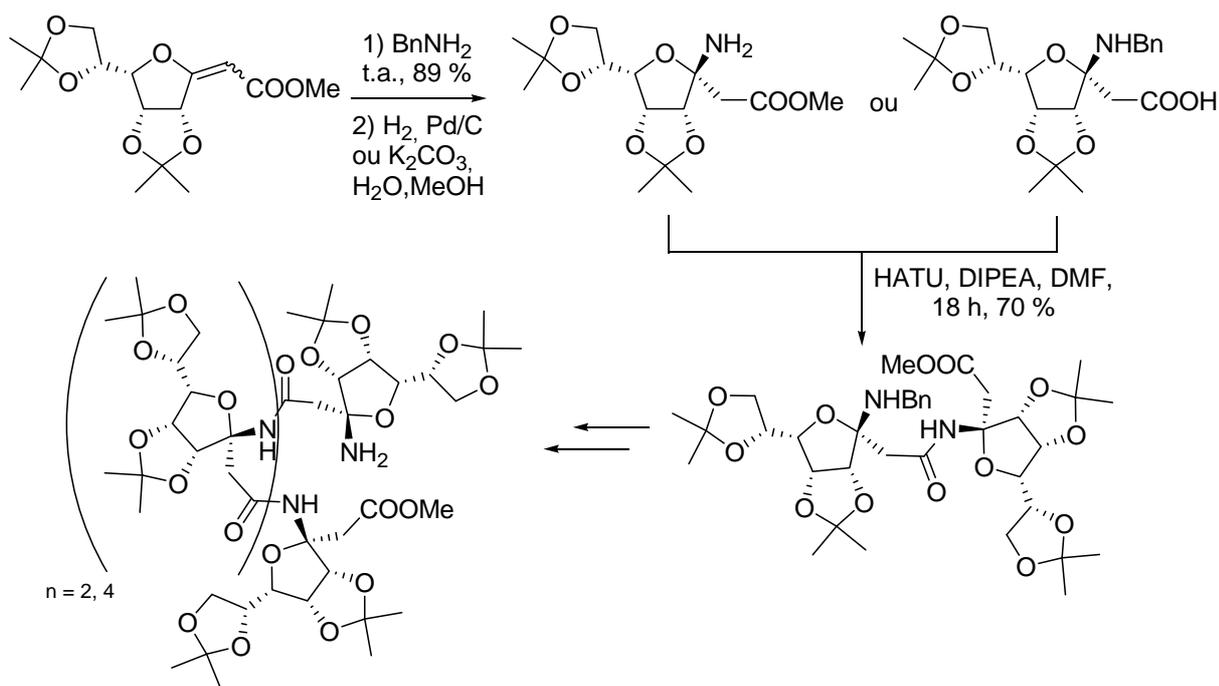


Schéma 26. Synthèse d'analogues de spironucléoside

Par ailleurs, la conversion des *exo*-glycols en glyco- β -amino acides a mené à la synthèse et à l'étude conformationnelle de β -glycopeptides. Les couplages peptidiques successifs entre les dérivés glyco-aminés et les dérivés glyco-acides carboxyliques conduisent au β -glycopeptide tétramère et hexamère. L'étude conformationnelle au travers d'études de RMN, d'infrarouge, de dichroïsme circulaire et de modélisation moléculaire a démontré la structuration de deux coudes C_8 au sein de l'hexamère (Schéma 27).³⁷

Schéma 27. Synthèse de β -glycopeptide

L'ensemble de ces exemples d'utilisation d'*exo*-glycals démontre clairement le potentiel de ces molécules. De nombreuses voies de synthèses directes ou indirectes ont été décrites permettant l'accès à des *exo*-glycals plus ou moins substitués. L'utilisation des *exo*-glycals, notamment pour la préparation de nouveaux *C*-glycosides permet d'obtenir, au travers par exemple d'une fonctionnalisation de la double liaison suivie d'une réduction (hydrogénation, hydroboration), des *C*-glycosides totalement originaux et très diversifiés. Par ailleurs les applications des *exo*-glycals peuvent être nombreuses : synthèse d'analogues de produits naturels, d'inhibiteurs enzymatiques, de β -glycopeptides...

III- Objectifs des travaux

Ces dernières années, la chimie des *exo*-glycols a fait l'objet d'avancées significatives, de par la diversité des voies d'accès à ces molécules comme de leurs utilisations. Le groupe SUCRES s'inscrit de manière marquée dans le développement passé et futur de ces méthodologies de synthèse et possède une forte expertise dans ce domaine. La réaction de Wittig sur les lactones qui a été développée au laboratoire est très courte et efficace tout en utilisant des réactifs commerciaux. Toutefois tous les réactifs de Wittig ou apparentés ne sont pas utilisables sur des lactones de sucres et leur fonctionnalisation n'est pas possible.

Les objectifs de ce travail ont été doubles. Dans un premier temps, nous avons étudié la transformation d'*exo*-glycols d'accès aisé en *exo*-glycols plus fonctionnalisés par l'étude de la réactivité d'*exo*-glycols mono ou dihalogénés en réaction de couplage carbone-carbone. L'hydrogénation des composés issus de ces réactions pallado-catalysées devrait permettre l'accès à de nouveaux types de C-glycosides (Schéma 28).

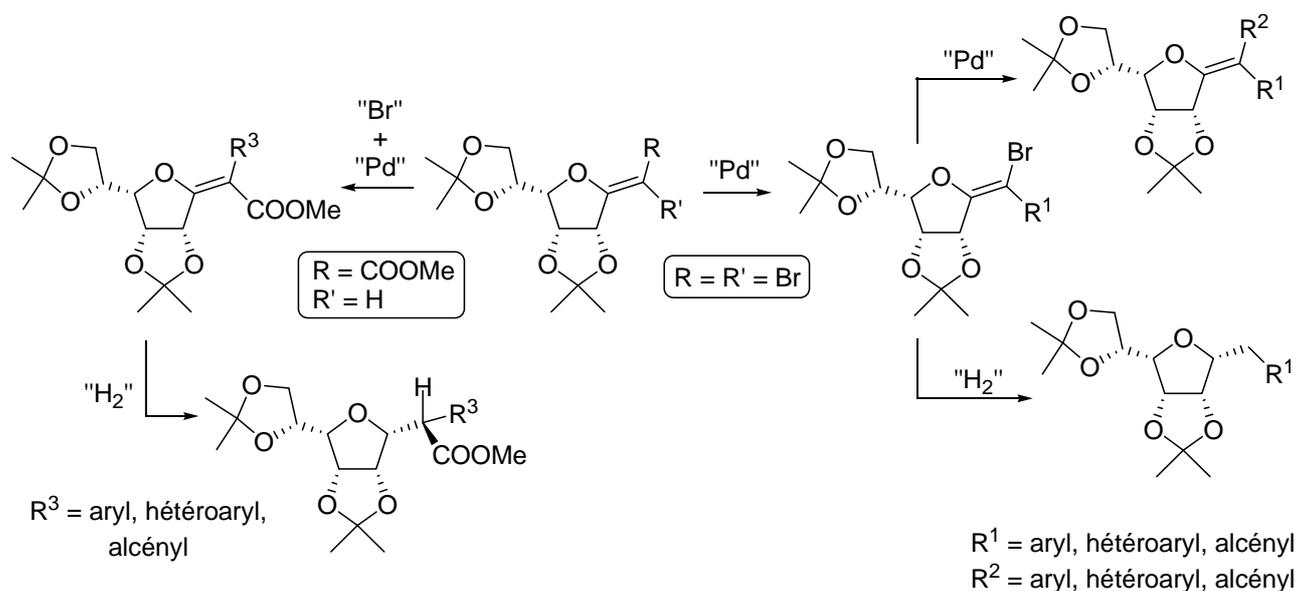


Schéma 28. Schéma général de la fonctionnalisation d'*exo*-glycols

Dans un second temps nous avons tenté de développer de nouvelles applications des *exo*-glycols fonctionnels, utilisés en tant que tels pour accéder à des molécules biologiquement actives. Le développement de nouveaux analogues de la phenstatine, molécule présentant une forte activité sur l'antiprolifération cellulaire par son action inhibitrice sur la tubuline polymérase sera notre objectif dans cette étude (Figure 5).

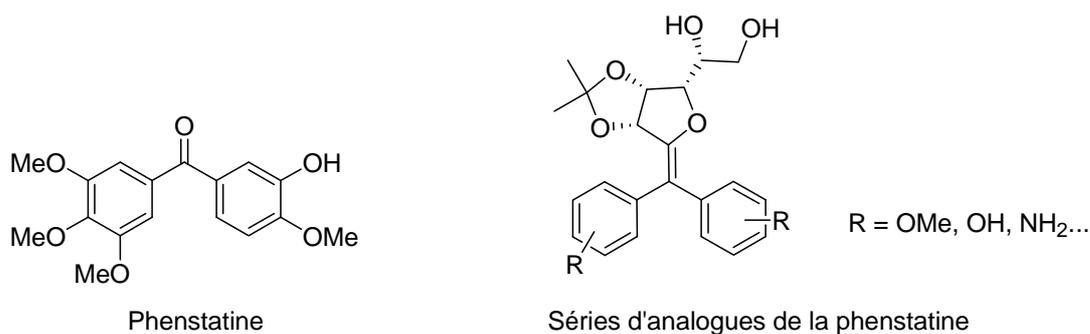


Figure 5. Figure générale des analogues visés de la phenstatine

Nous avons exploré enfin l'utilisation des C-glycosides issus d'*exo*-glycals présentant une fonction ester pour la préparation de molécules à propriété pharmacologique en se servant de ceux-ci comme plate-forme pour la synthèse de dérivés peptidomimétiques. Le C-glycoside a été alors utilisé en tant que plate-forme centrale pour la répartition de fonctions telles que des chaînes latérales d'acides aminés (Schéma 29). Nous nous focaliserons sur la recherche de ligands non peptidiques pour le récepteur Neuropiline-1 impliqué dans le processus de l'angiogénèse.

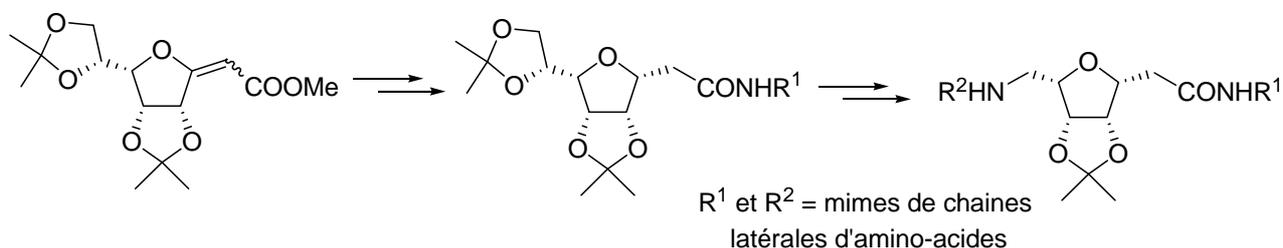


Schéma 29. Schéma général de la synthèse de peptidomimétiques inhibiteur de NRP-1

Développement de méthodes de fonctionnalisation d'exo-glycols

I- Introduction

I.1- Objectif

Depuis plusieurs années, une importante thématique du groupe SUCRES consiste en la synthèse de nouveaux *exo*-glycols ainsi que l'exploration de leur réactivité. La réaction de Wittig longuement explorées au sein du laboratoire permet l'obtention rapide et efficace d'*exo*-glycols fonctionnalisés. Néanmoins les diverses fonctions possibles sont relativement limitées et l'accès à des *exo*-glycols disubstitués s'effectue difficilement *via* la réaction de Wittig.

L'étude proposée s'inscrit dans cette thématique du laboratoire et consiste à la synthèse de nouveaux *exo*-glycols à partir des *exo*-glycols déjà synthétisés au laboratoire en mettant en jeu des réactions de couplage pallado-catalysé. En effet, les réactions catalytiques à base de palladium sont une grande source d'introduction de diversité moléculaire. Par ailleurs, les travaux de l'équipe de Lopez sur la substitution d'halogènes d'*exo*-glycols monohalogénés en réaction pallado-catalysée (présentés dans le chapitre introductif) ont particulièrement motivé le choix d'explorer la réactivité des *exo*-glycols dihalogénés en ayant à l'esprit l'étude de la sélectivité sur l'un ou l'autre des halogènes.

Le remplacement successif des atomes d'halogènes des *exo*-glycols dihalogénés par des groupements carbonés, de même que le contrôle de la stéréochimie de la réaction nous permettraient d'obtenir des *exo*-glycols différemment disubstitués et originaux.

En parallèle, la bromation de la double liaison du méthoxycarbonyl *exo*-glycol en fait également un partenaire de choix pour l'introduction de groupements carbonés par couplage pallado-catalysé.

Ces nouveaux *exo*-glycols synthétisés peuvent également être les précurseurs de C-glycosides originaux et chiraux obtenus après réduction de la double liaison *exo*-cyclique.

Parallèlement, une courte étude exploratoire de la réaction de Wittig a permis la synthèse directe d'un *exo*-glycol porteur d'une fonction de type amide de Weinreb (Schéma 30).

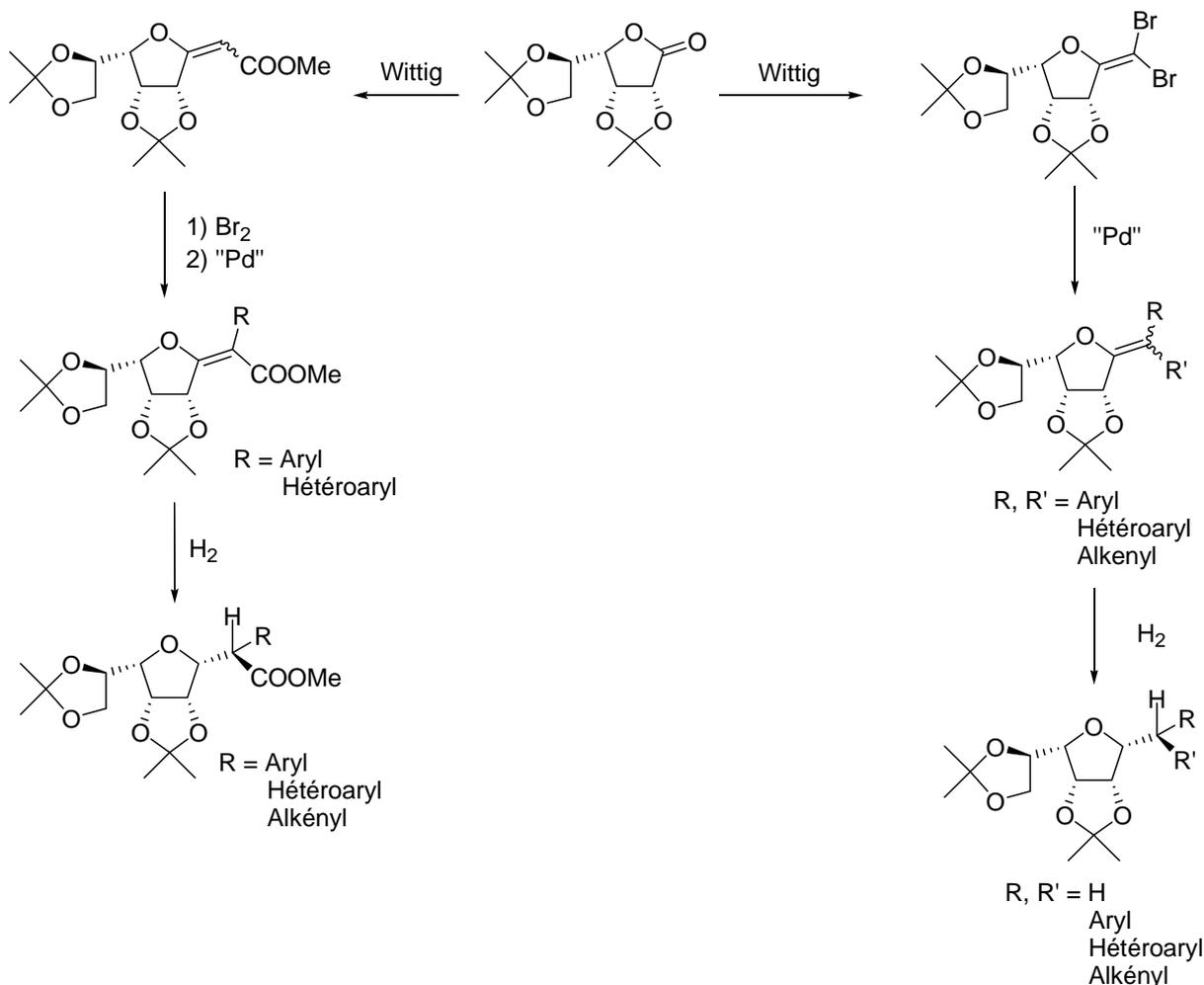


Schéma 30. Stratégie de synthèse des *exo*-glycols disubstitués et des dérivés C-glycosides

I.2 – Sélectivité des réactions pallado-catalysées sur des alcènes dihalogénés

La disymétrie de la double liaison de l'*exo*-glycol dihalogéné induite par l'atome d'oxygène du cycle osidique pourrait induire une différence de réactivité des deux halogènes et donc une stéréosélectivité lors d'une réaction pallado-catalysée.

De nombreuses réactions de substitution sélective d'un halogène par des réactions pallado-catalysées sur des alcènes dihalogénés ont été décrites dans la littérature.

Déjà en 1986, Rossi *et al.* remarquent la réactivité supérieure de *E*-1-bromo-1-alcènes par rapport aux *Z*-1-bromo-1-alcènes lors de la réaction de réactifs de Grignard en présence de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ sur le mélange d'isomère *Z* et *E*.³⁸ (Schéma 31)

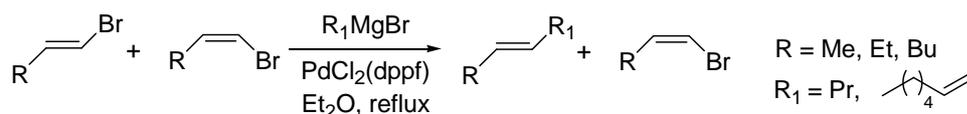


Schéma 31. Réactivité supérieure de *E*-1-bromo-1-alcènes par rapport aux *Z*-1-bromo-1-alcènes

En 1987, Minato *et al.* décrivent le couplage sélectif d'un organomagnésien ou d'un organozincique sur un dérivé de 1,1-dichloro-1-alcène avec de très bons rendements de 60 à 98 % (Schéma 32).³⁹ Dans cet article, les auteurs concluent que la sélectivité de la réaction est due aux effets stériques lors de l'addition oxydante du palladium.

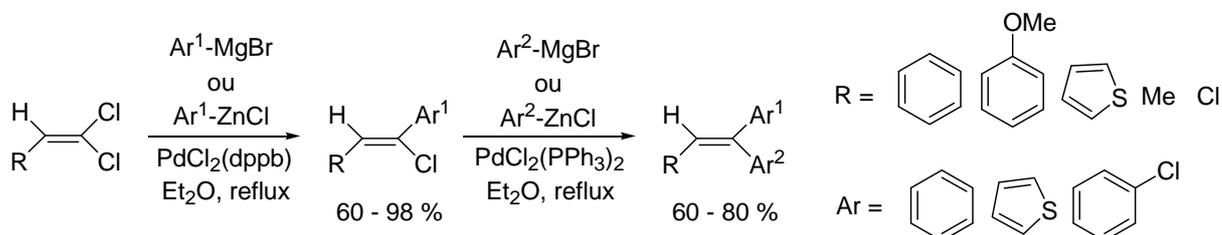


Schéma 32. Sélectivité en couplage pallado-catalysé sur un alcène dichloré

La sélectivité est clairement déterminée lors de l'étape d'addition oxydante du palladium sur la double liaison. Celle-ci s'effectue constamment sur l'halogène en position *trans*, cette observation sera confirmée pour tous les systèmes vinyliques dihalogénés.

En 1990, Roush *et al.* décrivent une série de couplage de Suzuki sélectifs sur divers 1,1-dibromo-1-alcènes avec des rendements en composés monosubstitués de 75 à 80 %.⁴⁰ Dans cet article, les auteurs concluent que les effets stériques et électroniques au sein de la molécule sont responsables de la sélectivité. (Schéma 33)

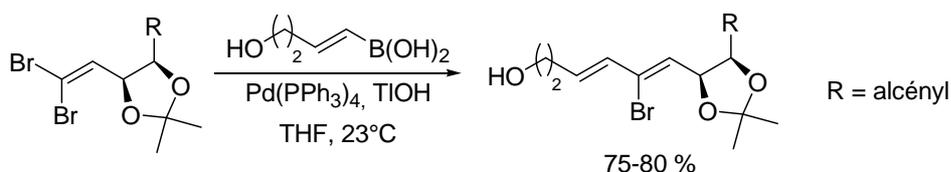
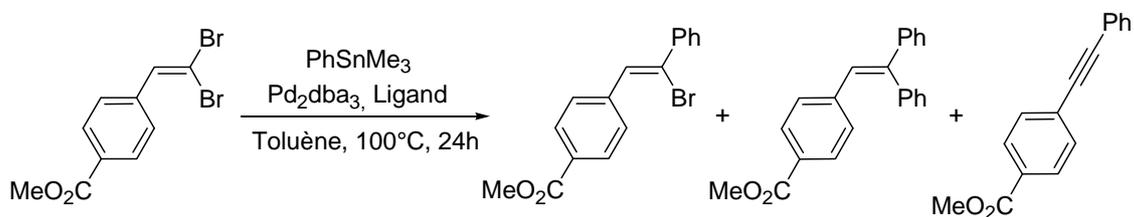


Schéma 33. Sélectivité en couplage de Suzuki sur des alcènes dibromés

En 1999, Shen *et al.* démontrent l'importance du ligand du palladium dans la sélectivité en réaction de Stille sur des systèmes de type styrène dibromé. En effet, un ligand « doux », c'est-à-dire déficient en électrons comme la tris-2-furylphosphine, permet d'augmenter la monosubstitution et la Z-sélectivité de la réaction (Schéma 34).⁴¹



Ligand	Produit de Départ	Monosubstitué	Disubstitué	Alcyne
TFP	0 %	92 %	8 %	0 %
AsPh ₃	31 %	37 %	32 %	0 %
(PPh ₃) ₄	77 %	4 %	1 %	18 %
(MeOPh) ₃ P	100 %	0 %	0 %	0 %

Schéma 34. Influence du ligand sur la sélectivité en couplage pallado-catalysé

Il est à noter qu'un alcène dihalogéné monosubstitué peut conduire en réaction de couplage pallado-catalysé à un produit secondaire de type alcyne issu de l'élimination du brome de l'alcène monosubstitué. On observe au travers de ces résultats que plus le ligand est doux (TFP- tris(2-furyl)phosphine) et déficient en électrons, plus la Z-sélectivité est élevée et le produit de départ converti sans aucune réaction d'élimination. *A contrario*, un ligand « fort », c'est-à-dire riche en électrons tel que (MeOPh)₃P ne conduit à aucun produit de couplage.^{42, 43}

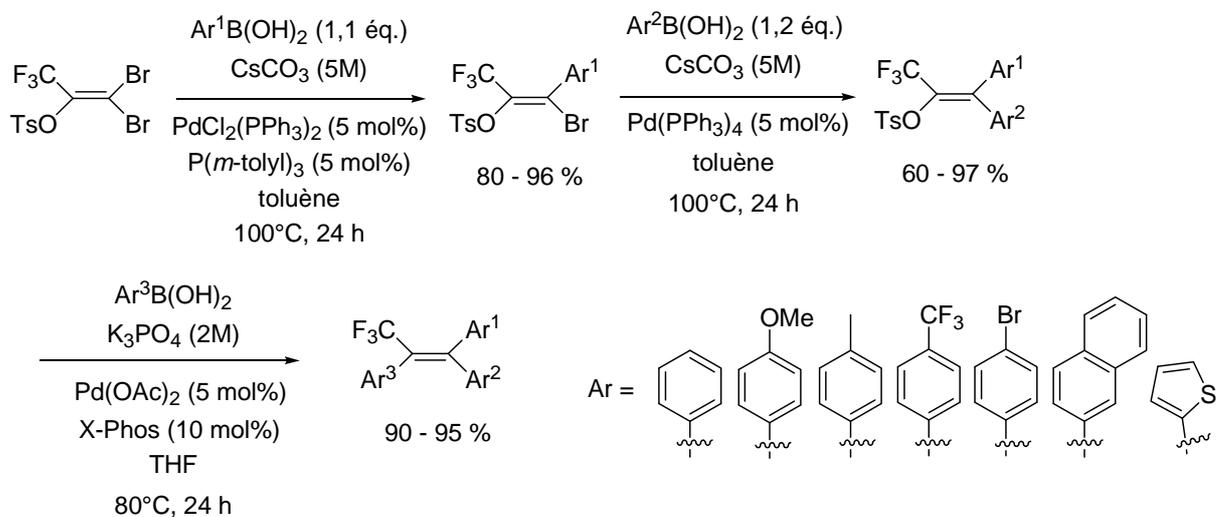
De même, en 2002, Uenishi *et al.* démontrent l'importance de la source de palladium ainsi que de son ligand pour augmenter la monosubstitution et la sélectivité Z de la réaction de Sonogashira sur le 1,1-dibromo-3-phényl-1-butène (Schéma 35).⁴⁴

"Pd"	Temps (min)	Produit de Départ	Monosubstitué	Disubstitué
Pd(PPh ₃) ₄	120	41 %	20 %	22 %
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	50	26 %	37 %	26 %
PdCl ₂ (dppf)	15	0 %	68 %	13 %

Schéma 35. Influence du catalyseur sur la sélectivité en couplage pallado-catalysé

Ces travaux démontrent l'augmentation de la monosubstitution lors de l'utilisation de PdCl₂(dppf). Les auteurs expliquent ces observations par la différence de vitesse de l'addition oxydante du premier et du second couplage pallado-catalysé due à l'encombrement stérique du dppf lors du second couplage avec le groupement triméthylsilyle.

En connaissance des précédents travaux, en 2007, Takeda *et al.* présentent une séquence originale de trois couplages de Suzuki sélectifs sur le 1,1-dibromo-3,3,3-trifluoro-2-tosyloxypropène. L'étape clé de la séquence se situant au premier couplage, les conditions ont été optimisées pour obtenir une excellente diastéréosélectivité (*Z/E* : 92/8) (Schéma 36).⁴⁵


Schéma 36. Séquence réactionnelle usant de couplages pallado-catalysés sélectifs

L'étape clé de cette synthèse est l'étape d'addition oxydante. Le palladium s'incorpore très préférentiellement sur la liaison carbone-brome en *trans* de l'atome d'oxygène, plutôt que celui en *trans* du CF₃, conduisant ainsi à l'isomère *Z* avec une grande stéréosélectivité (*Z/E* = 87/13 à 92/8). Le remplacement du groupement CF₃ par un CH₃ diminue grandement la sélectivité du premier couplage (70 % et *Z/E* = 68/32). De même, le remplacement du groupement OTs par un (CH₂)Ph conduit à un faible rendement de réaction (15 % et *Z/E* = 81/19). Ces observations indiquent clairement le rôle de l'effet stérique mais également de l'effet électronique sur la sélectivité lors du premier couplage de Suzuki.

Au regard de la bibliographie et de la réactivité des systèmes insaturés dihalogénés, on peut espérer le même type de réactivité sur nos *exo*-glycols dihalogénés. En effet, la double liaison de l'*exo*-glycol n'étant pas symétrique car substituée par un sucre (ou tetrahydrofurane), la réactivité des deux halogènes de l'*exo*-glycol est différente et devrait permettre une stéréosélectivité de la réaction de couplage pallado-catalysé.

II- Réactions pallado-catalysées d'*exo*-glycols dihalogénés

II.1- Préparation des *exo*-glycols dihalogénés

Au cours de cette étude, l'*exo*-glycol de configuration *gulo* a été le synthon modèle pour nos travaux. En effet, la synthèse de la gulonolactone protégée **1** s'effectue en une étape à partir de la D-gulonolactone commerciale. De plus les *exo*-glycols dihalogénés déjà publiés au laboratoire sont des substrats potentiels pour la suite de ces travaux.

La protection des diols 2,3 et 5,6 en isopropylidène de la D-gulonolactone commerciale s'effectue en solution dans l'acétone en milieu acide avec un rendement de 80 %. L'*exo*-glycol dichloré **2** a été obtenu avec un rendement de 85 % selon la méthode préalablement décrite au laboratoire, à savoir en présence de Ph_3P et de CCl_4 dans le THF au reflux (Schéma 37).⁴

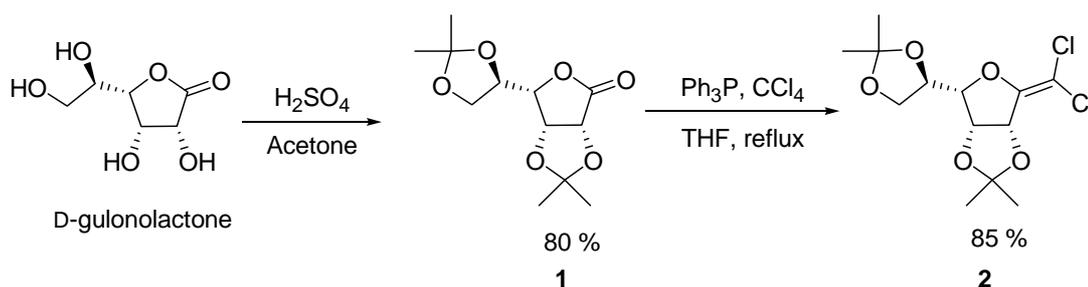


Schéma 37. Synthèse de l'*exo*-glycol dichloré

L'*exo*-glycol dibromé **3** nécessite quant à lui la préparation préalable du réactif (bromure de bromométhyl(triphényl)phosphonium) par chauffage au reflux de triphénylphosphine et de dibromométhane dans le toluène (Schéma 38).



Schéma 38. Synthèse du bromure de bromométhyl(triphényl)phosphonium

Ce composé dibromé **3** a été obtenu avec un excellent rendement de 90 % en présence du sel de phosphonium synthétisé et de *tert*-butylate de potassium dans le THF au reflux (Schéma 39).¹¹

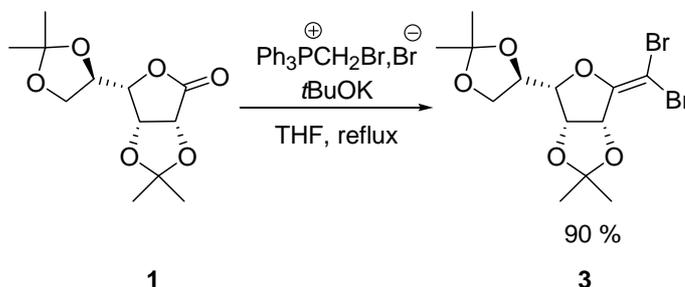


Schéma 39. Synthèse de l'*exo*-glycol dibromé

II.2- Réactions pallado-catalysées sur l'*exo*-glycol dichloré

Les premiers essais de réaction pallado-catalysée de type Suzuki ont été effectués sur l'*exo*-glycol dichloré **2**. Les dérivés chlorés sont connus pour leur faible réactivité en réaction pallado-catalysée, néanmoins, l'atome d'oxygène de l'*exo*-glycol pourrait influencer de façon favorable la réactivité de la molécule. Cependant, aucune substitution de l'halogène n'a été observée, le produit de départ est retrouvé en fin de réaction (Schéma 40).

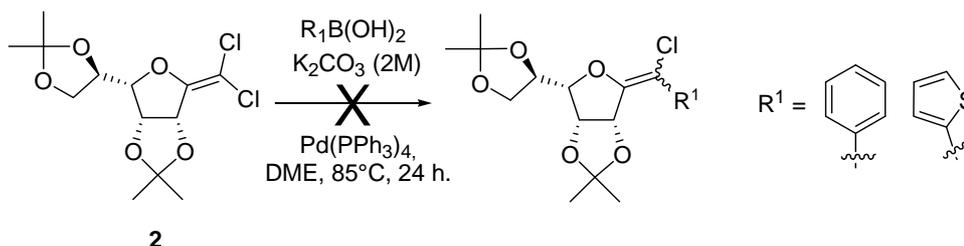


Schéma 40. Essai de couplage pallado-catalysé sur l'*exo*-glycol dichloré

II.3- Réactions pallado-catalysées sur l'*exo*-glycol dibromé

Au regard du manque de réactivité de l'*exo*-glycol dichloré **2** en réaction pallado-catalysée, nous avons poursuivi l'étude sur l'*exo*-glycol dibromé **3** susceptible de présenter une meilleure réactivité.

II.3.1- Premier couplage pallado-catalysé

L'étude de la réactivité des deux bromes de l'*exo*-glycal **3** en réaction de couplage pallado-catalysé passe par l'exploration de différents types de couplages et de différentes conditions opératoires.

Une réaction de couplage pallado-catalysé sur le composé **3** peut conduire en fin de réaction à trois produits : (Schéma 41)

- le composé monosubstitué de configuration *Z*
- le composé monosubstitué de configuration *E*
- le composé disubstitué

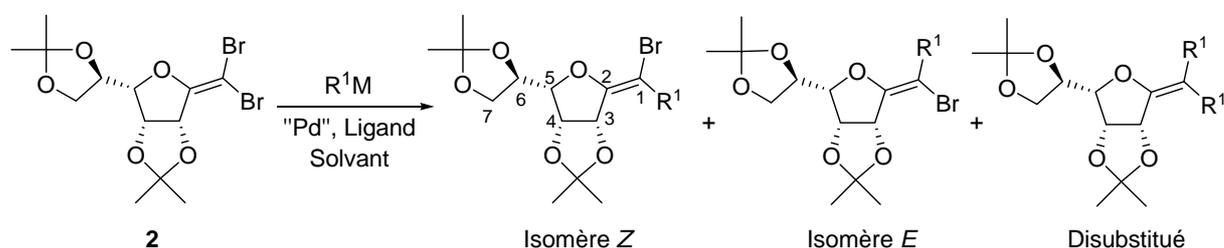


Schéma 41

L'expérience montre que ces trois produits sont obtenus dans des rapports variant selon les conditions opératoires. Les trois produits se distinguent facilement par leur déplacement chimique du doublet du proton H-3 en RMN ¹H. L'attribution de chacun des signaux sera détaillé au cours du paragraphe suivant "II.3.1.b) stéréochimie du composé majoritaire".

Nous avons cherché à développer des conditions opératoires permettant de préparer de façon majoritaire un isomère en consommant la totalité du produit de départ et en modérant les proportions de l'autre isomère et du produit de disubstitution.

a) Couplage de Suzuki

L'étude de la réactivité de l'*exo*-glycal **3** en réaction de couplage pallado-catalysée a tout d'abord été effectuée au travers de la réaction de Suzuki.⁴⁶

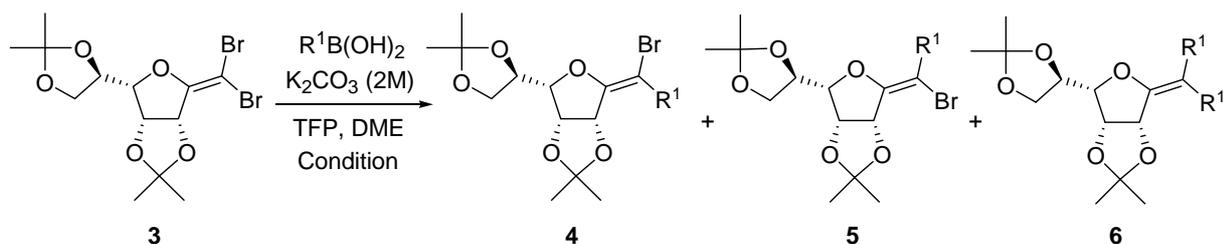
Afin d'explorer les possibilités et les limitations, différents acides boroniques commerciaux ont été employés (phényl, méthoxyphényl, nitrophényl, thiényl, furyl,

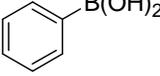
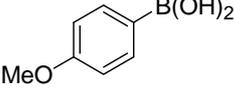
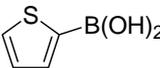
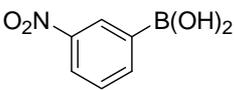
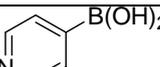
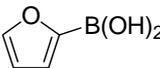
pyrimidyl et vinyl) et une série d'expériences a été effectuée afin d'établir les meilleures conditions expérimentales.

Toutes les réactions ont été effectuées dans le DME, avec une solution aqueuse de carbonate de potassium (2M), la quantité de palladium introduite a toujours été de 5 mol%.

La température, la quantité d'acide boronique introduite, la nature du ligand, le mode de chauffage ainsi que la source de palladium ont été modifiés selon les indications du Tableau 1.

Dans chaque cas, la différence très faible de R_f en CCM des trois produits obtenus et du composé de départ permet difficilement de séparer chaque composé. Ainsi la purification n'a été possible qu'à partir du moment où l'isomère **Z 4** est majoritaire dans le mélange réactionnel. De manière générale seul le composé **4** (majoritaire) a été isolé et caractérisé. Cependant, lorsque la chromatographie l'a permis, certains composés monosubstitués **E 5** et disubstitués **6** ont été isolés et caractérisés.



Entrée	R ¹ B(OH) ₂	Cond.	Eq. R ¹ B(OH) ₂	Tps de réaction	Ratio ^a 3/4/5/6	Rdt de 2 ^b (%)
1	 a	A	2	24 h	13/31/8/47	
2		C	1.5	24 h	26/53/12/9	
3		C	2	24 h	0/52/0/48	60
4		D	2	5 min	12/26/3/59	
5	 b	A	2	8 h	41/16/0/43	
6		C	1.5	24 h	5/66/15/14	62
7	 c	A	1.5	24 h	69/25/0/6	
8		A	2	24 h	37/45/7/10	
9		A	2.5	24 h	0/65/23/12	50
10		B	2	24 h	0/66/19/15	
11		C	2	24 h	0/80/20/0	60
12	 d	A	1.5	8 h	13/28/8/53	
13		A	2	8 h	0/20/0/80	
14		A ^c	1.5	24 h	26/52/12/10	46
15		C	1.5	24 h	4/66/9/22	61
16		D	1.5	5 min	13/42/12/33	
17	 e	A	2	24 h	71/8/0/21	
18		C	2	24 h	62/0/0/37	
19	 f	A	1.5	24 h	80/20/0/0	
20		A	5	24 h	33/66/0/0	
21		C	2	24 h	0/91/0/9	60

^a estimé par RMN ¹H, ^b rendement après purification, ^c chauffage à 65°C

- Condition A : Pd(PPh₃)₄, 85°C, A* : chauffage à 65°C

- Condition B : Pd₂(dba)₃, TFP (30 mol%), 85°C

- Condition C : PdCl₂(PPh₃)₂, TFP (30 mol%), 85°C

- Condition D : PdCl₂(PPh₃)₂, TFP (30 mol%), 130°C, irradiation micro-onde en tube scellé

Tableau 1. Résultats après un premier couplage de Suzuki sur l'*exo*-glycol dibromé

Dans chaque cas, l'isomère **Z 4** est toujours majoritaire par rapport à l'isomère **E 5**. Systématiquement, la première réaction pallado-catalysée sur l'*exo*-glycol dibromé s'effectue préférentiellement sur la liaison carbone-halogène *trans*. La sélectivité de la réaction est définie par la grande différence entre les cinétiques de l'addition oxydante du palladium sur les liaisons carbone-halogène *cis/trans* de l'*exo*-glycol, ceci vraisemblablement à cause de l'effet électronique et stérique de l'atome d'oxygène.

Les premiers tests utilisant les conditions A (Pd(PPh₃)₄, 85°C) montrent une stéréosélectivité modeste. L'isomère **Z 4** est toujours majoritaire par rapport au **E**. Cependant, il subsiste soit une quantité importante de produit de départ (entrées 5, 7, 8, 17 et 19), soit le composé disubstitué **6** a été formé en grande quantité (entrées 1, 5, 12 et 13). L'addition de 2,5 équivalents d'acide 2-thiénylboronique permet de consommer le produit de départ et d'obtenir avec une stéréosélectivité modérée 65 % d'isomère **Z 4c** (brut) ou 50 % isolé (entrée 9). De façon suprenante, 5 équivalents d'acide 2-furylboronique sont nécessaires pour obtenir 66 % de taux de conversion d'isomère **Z 4f** avec une excellente stéréosélectivité, 33 % de produit de départ subsistant dans ces conditions (entrée 20). La proportion de composé disubstitué **6d** (entrée 14) est considérablement diminuée en limitant la température à 65°C pour l'acide 3-nitrophénylboronique et permet donc d'augmenter le taux de conversion de l'isomère **Z 4d** (entrées 12 et 14).

Au regard de ces résultats préliminaires encourageants, plusieurs conditions expérimentales ont été étudiées afin d'augmenter la sélectivité de la réaction en faveur de l'isomère **Z 4**.

Comme décrit ci-dessus, l'usage de trifurylphosphine (TFP) pour ses propriétés de ligand « doux » a plusieurs fois été décrit dans la littérature.⁴¹ Ce ligand a été utilisé à 30 mol% avec deux sources différentes de palladium : Pd₂(dba)₃ (condition B) et PdCl₂(PPh₃)₂ (condition C). Le couplage du dibromo *exo*-glycol **3** avec l'acide 2-thiénylboronique selon les conditions B et C augmente grandement la stéréosélectivité dans les 2 cas (entrées 10 et 11). L'usage de PdCl₂(PPh₃)₂ et de TFP (condition C) conduit essentiellement à de la monosubstitution avec un excellent rapport *Z/E* de 80/20 et 60 % d'isomère **Z 4c** isolé après chromatographie. L'acide pyrimidylboronique conduit principalement au composé disubstitué avec un faible taux de conversion pour les deux conditions utilisées (entrée 17 et 18).

D'une manière générale, l'usage de PdCl₂(PPh₃)₂ / TFP (conditions C) augmente clairement la stéréosélectivité pour les autres acides boroniques. Pour finir, en adaptant la quantité d'acide boronique selon les précédents résultats, les composés monosubstitués de

configuration *Z* ont été obtenus avec des taux de conversion de 52 à 91 % (entrées 3, 6, 11, 15, 21).

Testés pour les acides phénylboronique et nitrophénylboronique, le chauffage par irradiation micro-ondes ne présente pas d'intérêt majeur puisqu'il n'augmente pas la stéréosélectivité de la réaction (condition D, entrées 4 et 16).

b) Stéréochimie de l'isomère majoritaire

La stéréochimie de l'isomère majoritaire a d'abord été déterminée par le déplacement chimique de son proton H-3 en RMN ^1H . En effet, le doublet du proton H-3 du composé **4a** (isomère *Z*) se trouve à 4,98 ppm, tandis que celui du composé **5a** (isomère *E*) se trouve à 5,52 ppm.

Dans le cas du composé **5a** (isomère *E*) le proton H-3 se trouve dans le cône de déblindage du brome, provoquant ainsi son déplacement vers les champs plus faibles (Figure 6).

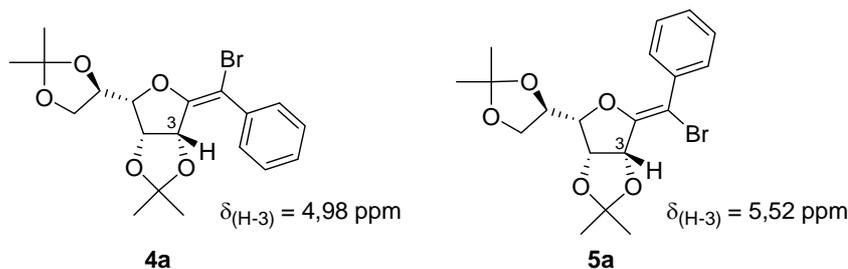
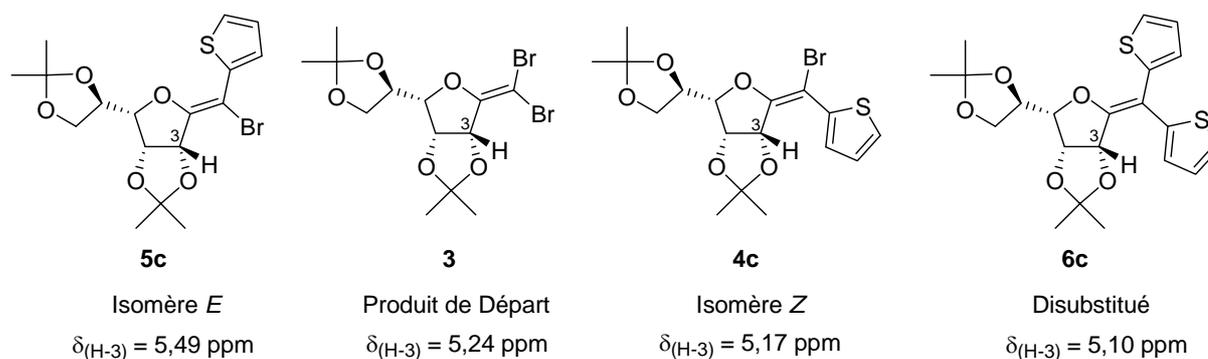


Figure 6. Déplacements chimiques du proton H-3 sur les deux isomères monosubstitués

Ces différences de déplacements chimiques de proton H-3 caractéristiques de tous les composés de monosubstitution obtenus ont été utilisées pour donner la composition du mélange de chaque réaction pallado-catalysée (Figure 7).



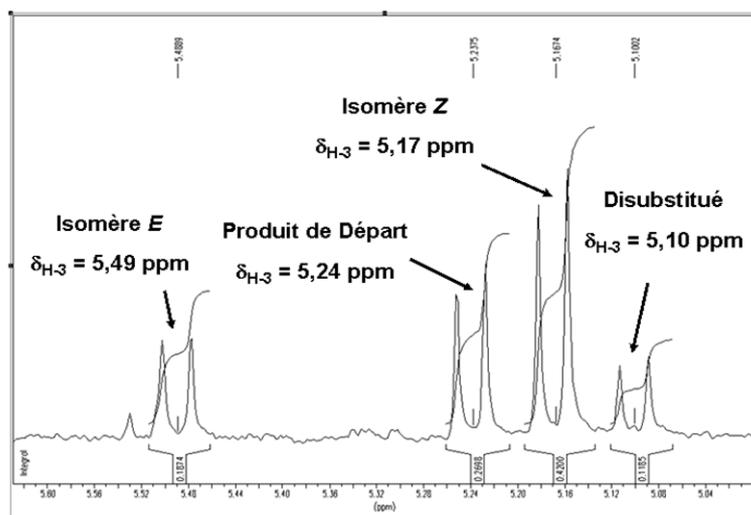
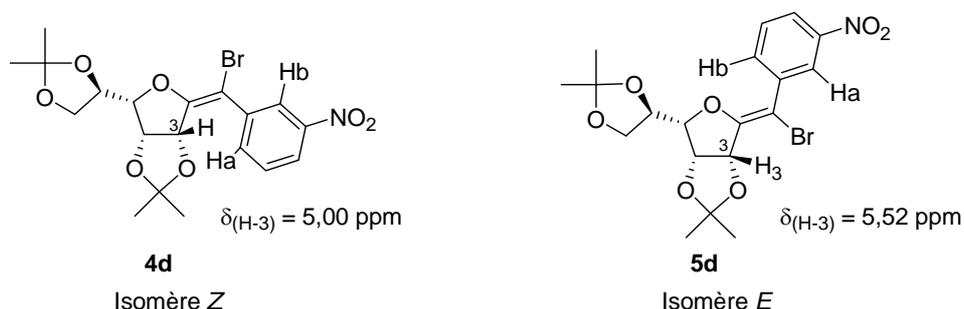


Figure 7. Exemple d'agrandissement de la zone des protons H-3 du spectre RMN ^1H .
Brut de réaction avec l'acide thiénylboronique

De plus, une étude RMN NOESY sur les composés **4d** et **5d** a permis de confirmer cette hypothèse. On observe dans le cas du composé **4d** une interaction à distance entre son proton H-3 et 2 protons aromatiques (Ha et Hb) du groupement 3-nitrophényl. A contrario, aucune corrélation de ce type n'est observée sur le composé **5d**. L'optimisation de géométrie des deux molécules sur CAChe® et le calcul des distances (effectué sur le logiciel CAChe®) entre les deux protons ($\text{H}_3\text{-Ha}$ et $\text{H}_3\text{-Hb}$) confirment à nouveau l'hypothèse. En effet, une distance de 2,61 Å calculée entre le proton H-3 et les protons aromatiques Ha-Hb de l'isomère *Z* permet une corrélation à distance en RNM NOESY, tandis qu'une distance calculée de 4,78 Å ne le permet pas pour l'isomère *E* (Figure 8).



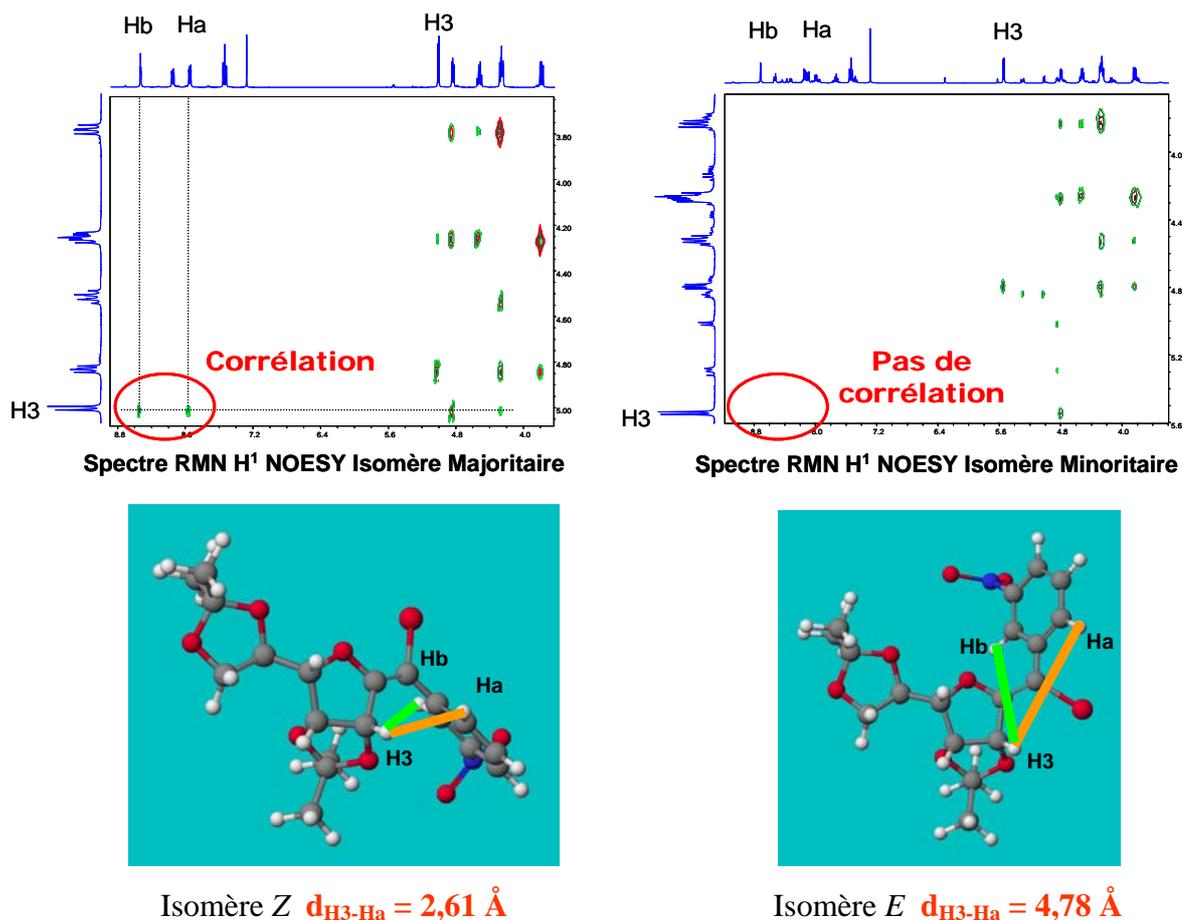


Figure 8. Carte NOESY et calcul des distances des protons Ha et Hb avec H-3 sur les deux isomères *E* et *Z* issus de la monosubstitution de l'*exo*-glycol dibromé avec l'acide 3-nitrophénylboronique

Pour finir, la configuration *Z* de l'isomère majoritaire défini par l'ensemble des données RMN a été indiscutablement confirmée par la structure cristallographique obtenue par l'analyse aux rayons X d'un monocristal du composé **4a** portant un groupement phényl (Figure 9).

L'étude cristallographique nous a ainsi permis de résoudre la structure de l'exoglycol **4a** par la méthode directe. Cependant, le réseau cristallin présentant quelques désordres notamment au niveau du groupement phényl, il n'a pas été possible d'obtenir une résolution convenable.

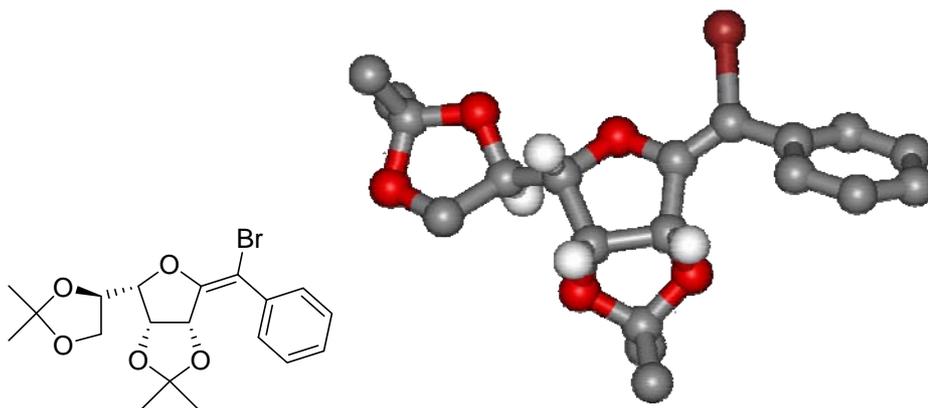


Figure 9. Structure cristallographique du composé monosubstitué **4a**

c) Couplage de Stille

Au regard des premiers résultats de monosubstitution par couplage de Suzuki, une seconde série d'études sur le couplage pallado-catalysé de type Stille⁴⁷ sur l'*exo*-glycol dibromé a été effectuée. La réaction de Stille est omniprésente en synthèse organique du fait de ces conditions opératoires relativement douces et de la facilité de préparation des organostannanes. La réaction est compatible avec presque tous les groupes fonctionnels et permet d'introduire des stannanes élaborés.

Ainsi nous avons synthétisé quelques stannanes tels que le (*E*)-tributylstannylacrylate de méthyl **7**, tributyl-(*E*)-2-(triméthylsilyl)éthényl-stannane **8** ou le tributyl-(*E*)-2-phényléthényl-stannane **9** obtenu par hydrostannylation de l'alcène correspondant selon les procédures de la littérature.^{48, 49, 50} Le stannane **7** est obtenu sous forme de 2 isomères *E* et *Z* avec respectivement 25 et 35 % de rendement après purification. Les stannanes **8** et **9** sont eux obtenus sous forme d'un seul isomère *E*. Le stannane **8** est obtenu avec un faible rendement de 20 % ceci étant dû à une distillation délicate (Schéma 42).

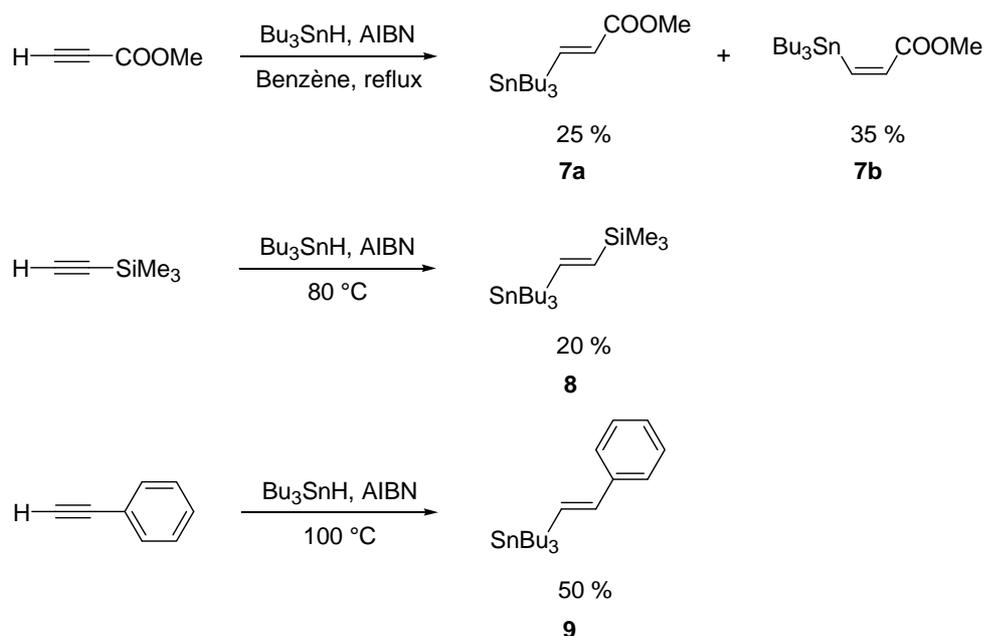
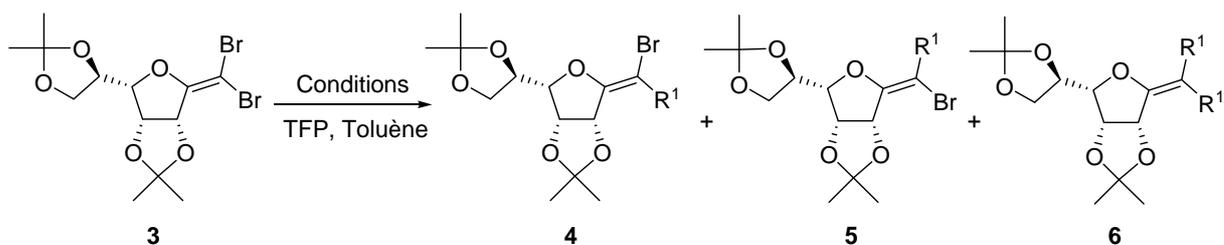


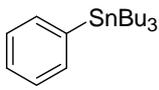
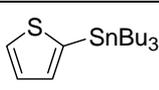
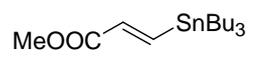
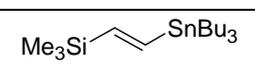
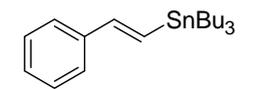
Schéma 42. Synthèse de stannanes

L'étude de la réactivité de l'*exo*-glycol dibromé en réaction de Stille a été effectuée en utilisant trois stannanes préalablement synthétisés (ci-dessus) et deux commerciaux (phényl et thiényl).

A nouveau, cette réaction est susceptible de conduire à un mélange complexe comportant trois produits de réactions : composés monosubstitués *E* et *Z*, et produit de disubstitution. L'identification des composés a été réalisée là encore grâce au déplacement chimique du doublet du proton H-3 en RMN ^1H .

Une série d'expériences a été effectuée afin d'établir les meilleures conditions expérimentales et obtenir majoritairement le composé monosubstitué de configuration *Z*. Toutes les réactions ont été effectuées dans le toluène en présence de 30 mol% de TFP, la quantité de catalyseur introduite a toujours été de 5 mol%. La température, la quantité de stannane introduite, le mode de chauffage ainsi que la source de palladium ont été explorés et sont indiqués Tableau 2.



Entrée	R ¹ SnBu ₃	Cond.	Eq. R ¹ SnBu ₃	Tps de réaction	Ratio ^a 3/4/5/6	Rdt de 2 ^b (%)
1	 a	A	1.5	24	18/53/18/11	
2		A	2	24	16/55/16/13	
3		B	1.2	0.75	26/41/19/12	
4		B	1.5	0.75	26/49/25/0	33
5		B	2	0.75	24/36/12/25	
6	 c	A	1.5	24	100/0/0/0	
7		B	1.5	0.75	5/50/20/25	60
8		C	2	0.75	27/45/19/9	
8	 g	A	1.5	24	0/90/10/0	40
9		B	1.5	0.75	0/75/14/10	50
10	 h	B	1.5	0.75	0/69/7/24	*
11	 i	B	1.5	0.75	0/72/6/22	*

^a Estimé par RMN ¹H, ^b Rendement après purification, *, * Décomposition des produits sur colonne de silice (même après neutralisation par Et₃N).

- Condition A : toluène, Pd₂(dba)₃, TFP (30 mol%), 100°C.

- Condition B : toluène, Pd₂(dba)₃, TFP (30 mol%), 140°C, irradiation micro-ondes en tube scellé

- Condition C : toluène, PdCl₂(PPh₃)₂, TFP (30 mol%), 140°C, irradiation micro-ondes (300W) en tube scellé

Tableau 2. Résultats après un premier couplage de Stille sur l'*exo*-glycol dibromé (autre page)

Le chauffage thermique (condition A) montre une bonne sélectivité, l'isomère **Z 4** est présent à hauteur de 55 % et 90 % (entrées 1 et 8). Avec le tributylphénylétain, des quantités non négligeables de produit de départ **3** et du composé disubstitué **6a** sont retrouvées (entrées 1 et 2). Cependant, la stéréosélectivité est excellente pour le groupement méthoxycarbonyl'éthenyl (entrée 11) (90/10 : *Z/E*). De faibles rendements après séparation sur colonne de silice restent néanmoins décevants. Concernant le tributylthiénylétain (entrée 6) l'absence totale de réaction est difficile à expliquer.

Le chauffage par irradiation micro-onde (conditions B) n'augmente pas la sélectivité en faveur de l'isomère *Z* (entrées 3, 4, 5 et 9) mais le mode d'activation suggérant des temps réactionnels grandement raccourcis induit moins de dégradation lors de la réaction. On observe ainsi une augmentation du rendement d'isomère *Z* isolé (entrées 8 et 9) après purification sur colonne de silice. De plus, l'activation micro-ondes et le chauffage à 140°C (au lieu de 110°C en thermique) permet une réactivité de l'*exo*-glycol dibromé avec le thiénylstannane avec une sélectivité raisonnable (entrée 7). Les composés **4h** et **4i** montrent une bonne stéréosélectivité avec respectivement 69 et 72 % mais ces produits se sont révélés très instables lors de leur purification sur colonne de silice (même neutralisée à Et₃N).

d) Couplage de Sonogashira

La réaction pallado-catalysée de Sonogashira permet de substituer un halogène par une chaîne alcyne.⁵¹ Un essai de couplage de ce type a été tenté avec le triméthylsilylacétylène en présence de CuI, PdCl₂(PPh₃)₂ et Et₂NH mais n'a conduit à aucun produit de couplage, seul le produit de départ est isolé en fin de réaction (Schéma 43).

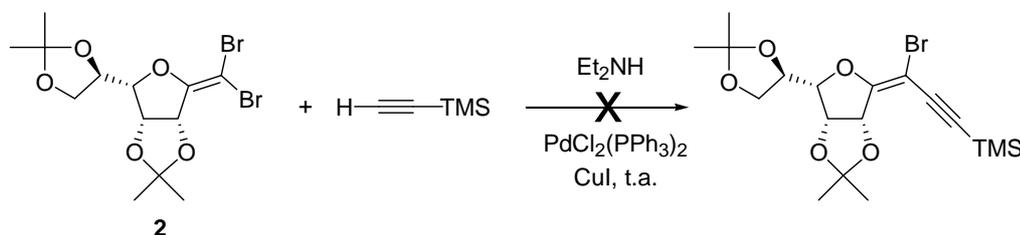
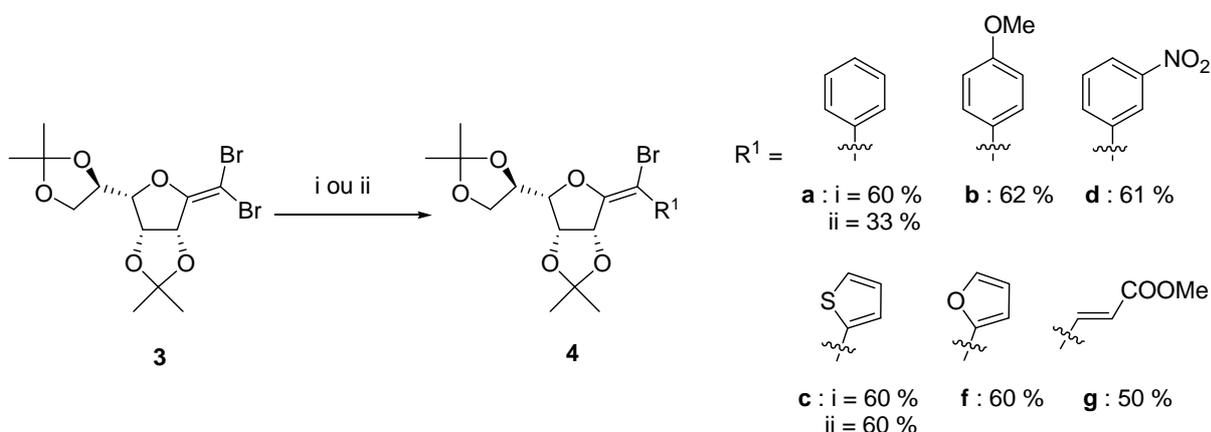


Schéma 43. Essai en couplage de Sonogashira sur l'*exo*-glycol dibromé

e) Bilan

L'exploration des conditions opératoires de ces réactions pallado-catalysées a permis d'obtenir avec des rendements convenables, étant données les difficultés de purification, les isomères *Z* issus de la monosubstitution de l'*exo*-glycol dibromé. Au final, des composés monosubstitués issus de la réaction de Suzuki ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, TFP) et de Stille (Pd_2dba_3 , TFP, μ -ondes) ont été obtenus avec des rendements de 50-60 %. Ceux-ci ont été introduits dans une seconde réaction pallado-catalysée dans la suite des travaux (Schéma 44).



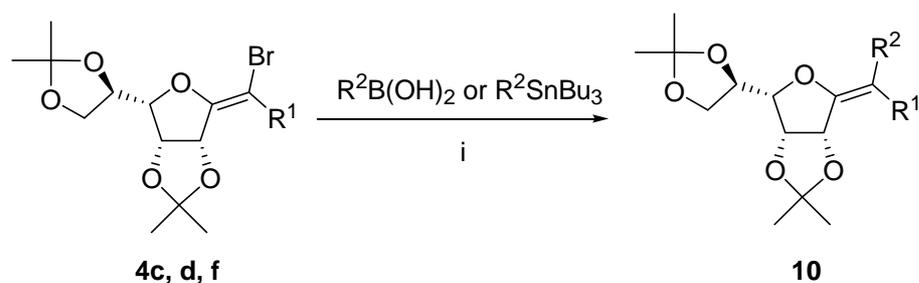
Couplage de Suzuki : $\text{Ar}^1\text{B}(\text{OH})_2$, K_2CO_3 (2M) (2eq/eq ac. boronique), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mol%), TFP (30 mol%), DME, 85°C, 24h. ;

Couplage de Stille : Bu_3SnR , Pd_2dba_3 (5 mol%), TFP (30 mol%), Toluène, 140°C, micro-onde, 50 min.

Schéma 44. Bilan des composés monosubstitués synthétisés

II.4- Synthèse d'*exo*-glycols différemment disubstitués

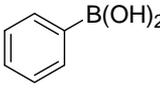
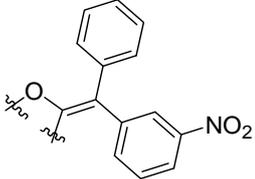
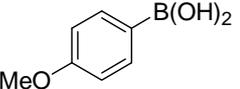
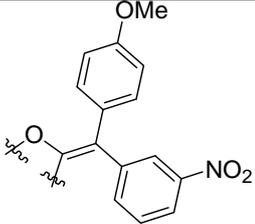
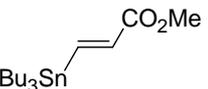
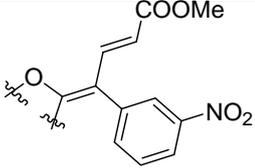
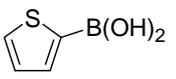
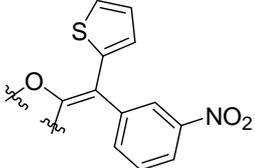
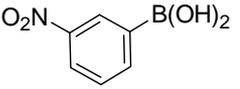
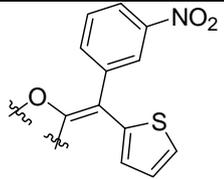
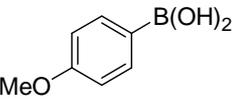
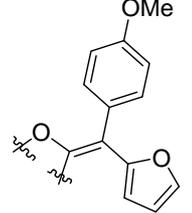
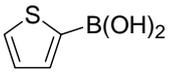
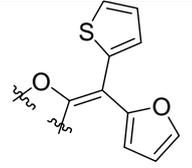
La stéréosélectivité des réactions pallado-catalysées sur l'*exo*-glycol dibromé ayant été concluante, nous nous sommes donc intéressés ensuite à la synthèse d'*exo*-glycols différemment disubstitués par une seconde réaction pallado-catalysée sur le brome restant (Schéma 45).



i) Couplage de Suzuki : $R^2B(OH)_2$ (2 éq.), DME, K_2CO_3 2M (2 éq. /éq. acide boronique), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), $85^\circ C$, 24h ; Couplage de Stille : R^1SnBu_3 (2 éq), toluène, $Pd_2(dba)_3$ (5 mol%), TFP (30 mol%), $140^\circ C$, irradiation micro-onde en tube scellé, 45 min.

Schéma 45. Synthèse d'*exo*-glycals différemment disubstitués

La réaction de Suzuki a été réalisée dans le DME avec 5 mol % $Pd(PPh_3)_4$. La quantité d'acide boronique a été modifiée (1, 1.5 et 2 équivalents) afin d'établir la quantité optimale pour la conversion complète du produit de départ. La réaction est donc complète par ajout de 2 équivalents d'acide boronique et 4 équivalents de K_2CO_3 (2M). L'irradiation micro-ondes a été adoptée pour la réaction de Stille, dans le toluène, avec 2 équivalents de d'organostannane, 30 mol% de trifurylphosphine et 5 mol% de Pd_2dba_3 . Tous les *exo*-glycals disubstitués ont été obtenus avec de bons à très bons rendements (Tableau 3).

Entrée	Produit de Départ	Partenaire organométallique	Produit	Rdt ^a (%)
1	4d		 10a	85
2	4d		 10b	95
3	4d		 10c	66
4	4d		 10d	60
5	4c		 10e	85
6	4f		 10f	85
7	4f		 10g	45

^a rendement après purification

Tableau 3. Résultats après un second couplage pallado-catalysé sur les *exo*-glycols monosubstitués

Nous observons qu'une double réaction de Suzuki permet d'obtenir un large choix d'*exo*-glycols substitués par deux groupements aromatiques ou hétéroaromatiques différents avec de bons rendements. La réaction de Stille avec le (*E*)-tributylstannylacrylate de méthyle permet d'obtenir un *exo*-glycol mixte éthylénique et aromatique (entrée 4), les autres stannanes laissent le produit de départ inchangé dans ces conditions réactionnelles. Le composé monosubstitué **4g** issu d'une première réaction de Stille ne convient pas à un second couplage de Suzuki sans doute en raison de son instabilité dans ces conditions réactionnelles. Tous les stéréoisomères peuvent être *a priori* synthétisés stéréochimiquement pur simplement en changeant l'ordre de réalisation des couplages. Un exemple est illustré avec le groupement thiényl et nitrophényl (entrées 4 et 5), où les deux stéréoisomères **10d** et **10e** ont été obtenus.

II.5- Synthèse d'un *exo*-glycol disubstitué à partir du méthoxycarbonyl *exo*-glycol **11**

Après la mise au point des réactions pallado-catalysées sur l'*exo*-glycol dibromé **3**, il nous a semblé intéressant de mener à bien une étude similaire sur l'*exo*-glycol bromé fonctionnalisé par une fonction ester tel que le composé **12**. La préparation d'un partenaire adéquat pour les réactions de couplage pallado-catalysé a été réalisée par bromation de la position vinylique de l'ester **11** (Schéma 46).

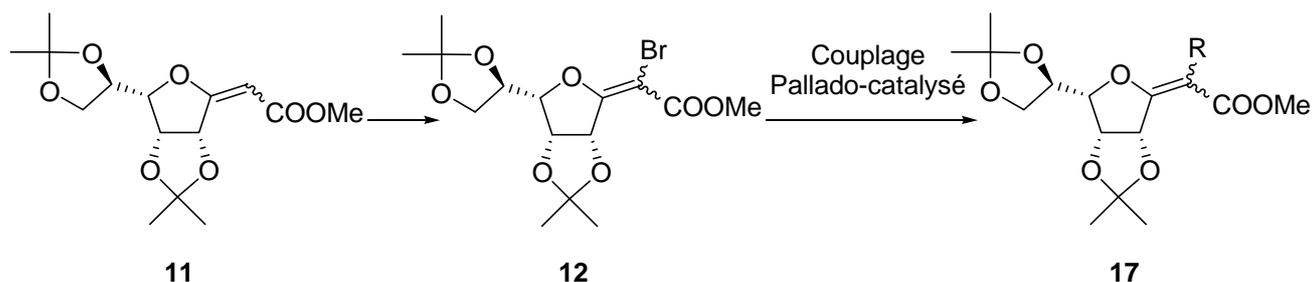


Schéma 46. Schéma général de synthèse

II.5.1- Préparation du dérivé bromé vinylique

La connaissance préalable de la littérature sur la bromation de doubles liaisons trisubstituées avec un ester est nécessaire pour la mise au point de l'étude.

a) Bibliographie

La réaction de bromation d'une double liaison trisubstituée portant un ester s'effectue généralement par le *N*-bromosuccinimide (NBS), le tribromure de pyrimidium (PyHBr₃) ou tout simplement le dibrome (Br₂).

Ainsi, en 2006, Tachi *et al.* incluent dans leur synthèse de prodrogue énediène une étape de bromation de double liaison. La réaction s'effectue au moyen du dibrome dans le CH₂Cl₂ en présence de triéthylamine à -78°C. Le rendement de réaction est bon avec un ratio d'isomère *E/Z* de 70/30 (Schéma 47).⁵²

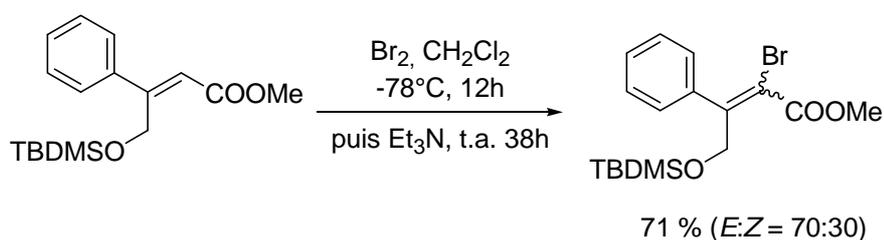
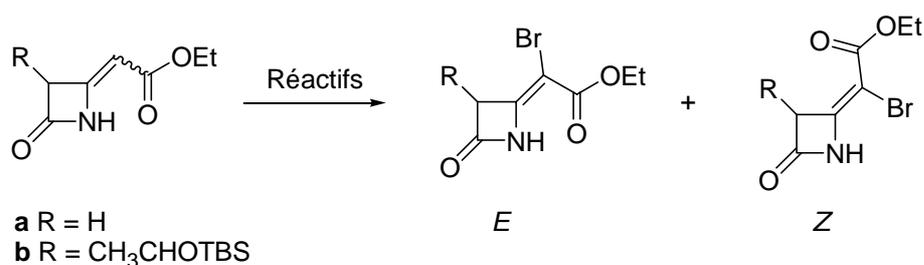


Schéma 47. Réaction de bromation au dibrome

En 2007, Cainelli *et al.* ont présenté une étude de la bromation de double liaison *exo*-cyclique de β -lactame. Ces auteurs ont varié plusieurs paramètres lors de leur étude (nature de l'agent de bromation, présence de base, solvant, température...) et comparent le rendement et la stéréosélectivité de la réaction (Schéma 48).⁵³

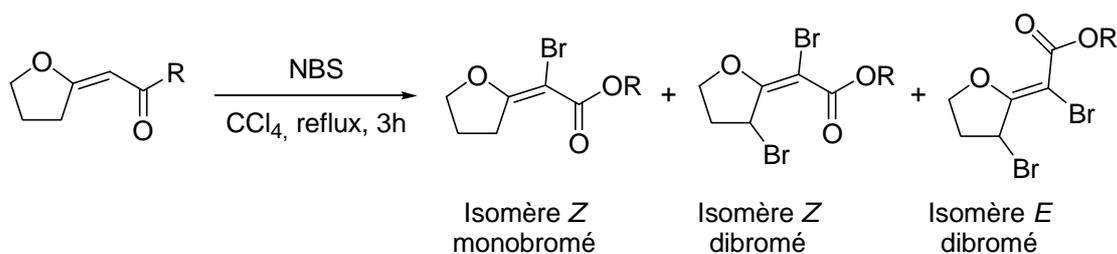


Produit de Départ	Réactifs et Conditions	Rendement	Ratio Z/E
<i>E a</i>	NBS (1 éq.), CCl ₄ , t.a., 15 h	69 %	30:70
<i>Z a</i>	NBS (1 éq.), CCl ₄ , t.a., 15 h	90 %	33:67
<i>E a</i>	NBS (1 éq.), Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , t.a., 15 min	95 %	80:20
<i>E a</i>	Br ₂ (1 éq.), CCl ₄ , t.a., 18 h	90 %	63:37
<i>Z b</i>	Br ₂ (1,1 éq.), Et ₃ N (1,1 éq.), CH ₂ Cl ₂ , 0°C., 15 min	95 %	45:55
<i>E b</i>	PyHBr ₃ (1,1 éq.), Et ₃ N (1,1 éq.), CH ₃ CN, 0°C., 1,5 h	78 %	63:37

Schéma 48. Influence de l'agent de bromation sur la réaction de bromation de dérivés de β-lactame

De très bons rendements de réaction sont observés pour tous les agents de bromation utilisés (NBS, PyHBr₃, Br₂). Le rapport d'isomère Z/E varie avec l'agent de bromation utilisé. Les conditions optimales décrites par les auteurs correspondent à l'utilisation de NBS en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane conduisant à un rendement de 95 % de composé bromé pour un ratio d'isomère Z/E de 80/20.

En 2005, Bellur et Langer décrivent la bromation de double liaison de 2-alkylidène-tetrahydrofuranes de configuration *E* par du NBS au reflux du CCl₄. Ils obtiennent ainsi, selon la nature de R et de la quantité de NBS, des proportions de composés bromés variables (Schéma 49).^{54, 55}



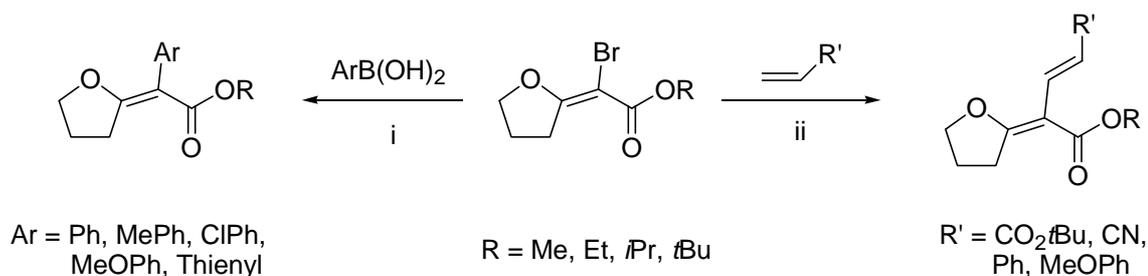
R	Eq de NBS	Z monobromé %	Z dibromé %	E dibromé %
OEt	1,3	41	26	15
OEt	3,0	/	70	23
O <i>i</i> Pr	1,3	19	27	26
O <i>t</i> Bu	1,3	73	/	/
Ph	1,3	/	63	/

Schéma 49. Influence de la chaîne alkyl de l'ester lors de la réaction de bromation de dérivé 2-alkylidène-tétrahydrofuranes

On observe que dans le cas des 2-alkylidène-tétrahydrofuranes une bromation sur la position allylique est possible et courante malgré le faible excès de NBS introduit (1,3 éq.). La monobromation est observée pour le substituant le plus encombrant : R = O*t*Bu.

Les 2-alkylidène-1'-bromo-tétrahydrofuranes de configuration *Z* sont ensuite engagés dans des couplages pallado-catalysés de type Suzuki et Heck afin de substituer le brome précédemment introduit.

Les rendements de couplage varient de 75 à 90 % pour les réactions de Suzuki et de 45 à 80 % pour les réactions de Heck (Schéma 50).⁵⁴



i) Réaction de Suzuki : ArB(OH)_2 (3 éq.), K_3PO_4 (6 éq.), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (3 mol%), 1,4-dioxane, reflux, 6h.

ii) Réaction de Heck : $\text{R}'\text{CH=CH}_2$ (2 éq.), Et_3N (2 éq.), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (3 mol%), DMF, 100°C , 25 h.

Schéma 50. Couplage pallado-catalysé sur des dérivés 2-bromoalkylidène-tetrahydrofuranes

b) Bromation des méthoxycarbonyl *exo*-glycols **11** (Isomères *Z* et *E*)

Dans un premier temps, l'*exo*-glycol **11**, développé au laboratoire, a été synthétisé par réaction de Wittig entre la lactone **1** et le méthoxycarbonylméthylène(triphénylphosphine)phosphorane.⁵ La réaction s'effectue dans le toluène en réacteur fermé à 140°C durant 24 heures. La réaction de Wittig conduit après purification à deux *exo*-glycols *E* **11a** et *Z* **11b** avec des rendements en composé isolés de 44 % et 36 % respectivement (Schéma 51).

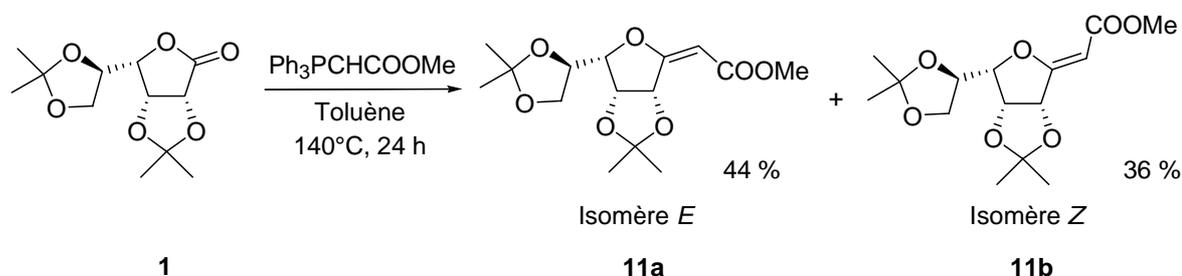


Schéma 51. Synthèse du méthoxycarbonyl *exo*-glycol

Les premiers essais de bromation ont été réalisés sur l'isomère *E* **11a** avec le NBS comme agent de bromation dans le CCl_4 . Après 5 heures de réaction nous observons la dégradation complète du produit de départ et une multitude de composés non isolés sont observés par CCM. Ces conditions ne semblent pas adéquates pour la bromation de la double liaison de l'*exo*-glycol **11a** (Schéma 52).

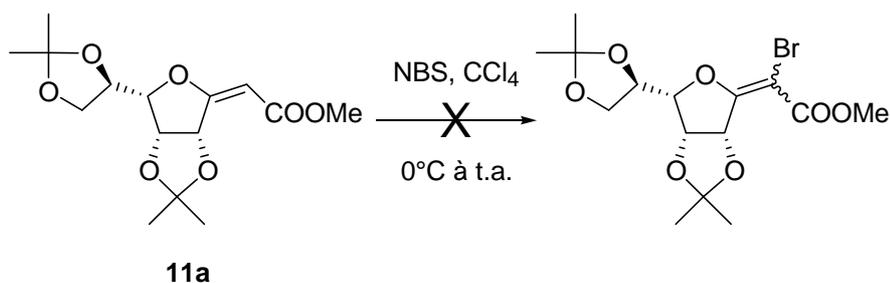


Schéma 52. Essai de bromation au NBS

La réaction de bromation a ensuite été effectuée au moyen de dibrome et une série d'expériences faisant varier le solvant (CH_2Cl_2 ou CCl_4) et la présence ou non de base (Et_3N , ajoutée dès le départ) a été effectuée sur les deux isomères *E* et *Z*. Pour l'ensemble des conditions explorées, la réaction de bromation de l'isomère *E* a conduit à un nombre important de produits observés par CCM et non isolés. Il est à noter également qu'un excès de triéthylamine (2,2 éq.) inhibe toute réactivité et le produit de départ est retrouvé inchangé en fin de réaction (Schéma 53).

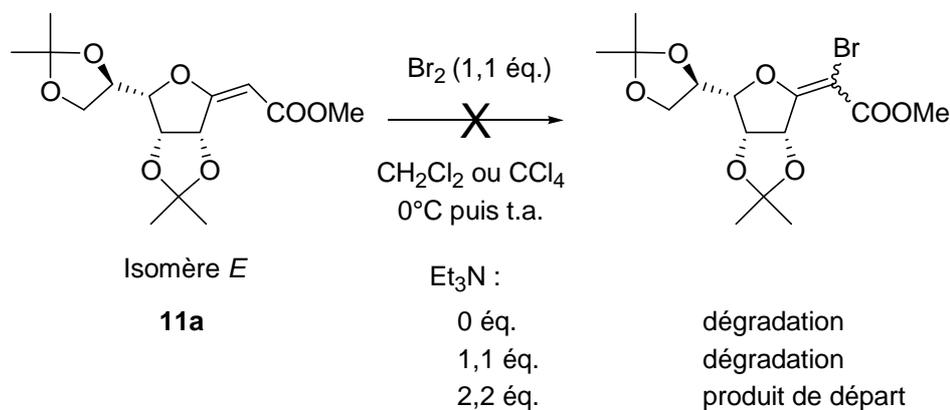
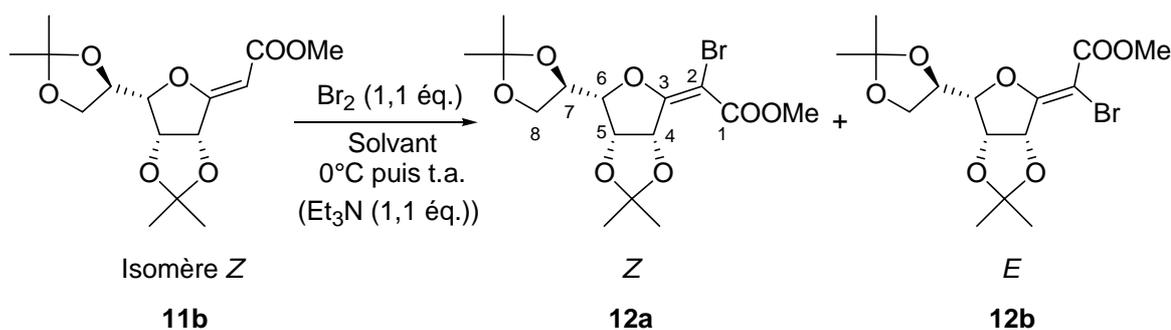


Schéma 53. Essai de bromation du composé **11a**

Concernant l'étude menée sur l'isomère *Z*, on observe également des produits de dégradation. Cependant, lorsqu'une base (Et_3N) est ajoutée dès le départ en quantité stoechiométrique par rapport à Br_2 deux isomères *E* et *Z* issus de la bromation de la double liaison sont obtenus.



Conditions (solvant, base)	CCl ₄	Et ₃ N, CCl ₄	Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	CH ₂ Cl ₂
Résultats	Dégradation	CCM propre Rendement isolé : - 45% produit de départ - 50 % produit bromé : ratio <i>Z/E</i> = 4/1 (Rendement RMN ¹ H)	CCM moins propre (début de dégradation) Rendement isolé : - 10 % produit de départ - 35 % de produit bromé : Ratio <i>Z/E</i> = 3/1 (Rendement RMN ¹ H)	Dégradation

Tableau 4. Résultats de bromation du composé **11b**

Lorsque la réaction est effectuée dans le CH₂Cl₂ peu de produit de départ subsiste en fin de réaction (10 %) et 35 % de composés bromés sont obtenus avec un ratio *Z/E* de 3/1. Par contre la réaction de bromation effectuée dans le CCl₄ en présence d'un équivalent de Et₃N conduit à 50 % de composé bromé pour un ratio *E/Z* de 4/1 avec récupération de 45 % de produit de départ (Tableau 4).

La proportion des deux isomères bromés a été quantifiée en RMN ¹H par le signal du proton H-4. En effet, l'isomère majoritaire présente un déplacement chimique de son proton H-4 de 5,79 ppm, alors que le signal H-4 de l'isomère minoritaire est à 5,39 ppm. La détermination de la configuration des deux isomères sera détaillée au paragraphe suivant (cf : II.5.2.e) *Détermination de la stéréochimie des composés bromés*).

L'addition d'une quantité plus importante de dibrome (1.6 éq.) sur le *Z*-méthoxycarbonyl *exo*-glycal **11b** conduit à un mélange de composés monobromé et également dibromé en position vinylique et sur l'isopropylidène (Schéma 54).

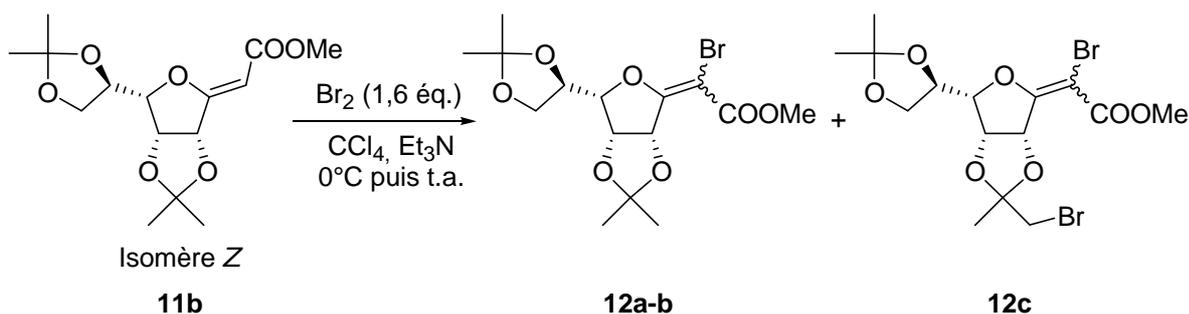


Schéma 54. Bromation du composé **11b** avec 1,6 équ. de Br₂

Il est à noter une importante instabilité des composés bromés vinyliques qui impose une conservation de courte durée et au congélateur. De plus, les deux isomères bromés, *E* et *Z* (**12a** et **12b**) sont très difficilement séparables en chromatographie. La synthèse de composé bromé pur et en grande quantité se révèle donc délicate.

c) Bromation sur d'autres dérivés méthoxycarbonyl *exo*-glycols

Etant donné les résultats obtenus pour la bromation des *Z* et *E* méthoxycarbonyl *exo*-glycols **11a** et **11b** de la série *gulo*, trois autres *exo*-glycols présentant un groupement méthoxycarbonyl ont été étudiés. Les isomères *E* et *Z* de configuration *manno*, **13a** et **13b**, et l'isomère *Z* de configuration *ribo* **15** ont ainsi été bromés selon les mêmes conditions expérimentales qu'en série *gulo*.

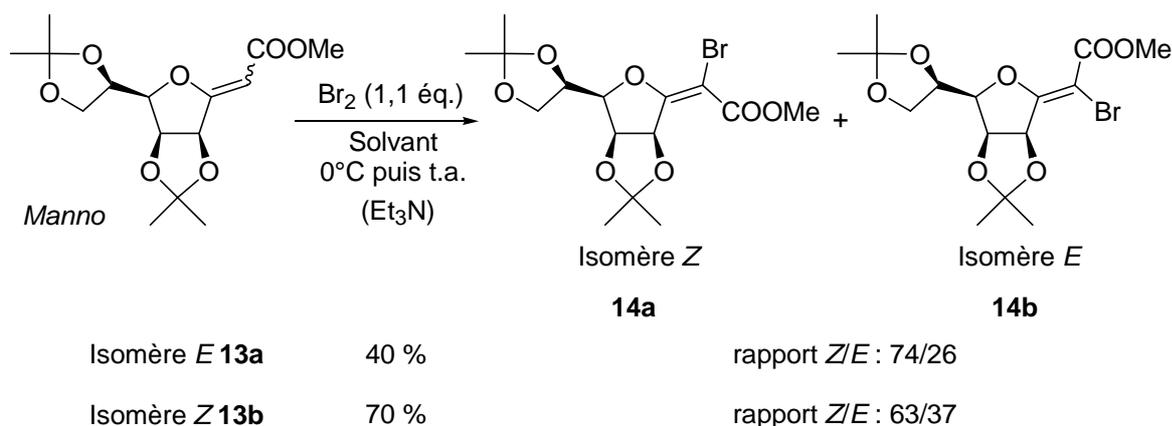


Schéma 55. Bromation du composé *manno* **13**

Pour les composés de la série *manno*, les rendements de la réaction de bromation sont globalement équivalents à ceux de la série *gulo* (Schéma 55). On observe à nouveau que l'isomère bromé *Z* **14a** est majoritaire en série *manno* quel que soit l'isomère de départ utilisé. Une structure RX de ce composé a d'ailleurs pu être obtenue et confirme sa configuration (Figure 11 en II.5.2.e).

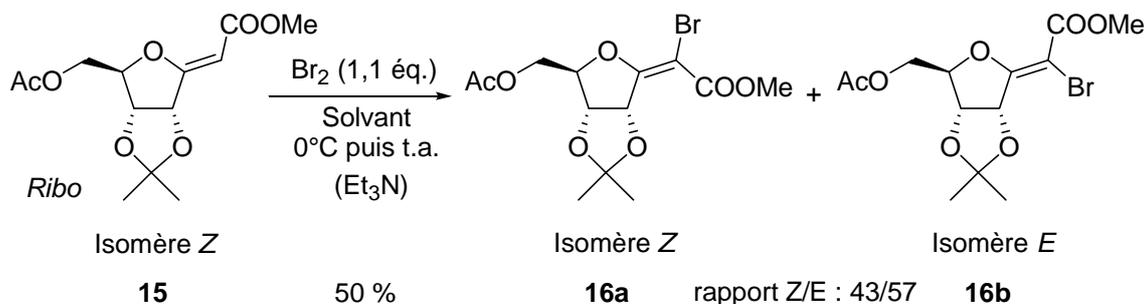


Schéma 56. Bromation du composé *ribo* **15**

La réaction de bromation de la série *ribo* conduit cette fois-ci majoritairement au composé *E* (Schéma 56). On observe également que l'isomère *E* en série *gulo* n'a jamais conduit aux composés bromés et ce quelle que soit la méthode utilisée. En série *manno* cependant, l'isomère *E* a conduit aux composés bromés avec un rendement de 40 % (inférieur au rendement de bromation de l'isomère *Z* en *manno* : 70%)

Ces observations doivent être prises en compte pour l'établissement d'un mécanisme réactionnel. D'autres études sur la bromation des *exo*-glycals doivent être effectuées afin d'expliquer ces résultats.

d) Mécanisme de la réaction de bromation

Un mécanisme réactionnel a été proposé dans le but de justifier les résultats expérimentaux obtenus, notamment en terme de stéréochimie. La première étape du mécanisme consiste à la formation d'un ion bromonium sur la double liaison, stabilisé par effet mésomère du doublet de l'oxygène du cycle furanose. L'hydrogène acide est ensuite éliminé par la triéthylamine et conduit à la double liaison fonctionnalisée par un brome. (Schéma 57)

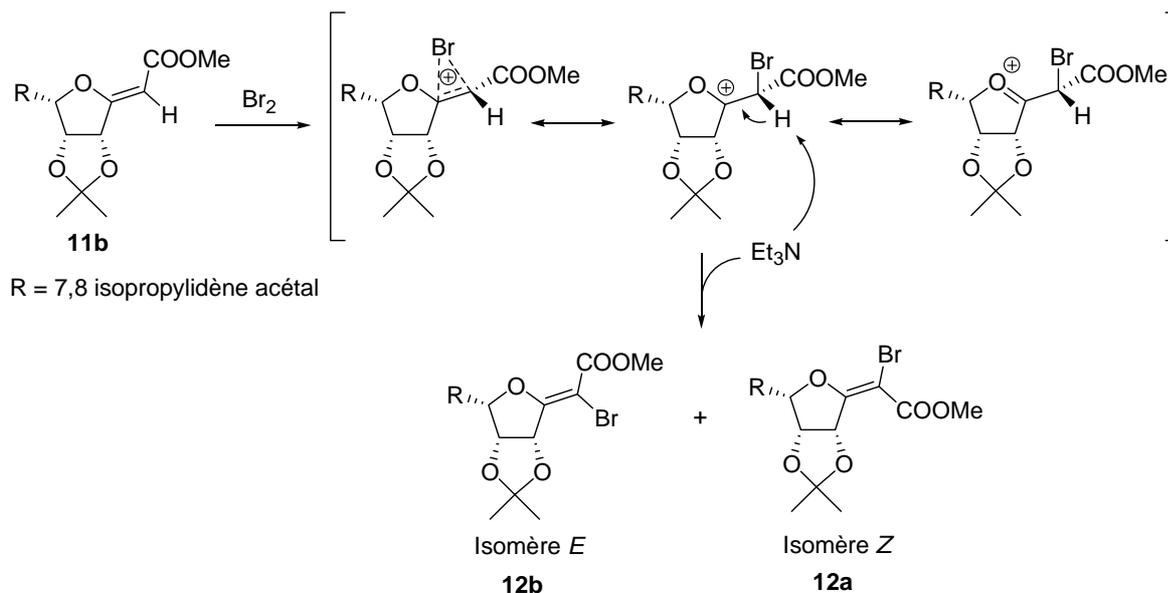


Schéma 57. Mécanisme réactionnel de la réaction de bromation

Ce mécanisme proposé met en jeu une réaction d'élimination d'ordre 1 lors de l'attaque basique de la triéthylamine afin de justifier la présence des 2 isomères de configuration en fin de réaction. La stéréosélectivité moyenne de la réaction est ainsi validée et s'effectue lors de la libre rotation de l'état de transition carbocation et de l'approche de la triéthylamine sur l'hydrogène acide. L'ensemble de ces paramètres ne permettent pas de prévoir la stéréochimie majoritaire des *exo*-glycols bromés obtenus (sauf étude théorique de l'état de transition), seule l'expérience permet pour le moment de la vérifier.

II.5.2- Couplages pallado-catalysés sur l'ester bromé vinylique

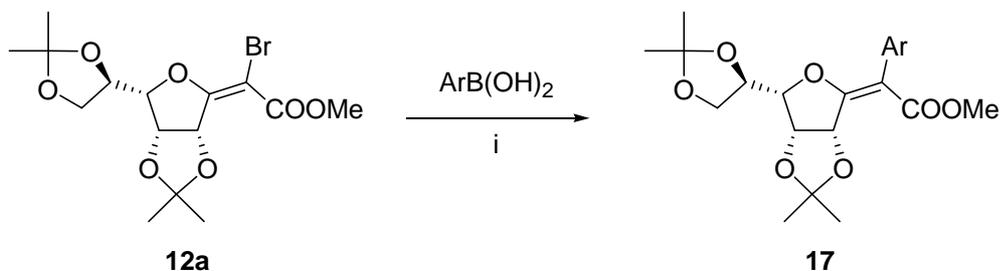
Bien que l'accès aux dérivés bromés vinyliques se soit avéré délicat, nous avons néanmoins exploré la réactivité de ce type de composés dans des réactions de couplage pallado-catalysées, notamment sur l'isomère Z obtenu de façon majoritaire.

a) Couplage de Suzuki

L'utilisation des conditions opératoires de la réaction de Suzuki précédemment décrites ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DME, 85°C, 24h) conduisent à des rendements de couplage très faibles avec un faible taux de conversion et donc de récupération du produit de départ.

Nous avons ainsi modifié nos conditions expérimentales en remplaçant le solvant (DME) par le 1,4-dioxane permettant ainsi un chauffage plus élevé de 110°C (au lieu de 85°C).

Divers groupements aromatiques ont ainsi été introduits (3-nitrophényl, 4-méthoxyphényl, naphtyl) avec de bons rendements de 64 à 81 % (Tableau 5).



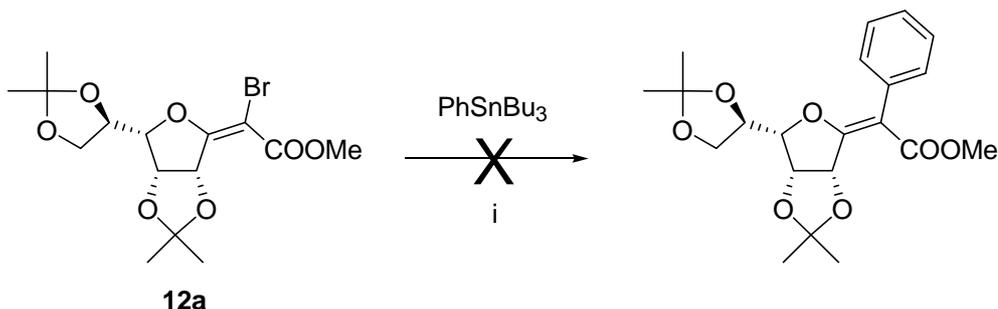
i) $R^1B(OH)_2$ (2 éq.), 1,4-dioxane, K_2CO_3 (2M) (2 éq. /éq. acide boronique), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), 110°C, 24h.

Entrée	$ArB(OH)_2$	Produit	Rendement (%)
1			68
2			64
3			81

Tableau 5. Résultats du couplage de Suzuki sur le bromométhoxycarbonyl *exo*-glycol

b) Couplage de Stille

Les couplages de Stille tentés sur l'*exo*-glycol bromé **12a** avec le tributylphénylétain par chauffage thermique ou irradiation micro-onde ne montrent aucune réactivité, seul le produit de départ est retrouvé en fin de réaction, malgré l'ajout en grande quantité de stannane (jusqu'à 6 équivalent). Lopez *et al.* ont notamment déjà fait état d'une faible réactivité de certains dérivés bromés dans les réactions de Stille (Schéma 58).



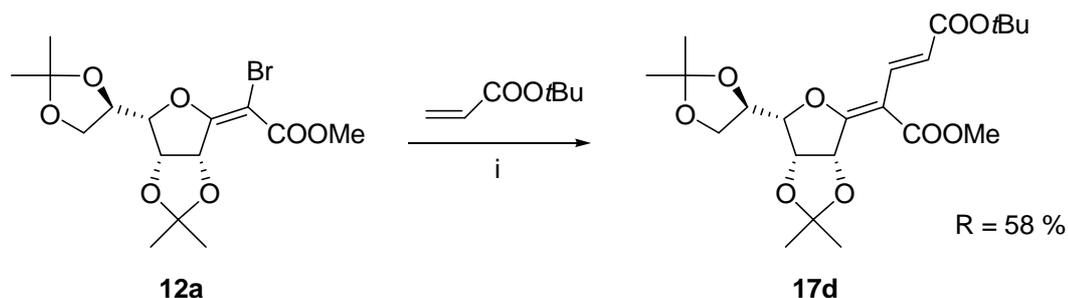
i) PhSnBu₃ (3éq.), Pd₂dba₃ (5 mol%), TFP (30 mol%), μ -ondes (140°C, 1 h) ou thermique (120°C, 24 h).

Schéma 58. Couplage de Stille sur l'*exo*-glycol bromé **12a**

c) Couplage de Heck

La réaction de Heck permet d'introduire directement au travers d'une catalyse au palladium un dérivé allylique sur un dérivé halogéné. Cette réaction est favorisée lorsque le dérivé allylique est pauvre en électron, soit de type acrylate par exemple.

Une expérience, mettant en jeu l'acrylate de *tert*-butyle, a été effectuée afin de confirmer la faisabilité de la réaction de Heck sur le dérivé **12a**. La réaction a conduit à un produit de couplage avec un bon rendement de 58 % présentant une stéréochimie de la double liaison formée *E* (Schéma 59).



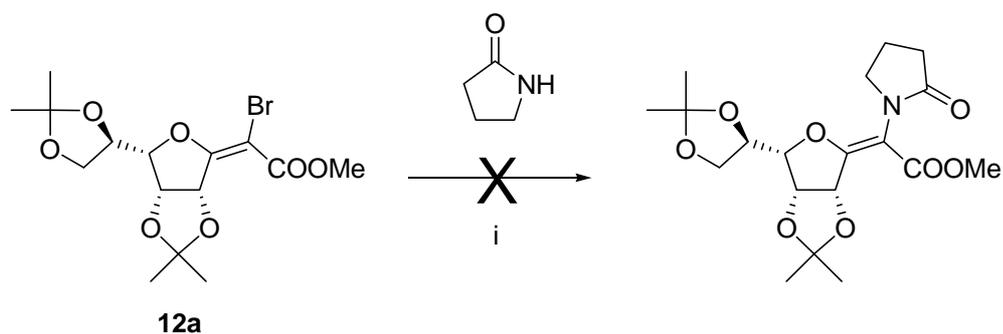
i) CH₂=CH-COOtBu (2 éq.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), Et₃N (2 éq.), DMF, 120°C, 24h.

Schéma 59. Couplage de Heck l'*exo*-glycol **12a**

d) Réaction d'amination

La substitution de l'halogène du méthoxycarbonyl*exo*-glycol **12a** par une amine pourrait constituer une voie d'accès originale à des précurseurs d'acides α -aminés glycosylés.

Une réaction d'amination à partir de la pyrrolidinone par catalyse au cuivre a été entreprise selon les conditions décrites par Buchwald. La pyrrolidinone correspond au substrat type décrit dans plusieurs travaux publiés.^{56, 57} La réaction conduite en présence de *N,N'*-diméthyléthylènediamine, de CuI et de K₂CO₃ n'a cependant fourni aucun produit fonctionnalisé par la pyrrolidinone. Seul le produit de départ est retrouvé en fin de réaction indiquant la complexité supérieure des systèmes osidiques par rapport aux dérivés vinyliques substitués de Buchwald (Schéma 60).

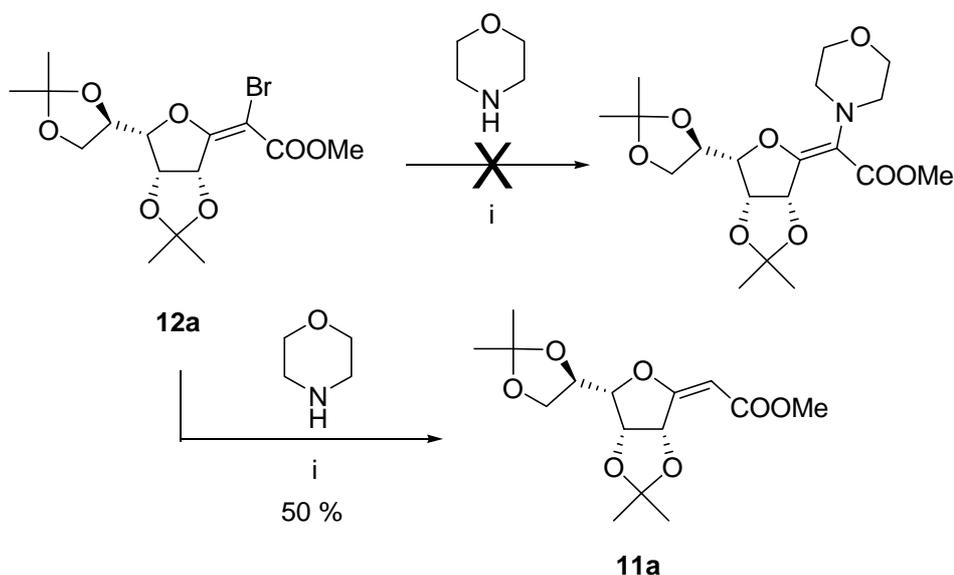


i) pyrrolidinone (1,2 éq.), *N,N'*-diméthyléthylènediamine (0,2 éq.), CuI (10 mol%), K₂CO₃ (2 éq.), toluène, 110°C.

Schéma 60. Réaction d'amination sur l'*exo*-glycol **12a**

En 2004, Barluenga *et al.* décrivent d'autres conditions expérimentales de réaction d'amination utilisant la catalyse au palladium sur des systèmes vinyliques.⁵⁸ Une réaction d'amination de l'*exo*-glycol **12a** a été entreprise selon les conditions de Barluenga en présence de morpholine, de *t*BuONa dans le toluène à 90°C.

A nouveau, la réaction ne conduit pas au produit de couplage avec la morpholine. On retrouve en fin de réaction le *E*-méthoxycarbonyl *exoglycal* **11a** après perte du brome (Schéma 61).



i) morpholine (2 équ.), *t*BuONa (2,5 équ.), Pd₂dba₃ (5 mol%), PPh₃ (30 mol%), toluène, 90°C.

Schéma 61. Réaction d'amination sur l'*exo*-glycol **12a**

e) Détermination de la stéréochimie des composés bromés

La stéréochimie de l'isomère *Z* majoritaire a d'abord été déterminée par le déplacement chimique de son proton H-4 en RMN ¹H. En effet, le doublet du proton H-4 du composé **12a** (isomère *Z*) apparaît à 5,79 ppm, tandis que celui du composé **12b** (isomère *E*) se trouve à 5,39 ppm.

Dans le cas du composé **12a** (isomère *Z*) le proton H-4 se trouve dans le cône de déblindage du méthoxycarbonyl, alors que le composé **12b** (isomère *E*) se trouve dans le cône de déblindage du brome.

La connaissance des pouvoirs déblindants des différents substituants portés par la double liaison *exocyclique* nous a permis de déterminer la structure de l'*exo*-glycal **12** (Schéma 62).

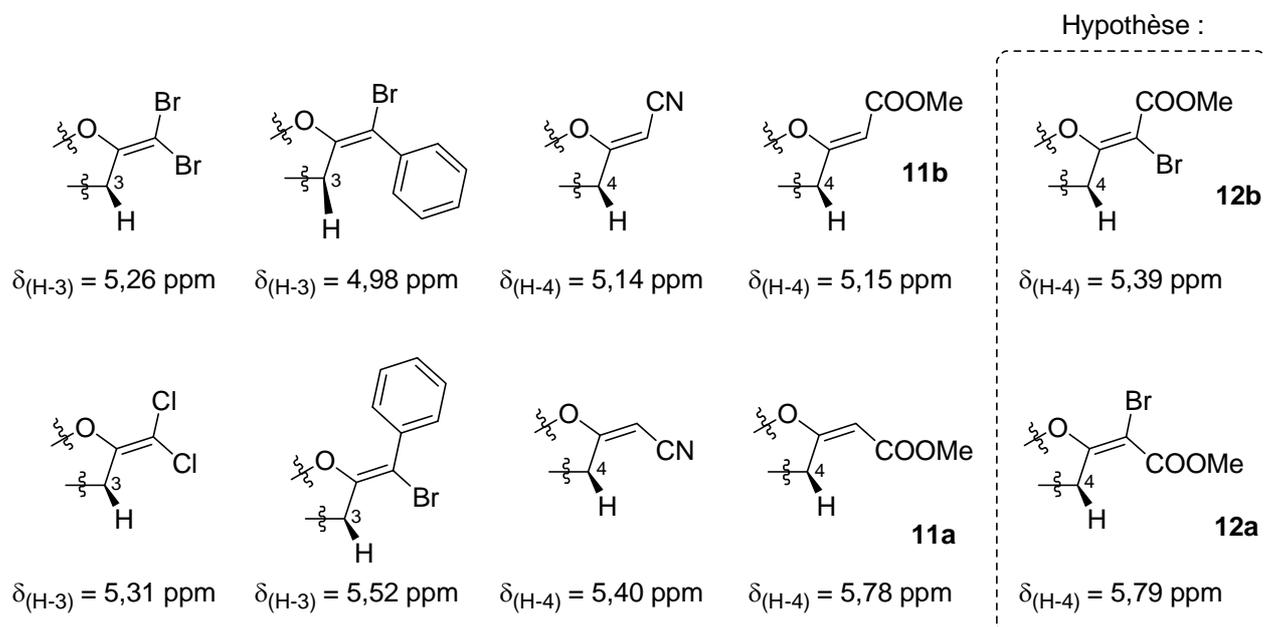


Schéma 62. Variation des $\delta_{(H\text{-allylique})}$ en fonction du substituant et de la configuration de la double liaison de l'*exo*-glycal en série *gulo*

On observe que l'action déblindante du groupement méthoxycarbonyl est bien plus importante que celle du brome. Ainsi, et malgré l'impossibilité d'avoir des monocristaux de ce composé pour une étude RX, le composé majoritaire possédant un hydrogène allylique au déplacement chimique de 5,79 ppm en RMN ^1H a été identifié comme l'isomère *Z* (Figure 10).

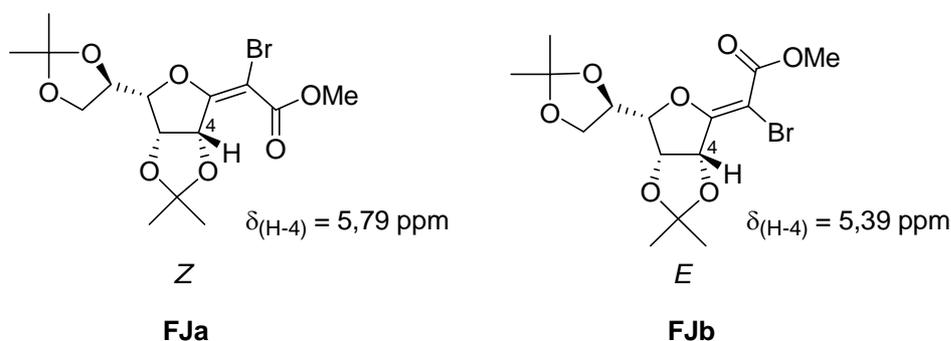


Figure 10. Identification des deux isomères par le déplacement chimique en RMN ^1H de leur proton allylique

Cette hypothèse a été indiscutablement confirmée pour la série *manno* avec la structure cristallographique obtenue par l'analyse aux rayons X d'un monocristal de l'isomère majoritaire **14a** (Figure 11).

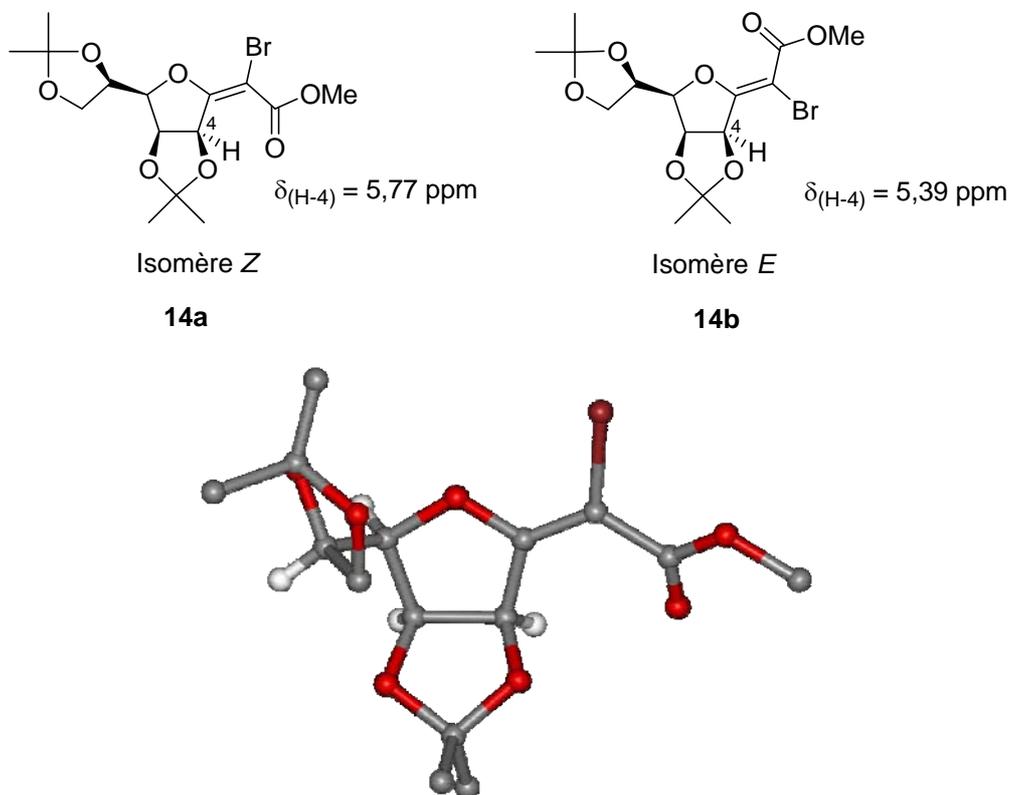


Figure 11. Structure cristallographique de **14a** (Isomère Z) et déplacement chimique en RMN ^1H du proton allylique de chacun des isomères de la série *manno*

Une étude complémentaire plus précise du calcul de la densité électronique de cette molécule est actuellement en cours afin d'apprécier d'un point de vue électronique les propriétés de ce type de molécules et leur réactivité chimique.

En série *gulo*, la configuration Z de l'isomère majoritaire **12a** a également été confirmée via une expérience de RMN nOe différence sur le composé substitué par un groupement 3-nitrophényl **17a**. Celle-ci montre une corrélation spatiale entre le groupement méthoxy de la fonction ester et le proton H-4. De plus, si l'on se réfère à la carte NOESY du composé bromé monosubstitué **4d** (cf : II.3.1.b) indiquant une corrélation entre les protons H_a , H_b et $\text{H}_{\text{allylique}}$, on ne retrouve pas dans le cas du composé **17a** cette corrélation (Schéma 63).

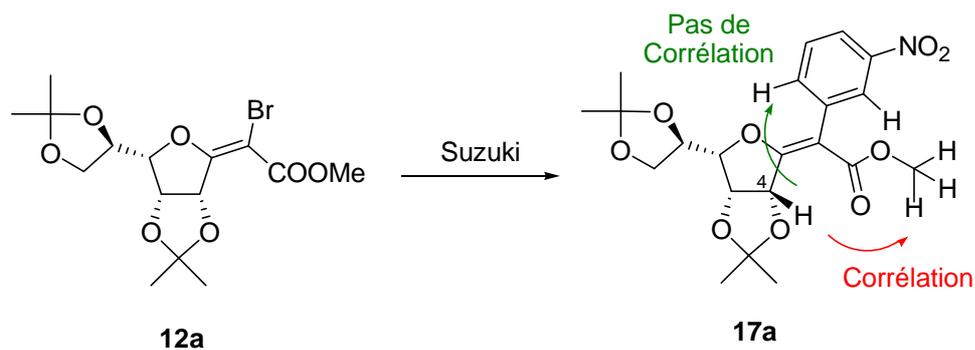


Schéma 63. Visualisation des corrélations en nOe différence du composé **17a**

Ces résultats confirment la stéréochimie *E* du composé substitué **17a** obtenu après couplage pallado-catalysé et également la structure *Z* du dérivé vinylique initial **12a**.

III- Hydrogénation des *exo*-glycals

III.1- Introduction

Dans le domaine de la recherche de nouvelles molécules bioactives, un nombre croissant de sucres et de mimes de sucres a été décrit ces dernières années. Parmi eux, les *C*-glycosides sont considérés comme un des meilleurs choix par leur stabilité et leur similitude avec les glycosides normaux. En effet, le simple remplacement de l'oxygène anomère par un carbone leur confère une meilleure stabilité dans l'organisme. (cf : chapitre 1)

La réduction par hydrogénation catalytique des *exo*-glycals substitués précédemment synthétisés ouvre la voie à des *C*-glycosides originaux et pour certains chiraux.

III.2- Hydrogénation des composés monobromés

Dans le chapitre introductif, nous avons décrit l'hydrogénation d'*exo*-glycals en présence de Pd/C ou de Nickel de Raney conduisant aux *C*-glycosides correspondants. Cette réduction s'effectuait très stéréosélectivement notamment à cause de l'encombrement stérique des isopropylidènes lors de l'approche du catalyseur.^{7,2}

Nous avons, dans un premier temps, essayé la réduction des *exo*-glycals monobromés en présence de Pd/C, d'une atmosphère d'hydrogène et en solution dans l'acétate d'éthyle. Cette réaction a conduit à une dégradation complète du produit de départ avec perte des isopropylidènes, certainement due l'acidité du milieu lors de la libération du brome en HBr (Schéma 64).

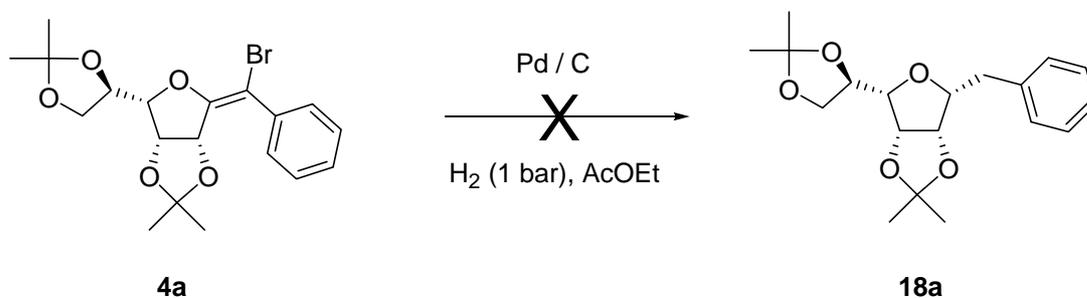
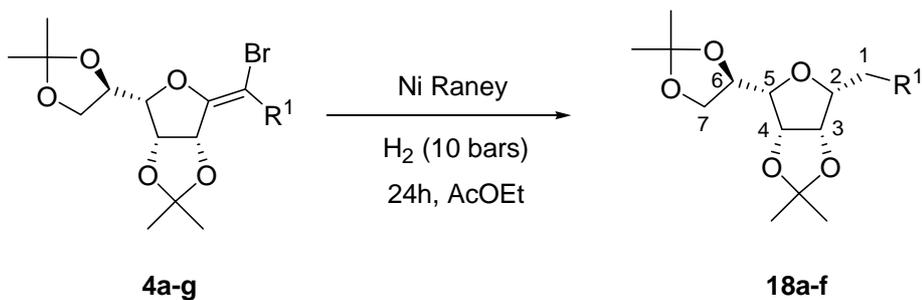


Schéma 64. Essai d'hydrogénation par catalyse au palladium du composé 4a

Nous avons ensuite tenté d'hydrogéner les *exo*-glycals monosubstitués bromés **4** à pression atmosphérique à l'aide de Nickel de Raney fraîchement préparé au laboratoire. Nous observons alors un début de réduction en *C*-glycoside. Cependant, la réaction n'est pas complète : une grande quantité de produit de départ est récupérée en fin de réaction. L'activation de la réaction sous pression d'hydrogène (10 bars) conduit à une consommation totale du produit de départ et à l'obtention de *C*-glycosides aromatiques avec de bons rendements (entrées 1 à 4). La stéréochimie de la réaction est excellente car tous les *C*-glycosides obtenus sont de configuration α (déterminée par constante de couplage en RMN ^1H , $J_{2-3} = 3,5$ Hz, relation cisoïde). La configuration α du composé final est définie lors de l'approche du catalyseur sur la face β de l'*exo*-glycal (Tableau 6).

L'hydrogénation des *exo*-glycals bromés monosubstitués **4** conduit aux *C*-glycosides **18** respectifs avec de bons rendements (46 à 88 %). La réduction du 1-bromo-1-(3-nitrophényl)-hept-1-énitol **4d** s'accompagne également d'une réduction du groupement nitro en amine (entrée 3). De même, les deux doubles liaisons du composés **4g** sont réduites indistinctement (entrée 4). L'hydrogénation des 1-bromo-1-(2-thiényl)-hept-1-énitol **4c** et 1-bromo-1-(2-furyl)-hept-1-énitol bromo **4f** n'a conduit qu'au produit de départ après 24 heures de réaction. Si l'hydrogénation est poursuivie 24 heures supplémentaires, des composés de dégradation apparaissent (entrées 5 et 6).



Entrée	Produit de Départ	Produit Final	Rendement (%)
1	4a	 18a	88
2	4b	 18b	77
3	4d	 18c	46
4	4g	 18d	69
5	4c	 18e	0
6	4f	 18f	0

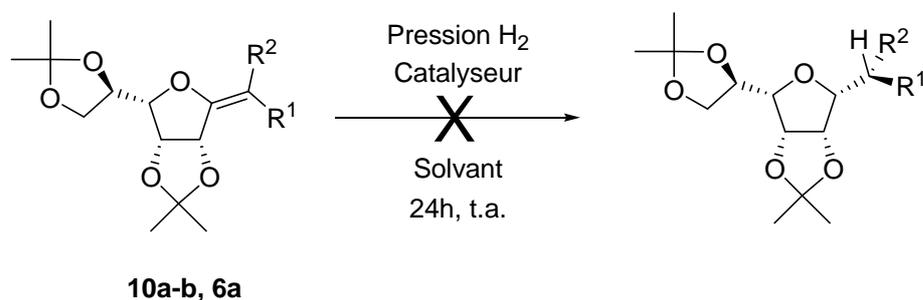
Tableau 6. Résultats de l'hydrogénation au Nickel de Raney des composés de monosubstitués

III.3- Hydrogénation des *exo*-glycols disubstitués

III.3.1- Hydrogénation des *exo*-glycols diaromatiques

L'hydrogénation des composés disubstitués issus de deux réactions pallado-catalysées sur l'*exo*-glycol dibromé pourrait conduire à des *C*-glycosides originaux, sous forme d'un

seul énantiomère. Plusieurs essais d'hydrogénation ont été étudiés sur divers *exo*-glycols disubstitués en changeant le catalyseur, la pression d'hydrogène et le solvant (Tableau 7).



Entrée	Produit de Départ	Catalyseur	Pression d'hydrogène	Solvant
1	10b	Pd / C	1 bar	AcOEt
2	10b	Pd / C	5 bars	AcOEt
3	10a	Pt / C	5 bars	MeOH
4	6a	Ni Raney	25 bars	AcOEt
5	6a	PtO ₂	50 bars	AcOEt

Tableau 7. Essai d'hydrogénation des composés disubstitués par deux groupements aromatiques

Plusieurs catalyseurs (Pd, Pt, Ni Raney, PtO₂) ont été testés sous diverses pressions et dans différents solvants (AcOEt, MeOH). De telles doubles liaisons tétrasubstituées par notamment des groupements aromatiques et donc hautement conjuguées sont très difficiles à hydrogéner. Il semblerait que les conditions expérimentales mises en œuvre ne soient pas assez « dures » pour hydrogéner ces *exo*-glycols.⁵⁹

III.3.2- Hydrogénation des méthoxycarbonyl-*exo*-glycols substitués

L'hydrogénation des méthoxycarbonyl-*exo*-glycols substitués **17** peut sembler plus facile à réaliser. En effet, ces *exo*-glycols bien qu'également tétrasubstitués ne sont substitués que par un seul groupement aromatique. La double liaison *exo*-cyclique est donc moins conjuguée que celle des *exo*-glycols **10** et **6**. L'hydrogénation des méthoxycarbonyl-*exo*-glycols substitués **17** conduit alors à des C-glycosides originaux, présentant un nouveau centre asymétrique (Schéma 65).

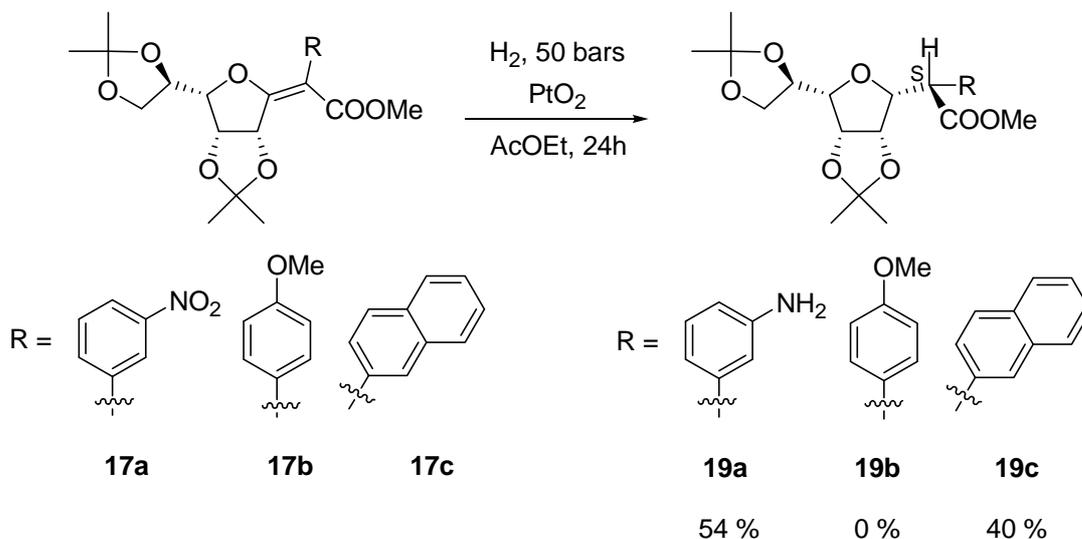


Schéma 65. Hydrogénation par catalyse à l'oxyde de platine des méthoxycarbonyl *exo*-glycols substitués

L'hydrogénation du (3-nitrophényl)méthoxycarbonyl-*exo*-glycol **17a** a été effectuée avec un rendement 54 % correspondant à la réduction de la double liaison *exo*-cyclique et de la fonction nitro en amine. Le composé (2-naphtyl)méthoxycarbonyl-*exo*-glycol **17c** a été hydrogéné avec un rendement moyen de 40 % accompagné de produit de départ en fin de réaction. La réaction conduit toujours à un C-glycoside **19** de configuration α et

s'accompagne de la création d'un centre asymétrique de configuration S, étant donnée la stéréochimie initiale de l'*exo*-glycol de départ. D'autre part, les conditions opératoires d'hydrogénation n'ont pas été optimisées. L'hydrogénation du composé portant un groupement méthoxyphényle **17b** conduit essentiellement à une multitude de composés non isolés issus de la dégradation de la molécule due à l'instabilité du groupement méthoxyphényle dans ces conditions réactionnelles.

IV- Conclusion

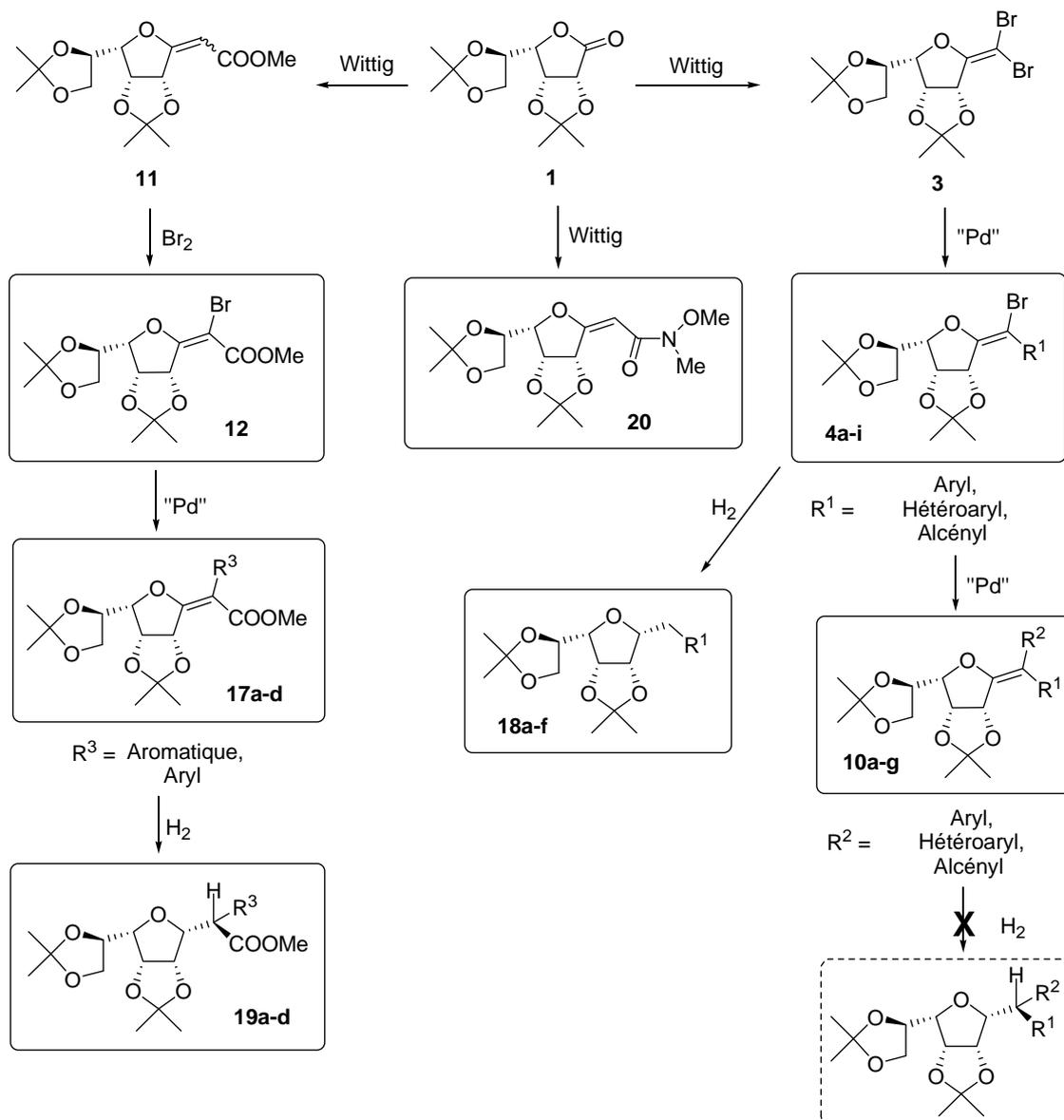


Schéma 66. Schéma global des travaux réalisés

Au cours de cette étude, nous avons mené avec succès la transformation d'*exo*-glycols d'accès aisé en *exo*-glycols plus fonctionnalisés. L'étude de la sélectivité en couplage pallado-catalysé sur l'*exo*-glycol dibromé **3** nous a conduit à l'obtention d'*exo*-glycols disubstitués **10** au travers de deux couplages au palladium successifs. Dans un second temps, la bromation du méthoxycarbonyl*exo*glycol **11**, fonctionnalisé par une fonction ester

et présentant un plus grand intérêt, a permis après réaction de couplage pallado-catalysé, l'obtention d'*exo*-glycals **17** substitués par un groupement aromatique et une fonction ester.

L'hydrogénation des *exo*-glycals mono ou disubstitués a été entreprise et a permis d'obtenir de nouveaux types de *C*-glycosides. Les conditions réactionnelles pour la réduction par hydrogénation des *exo*-glycals différemment disubstitués par des groupements aromatiques **10** n'ont pas permis d'aboutir aux *C*-glycosides correspondants.

Pour terminer ces travaux, une courte exploration de la réaction de Wittig à partir de phosphoranes originaux a été entreprise. La condensation d'un phosphorane commercial portant une fonction amide de Weinreb a conduit à la synthèse de l'*exo*-glycal **20** avec un rendement de 65 %. La réactivité de cet *exo*-glycal reste encore à explorer, notamment face à des lithiens ou à des organomagnésiens.

Ces travaux de méthodologie et de synthèse ont donc permis l'élaboration de nouvelles voies d'accès à des *exo*-glycals différemment disubstitués par des groupements aromatiques ou de type ester et également à des *C*-glycosides originaux et chiraux (Schéma 66).

L'originalité de la structure des *exo*-glycals nouvellement obtenus, notamment au niveau de cette double liaison substituée en gem par deux groupements aromatiques, nous a conduit à nous intéresser à des composés naturels ou synthétiques présentant ce type de système. La phenstatine et l'*iso*-combretastatine décrites dans la littérature pour leur activité inhibitrice de la polymérisation de la tubuline présentent un système équivalent de deux aromatiques portés par un même carbone (Figure 12). Le développement d'analogues de ces deux composés d'intérêt pharmacologique a fait l'objet de la synthèse d'autres *exo*-glycals décrits dans le chapitre suivant.



Figure 12. La phenstatine et l'*iso*-combretastatine

**Synthèse d'exo-glycols disubstitués
inspirés de la phenstatine**

La recherche sur les thérapies anti-cancéreuses développe de nombreuses molécules interagissant avec de multiples cibles biologiques. Parmi celles-ci, la tubuline est une cible de choix au travers de sa polymérisation/dépolymérisation durant le processus de multiplication cellulaire. Depuis plusieurs années, quelques molécules agissant sur la tubuline sont utilisées en clinique dans le traitement du cancer. Certaines molécules (docétaxel, paclitaxel) favorisent le processus de polymérisation tout en inhibant la dépolymérisation de la tubuline, tandis que d'autres (vinblastine, podophyllotoxine, combretastatine..) induisent l'inverse, c'est-à-dire favorisent la dépolymérisation de la tubuline tout en inhibant sa polymérisation. Le contrôle de ces deux processus permet une régulation de la prolifération cellulaire au sein des tumeurs cancéreuses. De plus, certaines molécules ont révélé une activité anti-angiogénique par blocage de la multiplication des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, renforçant ainsi le potentiel anti-cancéreux de ces composés.⁶⁰

I- Objectifs

Au vu de l'activité de la phenstatine et de l'*iso-combrétastatine* vis-à-vis de l'inhibition de la polymérisation de la tubuline, nous nous sommes proposé de synthétiser une série de molécules originales analogues de ces composés. Considérant l'ensemble des deux noyaux aromatiques et la double liaison (C=O ou C=C) présent dans les deux composés cités comme une structure minimale, nous pouvons tirer avantage de nos précédents travaux pour substituer ce pharmacophore par un groupement sucre pouvant être ensuite modulé pour améliorer l'hydrosolubilité et les propriétés inhibitrices.

L'étude a alors porté sur la synthèse de composés disubstitués dissymétriques à partir d'*exo-glycal* dibromé au travers de deux réactions pallado-catalysées successives pour le greffage des noyaux aromatiques. Le caractère hydrophile des composés obtenus pourra être augmenté par déprotection partielle ou totale du sucre conférant ainsi aux molécules synthétisées une meilleure hydrosolubilité que la phenstatine.

Dans le même esprit en s'inspirant également de l'*iso-combrétastatine*, une autre série de composés a été synthétisée, la double liaison étant substituée par deux bras hydroxyméthyl susceptible d'améliorer l'hydrosolubilité de la molécule nécessaire pour le développement à des fins thérapeutiques (Schéma 67). Ceci devra nous permettre des comparaisons utiles entre tous ces composés.

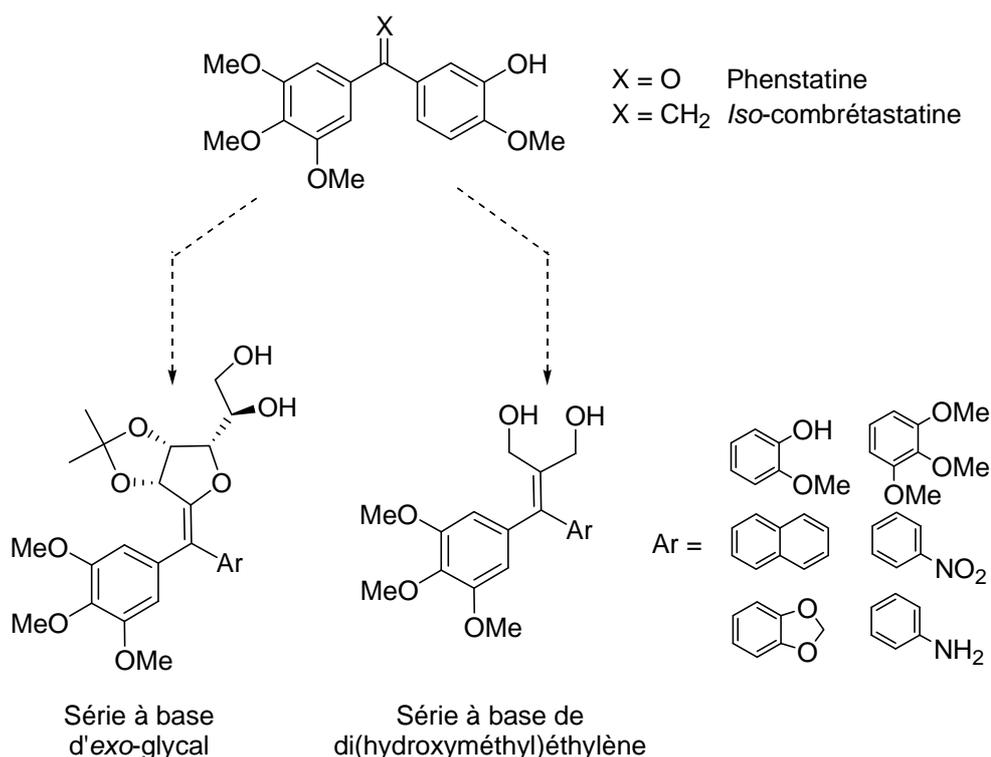


Schéma 67. Schéma général de la synthèse d'analogues de la phenstatine

Ces molécules, une fois synthétisées, seront testées pour leurs propriétés inhibitrices de la polymérisation de la tubuline et également pour leurs propriétés d'anti-prolifération cellulaire.

Après avoir donné quelques rappels sur la tubuline et les inhibiteurs décrits, nous montrerons ce que nous avons mis en œuvre pour développer les deux séries d'analogues potentiels.

II- La tubuline, cible de choix dans le traitement anti-cancéreux

II.1- La mitose, processus de multiplication cellulaire

La mitose cellulaire correspond à une étape bien précise du cycle cellulaire des cellules eucaryotes et permet la duplication en 2 cellules "filles" à partir d'une cellule "mère" avec conservation totale du matériel génétique. Le processus de la mitose peut se diviser en 4 étapes bien distinctes (la prophase, la métaphase, l'anaphase, la télophase).

Durant la prophase, le matériel génétique de la cellule "mère" jusqu'alors sous forme de chromatine dans le noyau, se condense en chromosomes composés de 2 chromatides sœur reliées par un centromère. Parallèlement, le centrosome, composé de 2 centrioles, se duplique (en 4 centrioles) et se sépare vers un des pôles de la cellule. Le fuseau mitotique s'étend à partir des 2 centromères avec la croissance des microtubules par polymérisation de la tubuline. Des complexes protéiques spécialisés, les kinétochores, se forment sur les chromosomes au niveau des centromères puis la membrane nucléaire se désagrège. Certains microtubules s'accrochent alors à ces kinétochores et se nomment alors des microtubules kinétochoriens. Chaque chromosome est relié aux deux centrioles via les microtubules kinétochoriens.

La métaphase débute alors et correspond à l'alignement des chromosomes sur le plan équatorial de la cellule par action des microtubules.

Survient alors l'étape très rapide de l'anaphase qui correspond à la séparation des deux chromatides du chromosome et leur migration vers chacun des pôles de la cellule. La dépolymérisation des microtubules kinétochoriens est le moteur de cette migration.

Pour finir, durant la télophase, les microtubules kinétochoriens disparaissent, les chromatides commencent à se décondenser en chromatine dans le noyau qui se reforme. La cellule "mère" se scinde en 2 cellules "filles" (Figure 13).

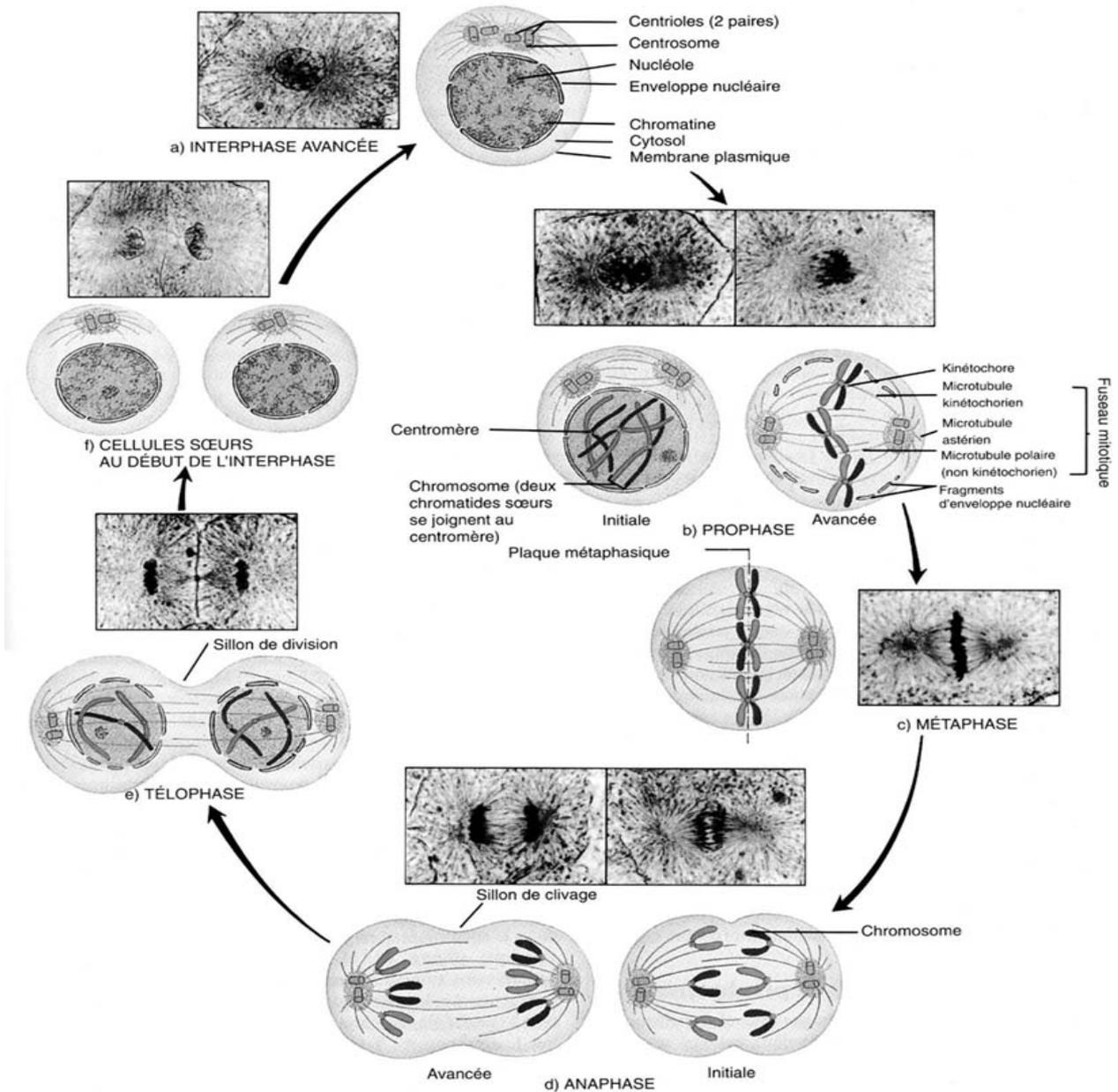


Figure 13. La mitose

(Images tirées du site URL : http://www4.ac-lille.fr/~ndpaixlille/publications/dotclear/ecrire/photo/Mitose_NB.jpg)

L'étape de la mitose dans le cycle cellulaire est tout à fait normale et permet la régénération cellulaire chez un organisme eucaryote. Cependant dans le cas de certaines pathologies, et notamment le cancer, le cycle cellulaire est particulièrement perturbé et la cellule ne fait que se dupliquer provoquant une prolifération chaotique de cellules (cancéreuses) dans l'organisme. Le contrôle de la mitose est une voie fortement étudiée et utilisée dans les thérapies anticancéreuses.

II.2- La tubuline

Le processus de polymérisation/dépolymérisation de la tubuline en microtubule est très important lors de la division cellulaire et permet, comme nous l'avons décrit, la capture et la migration du matériel génétique de la cellule.

Les microtubules sont essentiellement constitués de tubuline. Celle-ci est composée de 2 unités α et β de chacune 50 kDa environ. Chaque sous-unité est liée au GTP. La polymérisation de la tubuline d'abord en protofilament est accompagnée d'une hydrolyse du GTP en GDP dans la sous-unité β . L'association latérale de protofilament conduit à un microtubule qui peut alors ensuite l'allonger à nouveau toujours par polymérisation de la tubuline. Le microtubule est polarisé. En effet, il possède une extrémité dite (+) se prolongeant bien plus vite que son extrémité dite (-). La polymérisation de la tubuline est GTP dépendante. Une forte concentration de GTP favorise la polymérisation. Inversement, une faible concentration de GTP favorise la dépolymérisation des microtubules par la désassociation de la tubuline les constituant.

Le blocage de ce processus de polymérisation/dépolymérisation de la tubuline conduit inexorablement au blocage du processus de la mitose et donc à la multiplication cellulaire (Figure 14).

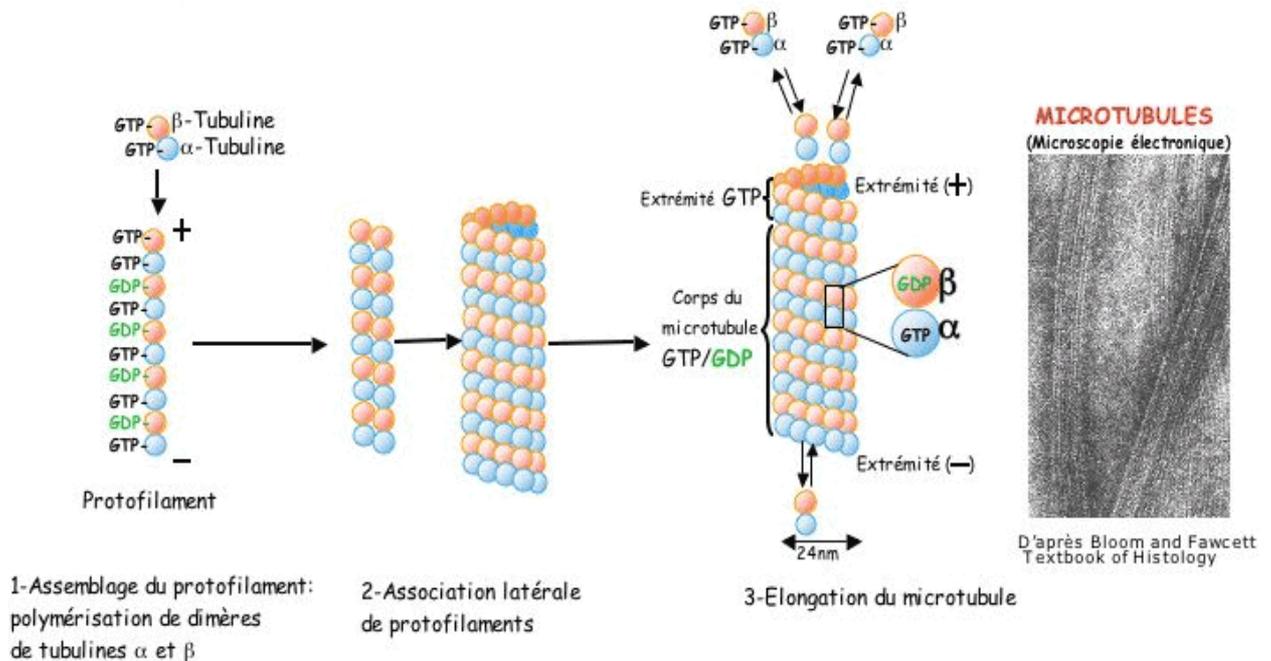


Figure 14. Principe de la polymérisation de la tubuline

(Images modifiée tirées du site URL :

<http://www.sciencebio.com/FacBio/BioCell/Cytosquelette/FBCMicotubules.htm>)

II.3- Les inhibiteurs connus

Plusieurs agents thérapeutiques développés contre les pathologies cancéreuses ont pour cible le contrôle de la polymérisation/dépolymérisation de la tubuline. Ainsi depuis plusieurs années, les molécules de paclitaxel ou docétaxel^{61, 62}, extraites de l'if, sont utilisées en chimiothérapie et agissent sur le blocage de la dépolymérisation des microtubules. Concernant le blocage de la polymérisation de la tubuline, la vinblastine et la vincristine⁶³, extraites de la pervenche de Madagascar, sont utilisées dans le traitement du cancer du poumon, du cancer du sein et des lymphomes en tant que poison du fuseau mitotique. Parallèlement, la colchicine extraite du colchique sert depuis le XIX^{ème} siècle au traitement de la goutte par son action sur le blocage de la polymérisation de la tubuline. La podophylotoxine⁶⁴, issue du rhizome de *Podophyllum peltatum*, inhibe également le processus de polymérisation de la tubuline et est à ce jour utilisée dans le traitement des verrues génitales issues des papillomavirus.

En 2004, Ravelli *et al.* ont décrit les structures RX de la colchicine et de la podophylotoxine dans le récepteur de la tubuline. Cette étude a permis de localiser le site de liaison de la tubuline et de nombreux groupes se sont inspirés de cette structure afin de docker leurs molécules au sein de ce site.⁶⁵

La combretastatine a été isolée en 1995 par l'équipe de Pettit *et al.* d'un mélange de stilbènes, bibenzyls et de phénanthrènes issus du saule africain *Combretum caffrum* Kuntze (Combretaceae).⁶⁶ Cette molécule, correspondant à un Z-éthylène fonctionnalisé par un noyau 3,4,5-triméthoxyphényl et un noyau de type guaïacol, inhibe fortement la polymérisation de la tubuline et possède une CI₅₀ de 1,2 µM (Figure 15).

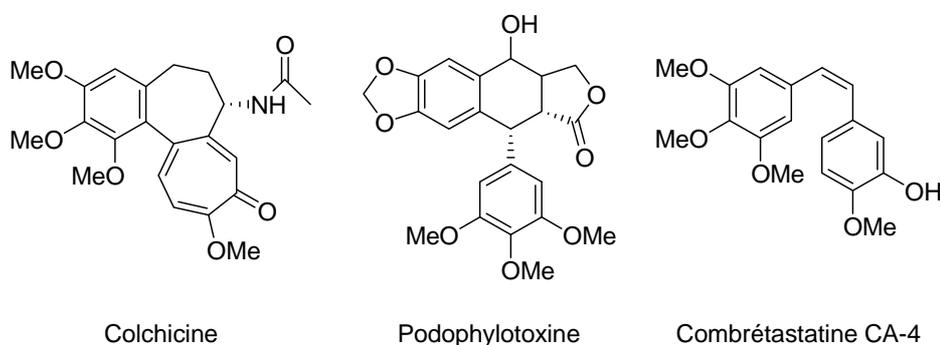


Figure 15. Inhibiteurs naturels de la polymérisation de la tubuline

Cette même équipe décrit en 1998 la synthèse par hasard de la phenstatine à partir de la combrétastatine CA-4 par oxydation de Jacobsen.⁶⁷ En effet, l'oxydation de Jacobsen sur la combrétastatine ne conduit pas au dérivé époxydé correspondant mais après un réarrangement, au 1,1-diphénylacétaldéhyde non isolé correspondant. Celui-ci conduit alors directement à la phenstatine. Cette molécule correspondant au remplacement du pont *Z*-éthylène de la combrétastatine par une fonction carbonyle, possède une activité équivalente sur la polymérisation de la tubuline ($CI_{50} = 0,4 \mu M$) (Schéma 68).⁶⁸

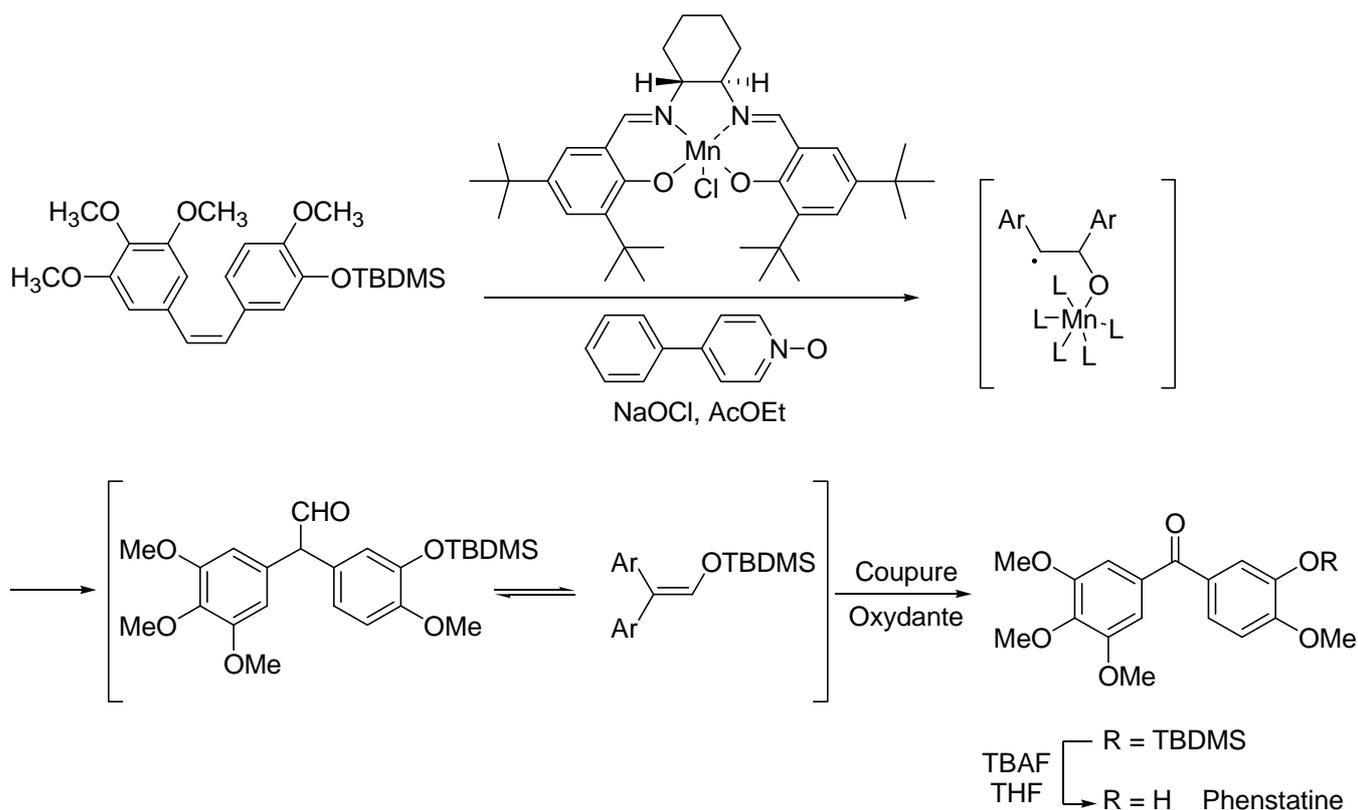


Schéma 68. Découverte de la phenstatine

Au travers de plusieurs études structure-activité, notamment sur des dérivés de la combrétastatine et de la phenstatine,^{69, 70} l'équipe de Pettit a démontré l'importance des fonctions nécessaires à l'inhibition de la tubuline. Le pharmacophore mis en évidence comprend deux groupements aromatiques dont l'un est le noyau 3,4,5-triméthoxyphényl. De plus, ces deux noyaux aromatiques doivent être en relation *cis* l'un par rapport à l'autre sur le pharmacophore. Ces observations sont en effet vérifiées sur les inhibiteurs connus jusqu'alors.

Depuis, de nombreuses équipes se sont inspirées de ces travaux et se sont intéressées à la synthèse de nouveaux composés inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline.

Ainsi, Romagnoli *et al.* ont décrit la synthèse d'une série de 2-amino-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-5-aryl thiophène en tant qu'analogue de la phenstatine. La synthèse de la série s'effectue d'abord par la synthèse du noyau thiophène par la réaction de Gewald,⁷¹ l'amine libre est ensuite protégée, le thiophène est bromé puis substitué par réaction de Suzuki. Pour finir, l'amine est déprotégée par l'hydrazine (Schéma 69).

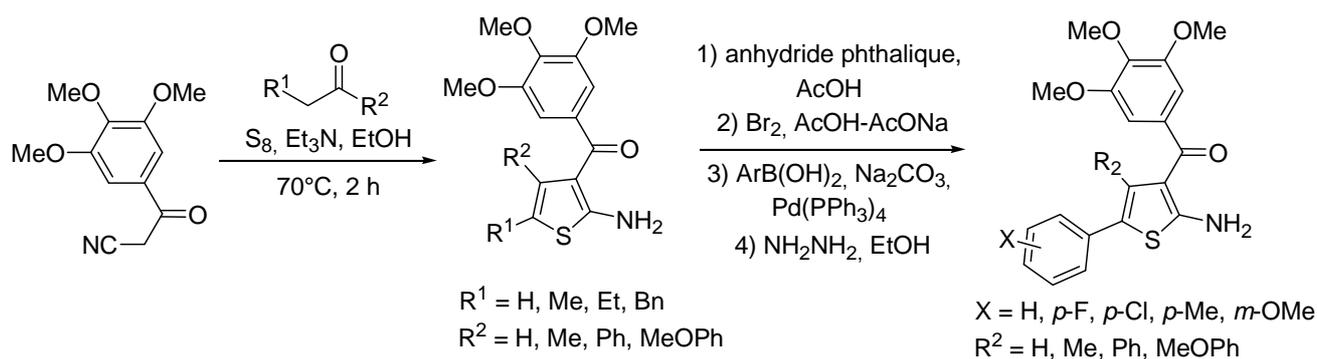


Schéma 69. Synthèse de la série de 2-amino-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-5-aryl thiophène en tant qu'analogue de la phenstatine

Dans le cas de cette série, les auteurs ont mis en évidence selon l'activité de leurs molécules que l'inhibition est effective lorsqu'un noyau aromatique substitué par un petit groupement en *para* (H, F ou Me, CI₅₀ ≈ 2μM) est greffé au thiophène. Les molécules correspondant au thiophène non substitué par un groupement aromatique ne possèdent pas de pouvoir inhibiteur.^{72, 73}

Durant cette étude, la molécule possédant la meilleure affinité a été dockée au sein du site de reconnaissance de la colchicine dans la tubuline. L'étude de docking révèle un recouvrement des structures de la colchicine et du dérivé thiényl uniquement au niveau du noyau 3,4,5-triméthoxyphényl (Figure 16).

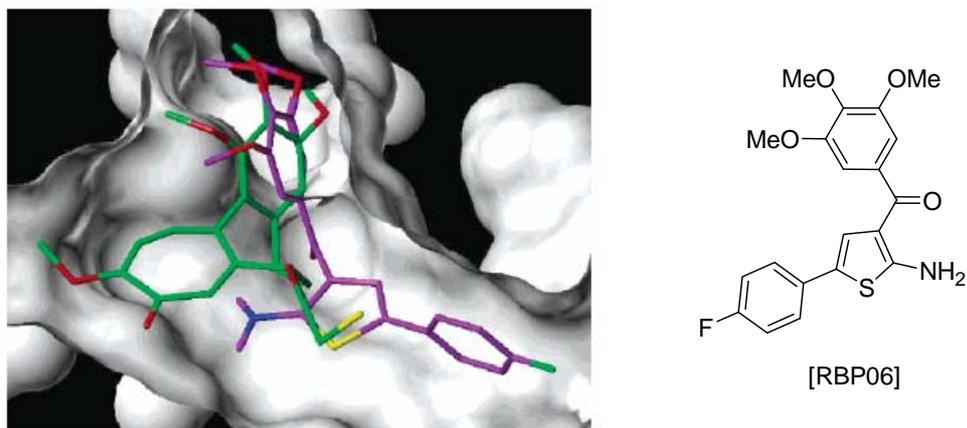


Figure 16. Colchicine (vert, issu de la structure cristallographique) et [RBP06] (violet) dockés dans le site de liaison de la tubuline. (image issue de ⁷²)

L'équipe de Medarde *et al.* a démontré au cours de nombreux travaux la possibilité du remplacement du noyau guaïacol par un noyau de type naphthalène. De nombreuses séries de composés de type naphtylcombretastatine^{74, 75, 76}, naphtylphenstatine⁷⁷ ont été synthétisées par réaction de Wittig ou par attaque nucléophile d'un lithien sur un aldéhyde (Schéma 70).

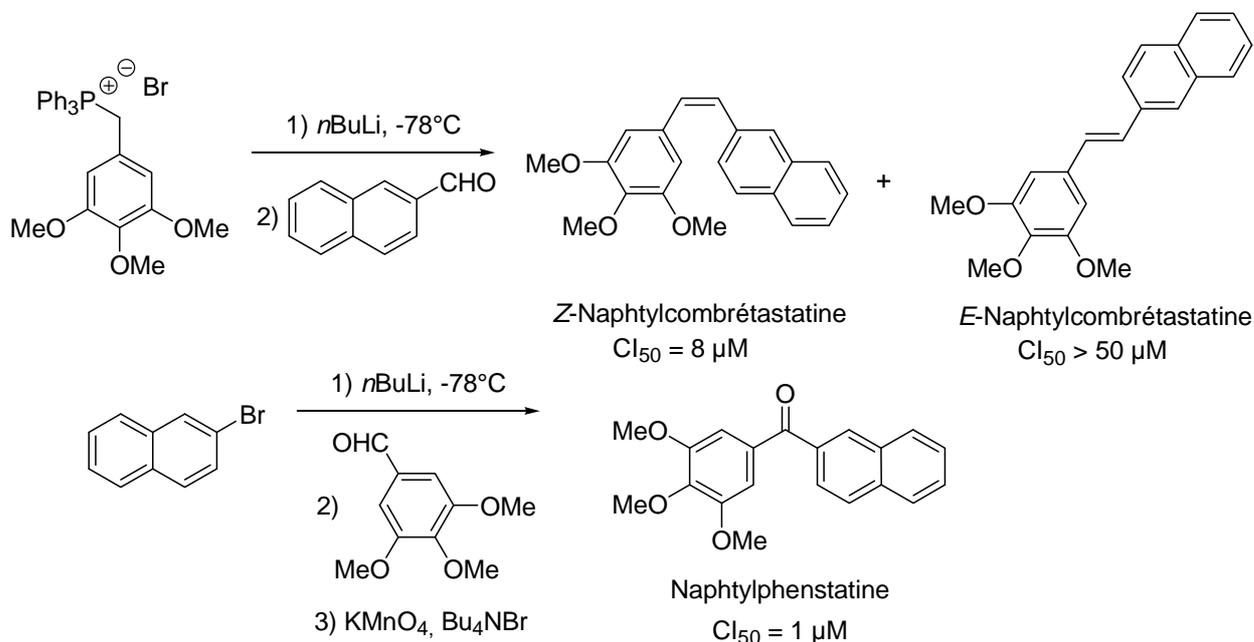


Schéma 70. Synthèse de naphtylcombretastatine et de naphtylphenstatine

Par ailleurs, l'étude de docking de la naphtylcombretastatine et de la naphtylphenstatine dans le site de liaison de la tubuline indique un fort recouvrement avec la podophylotoxine au niveau des deux noyaux aromatiques (Figure 17).

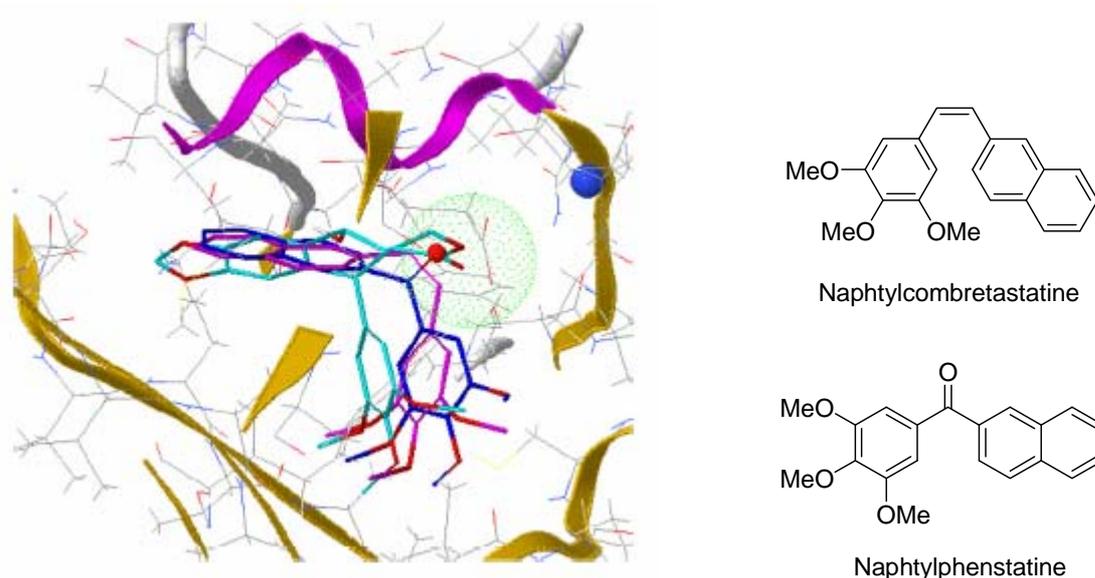


Figure 17. Podophyllotoxine (cyan, issu de la structure cristallographique), naphtylcombretastatine (violet) et naphtylphenstatine (bleu) dockées dans le site de liaison de la tubuline (image issue de ⁷⁸).

Ces mêmes auteurs ont également exploré l'impact de la modification du motif reliant les deux noyaux aromatiques. Des hétérocycles de types oxazole, pyrazole et pyrimidine en substitut de l'éthylène de la combretastatine et des oximes, methoxime, hydrazone et méthylhydrazone ont été utilisés en tant que substitués du carbonyle de la phenstatine.

Seul le dérivé présentant l'hétérocycle pyrazole possède une activité proche de la naphtylcombretastatine. Les autres hétérocycliques utilisés ont conduit à une baisse de l'inhibition de la polymérisation de la tubuline. Toutes les fonctions employées afin de mimer le carbonyle de la phenstatine ont conduit à une perte de l'activité biologique sur la tubuline (Figure 18).^{74, 78}

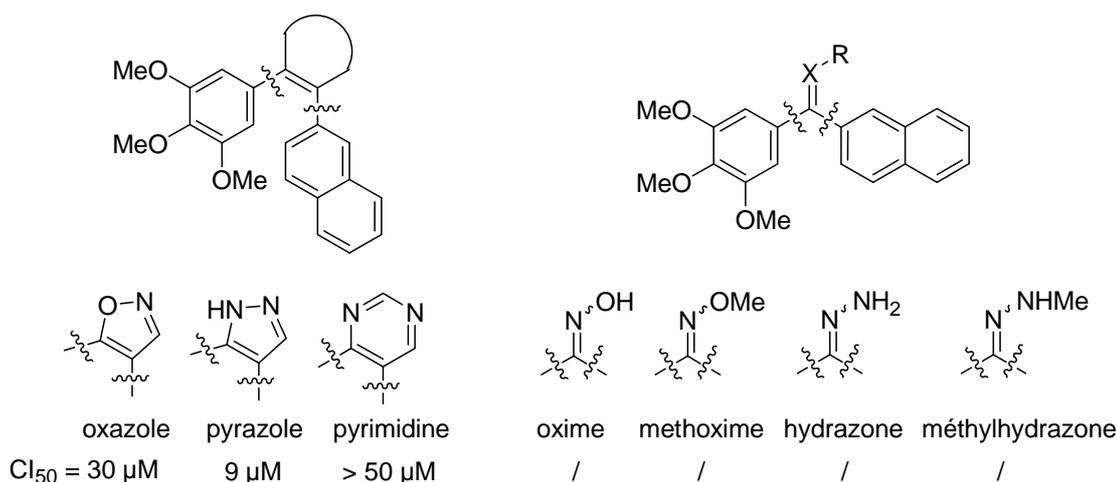


Figure 18. Influence du remplacement de la fonction centrale des naphthylcombréstatines et phenstatines

Liou *et al.* ont développé, en 2004, des séries de dérivés aminobenzophenones en tant qu'inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline. Cette série a été synthétisée par addition nucléophile d'un magnésien sur le nitrobenzaldéhyde, suivie d'une oxydation de l'alcool résultant et d'une réduction du groupement nitro par Fe/AcOH (Schéma 71).

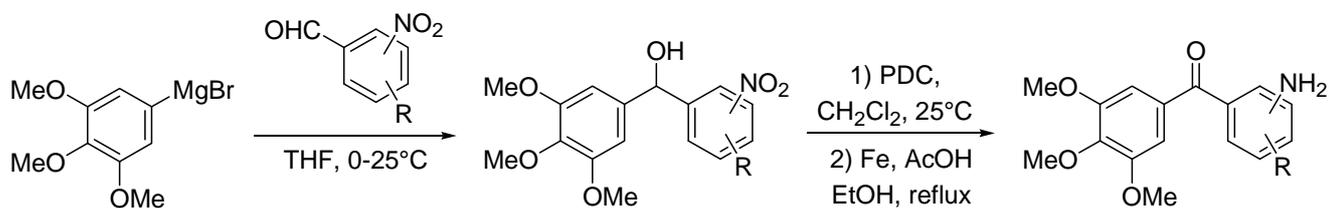


Schéma 71. Synthèse de dérivés d'amino-phenstatine

Parmi ces séries, de nombreuses molécules ont présenté une forte activité inhibitrice de la polymérisation de la tubuline et démontrent ainsi la possibilité de la substitution de l'hydroxyle de la phenstatine par un groupement aminé (Figure 19).⁷⁹

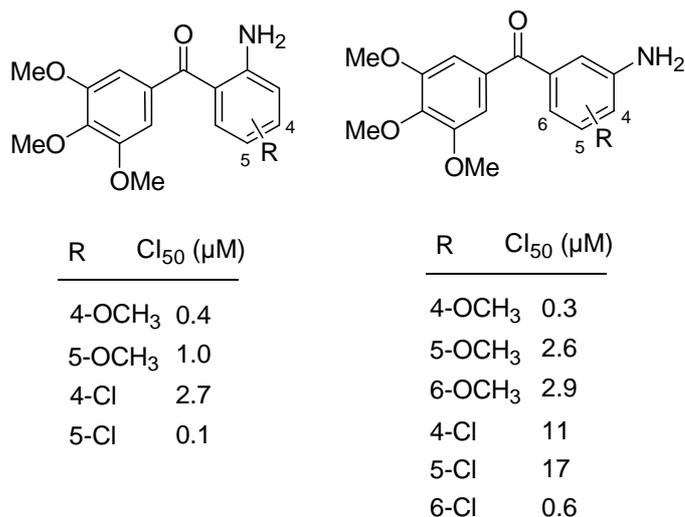


Figure 19. Inhibition de la polymérisation de tubuline des dérivés d'amino-phenstatine

L'équipe de Florent a démontré la possibilité d'élongation de ce pont éthylénique de la combretastatine. En effet, cette équipe a synthétisé une série d'analogues de type vinylique et de type cyclopropyl-vinyl de la combretastatine (Figure 20).⁸⁰

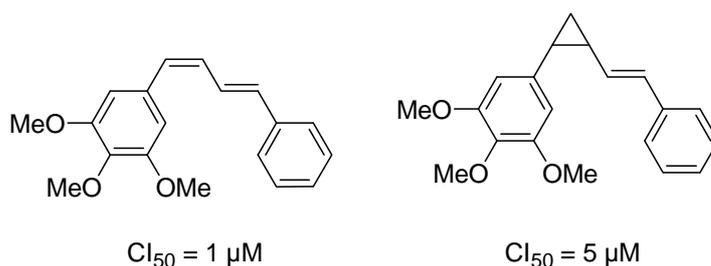


Figure 20. Dérivés de la combretastatine après élongation du pont éthylénique

La superposition des structures de la combretastatine et du dérivé cyclopropyl-vinyl dockés dans le site de liaison de la tubuline indique un meilleur recouvrement des structures concernant l'énantiomère (*S,S*) par rapport à l'énantiomère (*R,R*). Ce résultat justifie selon les auteurs l'affinité moindre du mélange racémique (Cl₅₀ = 5 μM) (Figure 21).

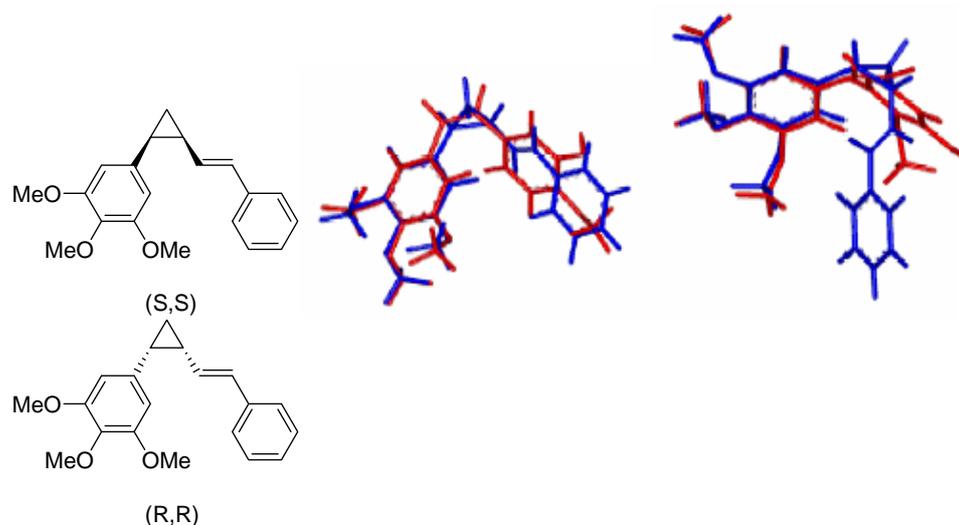


Figure 21. Superposition de la structure dockée de la combretastatine (rouge) et de la structure des dérivés cyclopropyl-vinyl (bleu) dockés dans le site de liaison de la tubuline (image issue de ⁸⁰)

Récemment, Prinz *et al.* ont développé la synthèse de composés à base de 10H-anthracèn-9-one en tant que mimes de la combretastatine avec de nombreuses molécules décrites comme ayant une forte activité d'inhibition de la polymérisation de la tubuline. Ces molécules présentent deux noyaux aromatiques séparés ici par une fonction carbonyle et une double liaison (Schéma 72).⁸¹

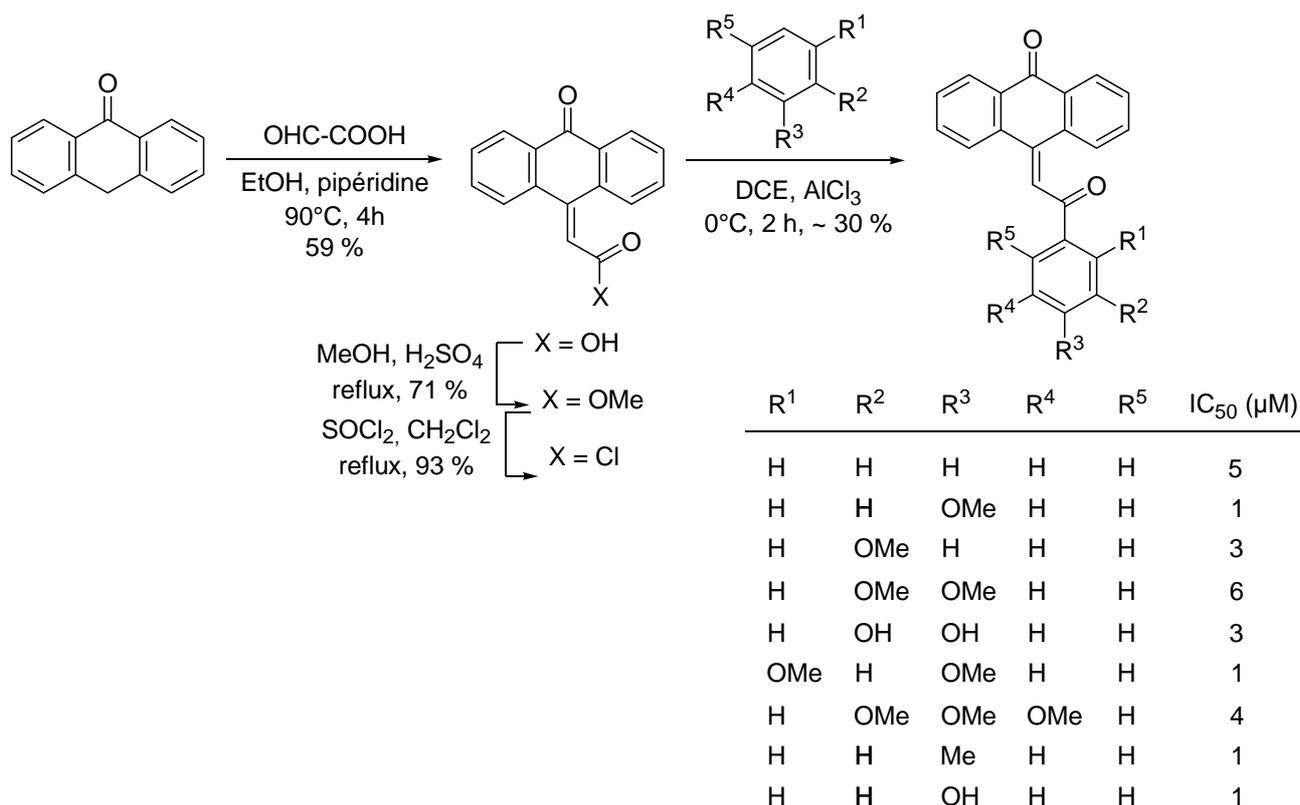


Schéma 72. Synthèse et activité biologique des dérivés de 10*H*-anthracèn-9-one

Messaoudi *et al.* ont développé une série d'iso-combrétastines analogues de la phenstatine à partir d'une réaction pallado-catalysée entre une hydrazone protégée aromatique et un dérivé bromé aromatique selon les conditions de Barluenga.⁸² Cette série correspond au remplacement du carbonyle de la phenstatine par un éthylène. Parallèlement, une réaction de Wittig sur la phenstatine silylée a conduit au dérivé difluoro-iso-combrétastatine. La majorité de ces molécules synthétisées possède une activité biologique significative (Schéma 73).⁸³

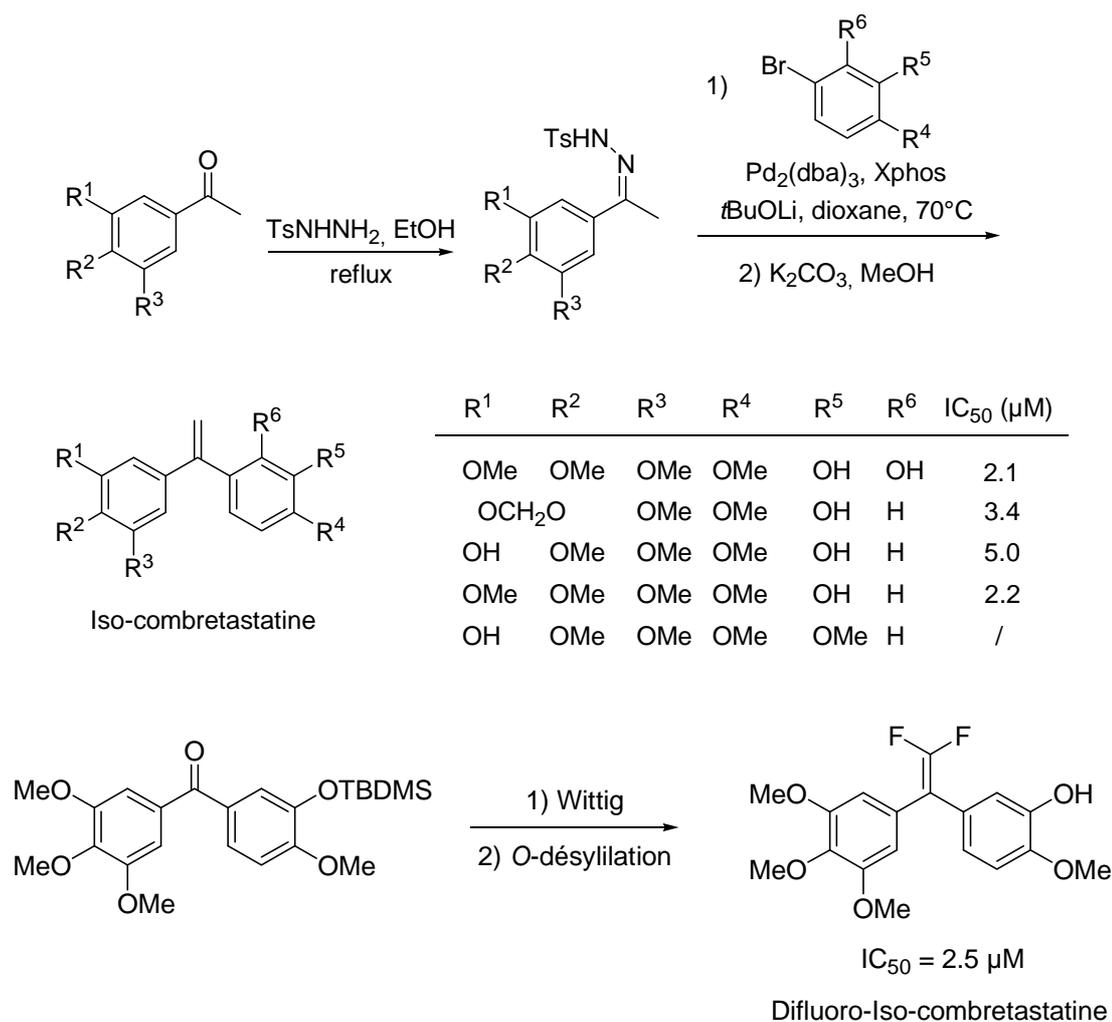


Schéma 73. Synthèse et activité biologique des dérivés de l'iso-combretastatine

II.4- Conclusion

Le contrôle de la polymérisation de la tubuline fait l'objet de nombreux programmes de recherche et de nombreux inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline ont été décrits dans la littérature. Le point commun de ces molécules possédant une activité biologique significative correspond essentiellement aux exigences que Pettit avait proposées, à savoir deux noyaux aromatiques situés en relation *cis* l'un par rapport à l'autre et dont l'un des deux est un groupe 3,4,5 triméthoxyphényle. La modélisation moléculaire a également été un outil permettant de justifier ou de prévoir le potentiel inhibiteur des nouvelles molécules synthétisées. En effet, après docking dans la tubuline sur le site de liaison de la colchicine (ou podophylotoxine), la majorité des molécules ayant une activité biologique possède un fort recouvrement avec la structure de la colchicine (Figure 22).

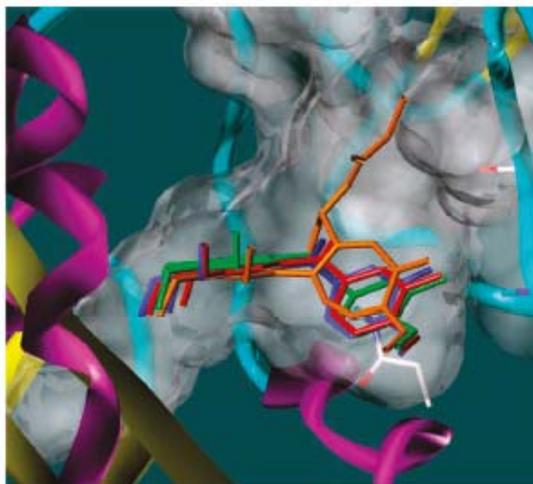


Figure 22. Molécules dockées dans le site de liaison de la tubuline :
iso-combrétastatine CA-4 (bleu), combretastatine CA-4 (vert), phenstatine (rouge),
colchicine (orange, structure cristallographique) (image issue de ⁸³)

La possibilité des fonctions utilisées en tant que pont intermédiaire entre les deux noyaux aromatiques est relativement vaste et ne suit pas de règles si ce n'est l'orientation des noyaux aromatiques. En effet, de nombreuses fonctions chimiques ont été utilisées afin d'orienter correctement les deux groupements aromatiques et la plupart de ces molécules possèdent une activité biologique significative.

III- Développement d'*exo*-glycols fonctionnalisés par 2 noyaux aromatiques

Les travaux de modélisation et de relation structure-activité effectués sur les différents inhibiteurs avérés de la polymérisation de la tubuline ont démontré l'importance du noyau aromatique 3,4,5-triméthoxyphényl et de la relation *cis* avec un second groupement aromatique. Le choix du second groupe aromatique semble être flexible et peut correspondre à divers groupements aromatiques substitués par des fonctions alcools, des amines, des méthoxy. Ainsi, nous avons synthétisé une série d'*exo*-glycols *gem*-fonctionnalisés sur la double liaison par un noyau 3,4,5-triméthoxyphényl et par un second noyau aromatique variable.

III.1- Introduction du premier noyau aromatique

La première réaction de Suzuki sur l'*exo*-glycol dibromé **3** a consisté à obtenir sélectivement le composé monosubstitué **21** fonctionnalisé par le noyau 3,4,5-triméthoxyphényl. Diverses quantités d'acide boronique ont été introduites afin d'optimiser le rendement en composé monosubstitué **21** et les réactions ont été effectuées selon les conditions expérimentales décrites dans le précédent chapitre.

Les conditions optimales d'obtention de composé monosubstitué *Z* correspondent à l'utilisation de 1.3 équivalent d'acide boronique. On obtient alors 47 % d'isomère *Z*, 7 % d'isomère *E* et 17 % de disubstitué. Ces trois composés isolés ont été utilisés dans la suite des travaux (Schéma 74).

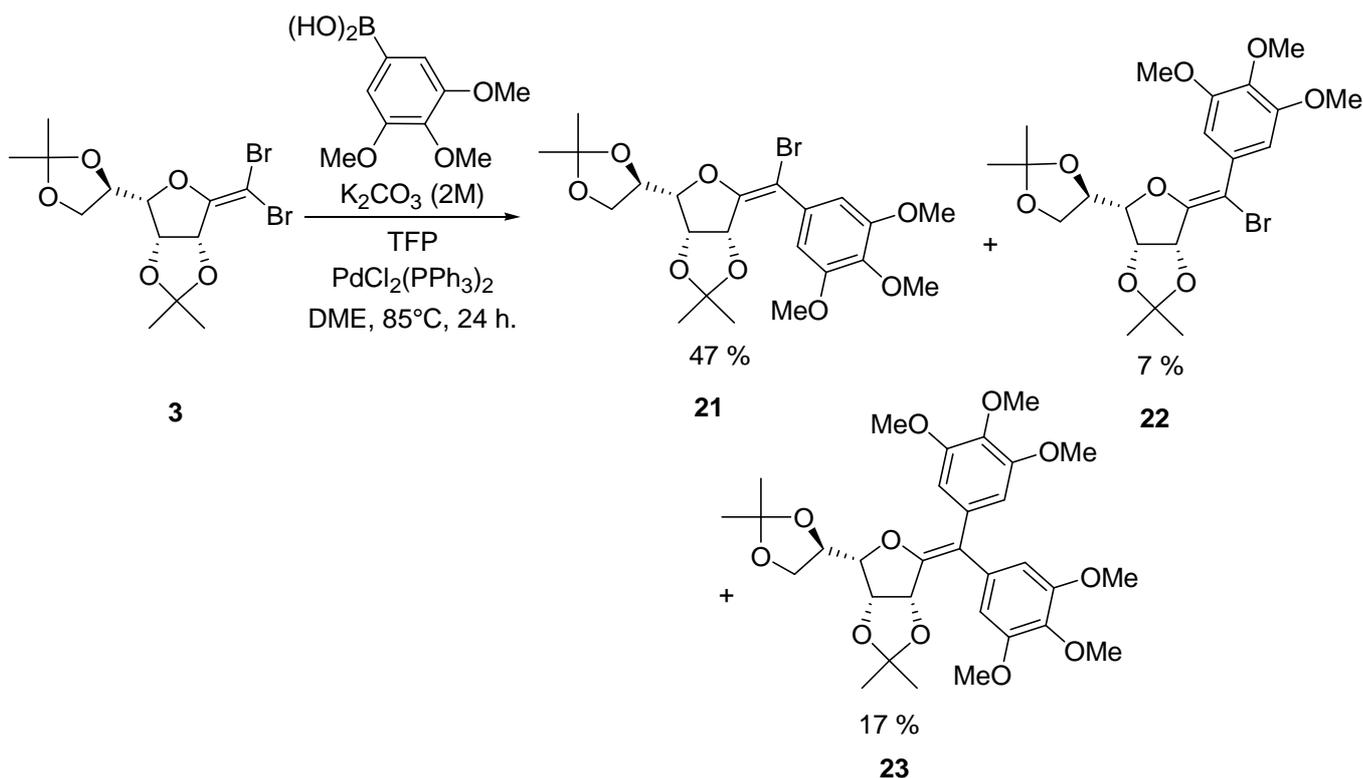


Schéma 74. Réaction de Suzuki sur l'*exo*-glycol dibromé avec l'acide 3,4,5-triméthoxyphényl boronique

III.2- Introduction du second noyau aromatique

III.2.1- Synthèse d'acide boronique

La seconde réaction de Suzuki a été effectuée à partir d'acides boroniques commerciaux et synthétisés.

Ainsi la synthèse préalable de l'acide boronique **28** permettant l'introduction du motif 3-hydroxy-4-méthoxyphényl a été nécessaire pour conduire à l'*exo*-glycol fonctionnalisé par les deux groupements aromatiques de la phenstatine. Cette synthèse s'est effectuée par iodation du guaiacol acétylé **24** par le trifluoroacétate d'argent et l'iode. Après déprotection de l'acétate et protection de la fonction phénol par un éther silylé, la lithiation de l'iode permet l'introduction du triméthylborate qui est ensuite directement hydrolysé en acide boronique (Schéma 75).^{84, 85} On observe également lors de la lithiation une danse de l'halogène conduisant au faible rendement en composé **28** désiré (20 %) et à 30 % d'un isomère de position.

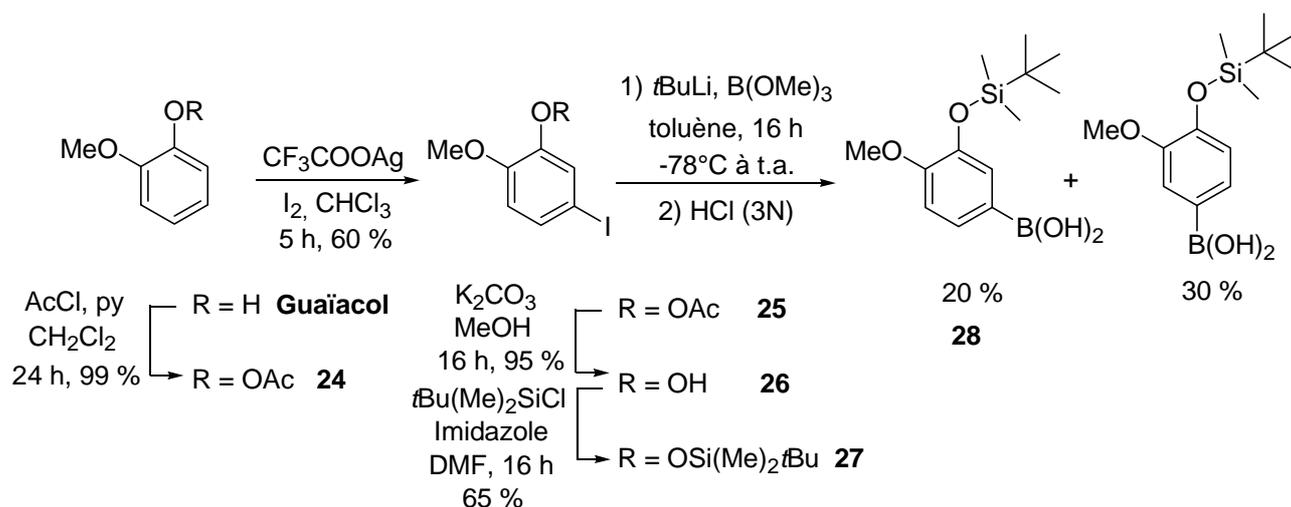


Schéma 75. Synthèse de l'acide boronique 28

III.2.2- Réaction de Suzuki

La seconde réaction de Suzuki a été réalisée à partir de composé monosubstitué **21** et **22** et de plusieurs acides boroniques. Toutes les réactions ont été effectuées dans le DME à 85°C avec 2 équivalents d'acide boronique, 4 équivalents de K_2CO_3 et 5 mol% de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Les rendements de la réaction de Suzuki sont bons et varient de 45 à 90 % selon l'acide boronique utilisé. Les *exo*-glycols silylés **29** et **33** ont été désilylés par addition de TBAF dans le dichlorométhane à 0°C. La réaction a conduit aux composés hydroxylés **34** et **35** avec des rendements de 70 et 55 % après purification. Le groupement nitro du dérivé **31** a été réduit en groupement amine par hydrogénation catalytique au palladium sur charbon dans l'acétate d'éthyle. Le composé réduit **36** est obtenu avec un rendement de 90 % (Schéma 76).

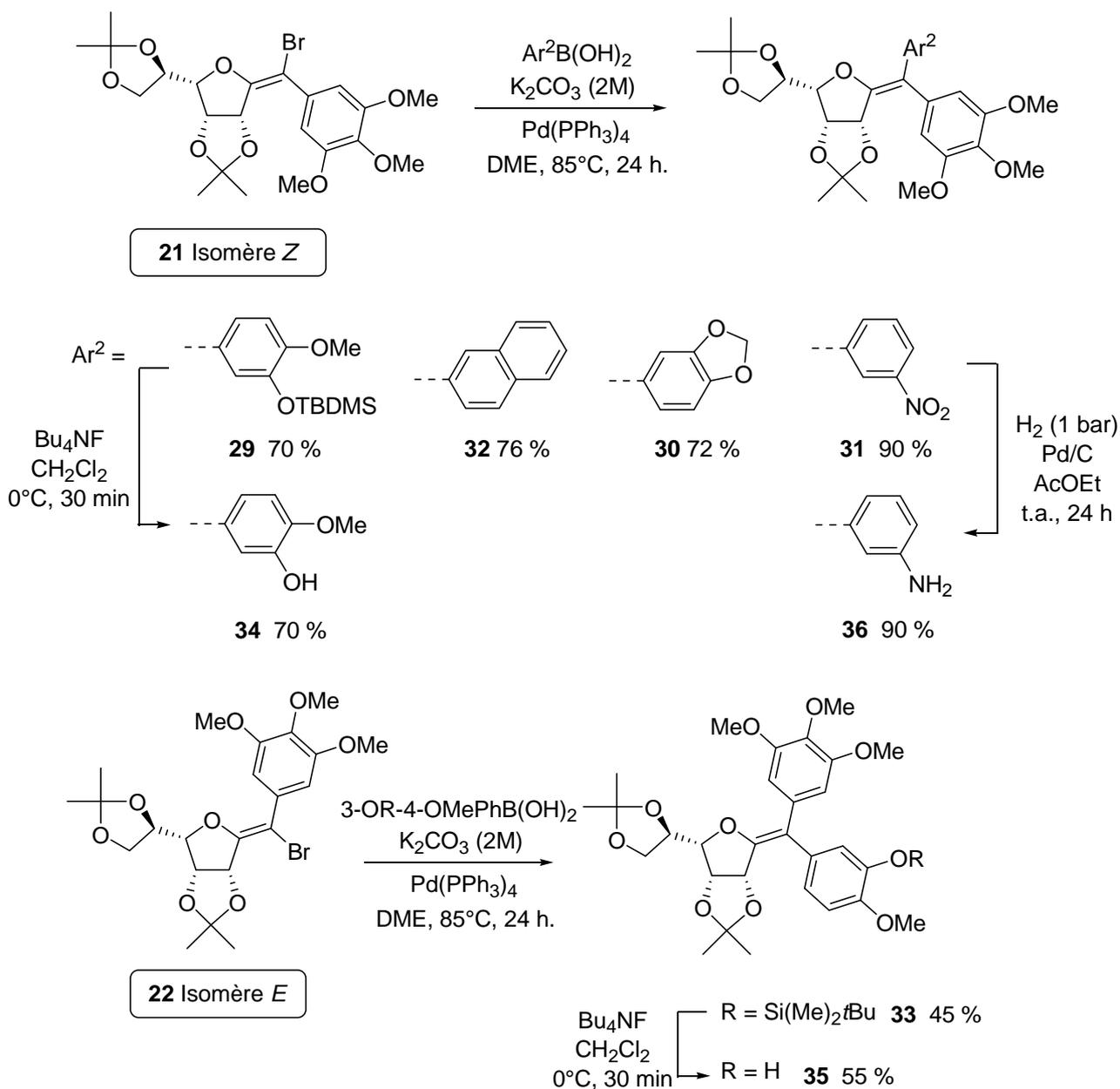


Schéma 76. Seconde réaction de Suzuki sur les deux isomères *E* et *Z* monosubstitués

III.3- Déprotection sélective de l'isopropylidène 6,7

Les dérivés diols ont été obtenus par déprotection sélective de l'isopropylidène terminal (6,7) par addition de TFA dans un mélange eau/éthanol à température ambiante. L'acétal (3,4) étant plus stable que l'acétal (6,7) du fait de sa nature bicyclique et des alcools secondaires le constituant, cette réaction de déprotection s'effectue aisément. Ces molécules ont été obtenues avec des rendements de 62 à 98 % (Schéma 77).

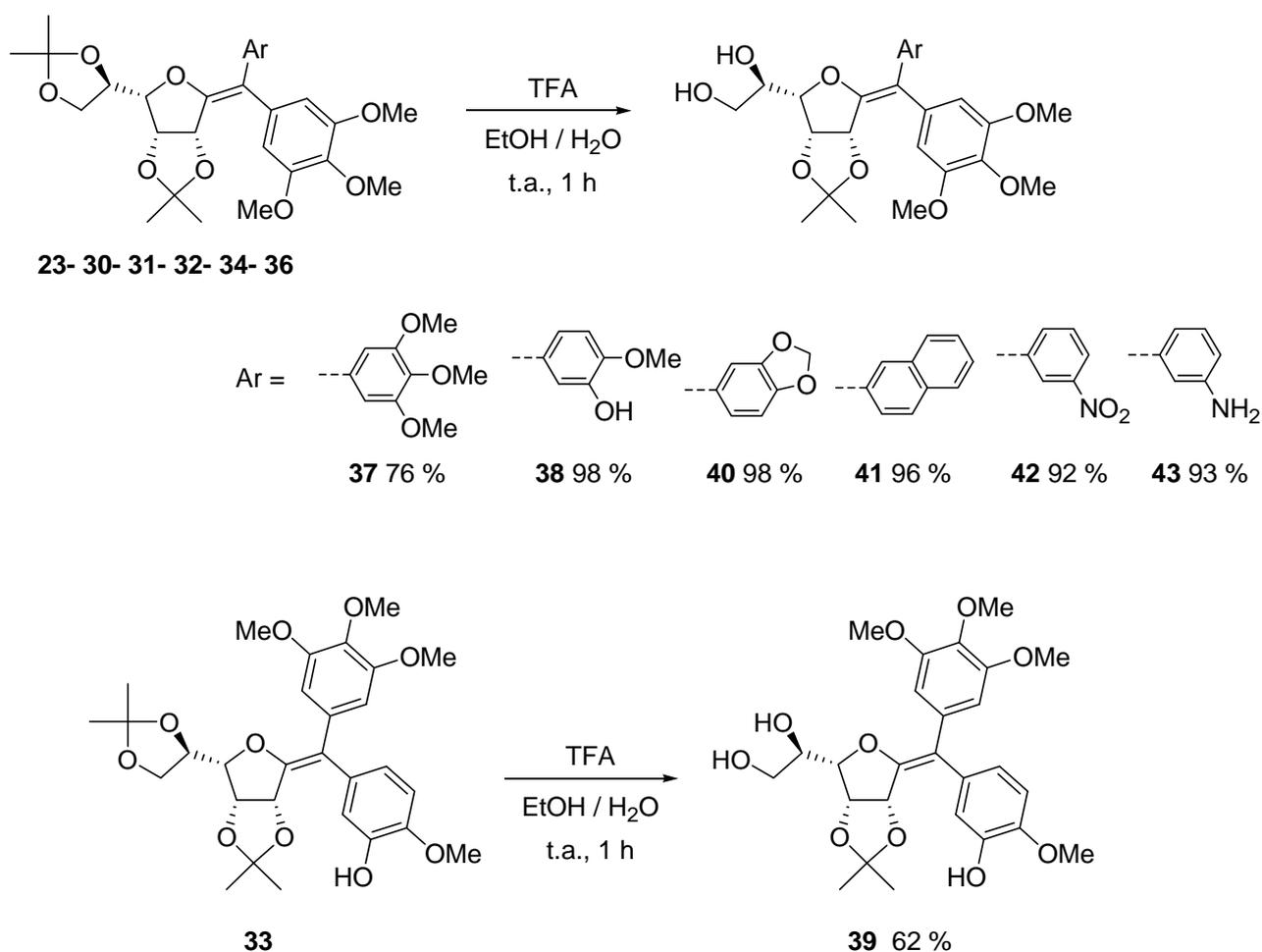


Schéma 77. Réaction de déprotection sélective de l'isopropylidène 6,7

Le bisphényl *exo*-glycol **6a** (chapitre 3) a également été introduit dans cette série afin d'évaluer le rôle des substituants des noyaux aromatiques sur l'activité biologique (Schéma 78).

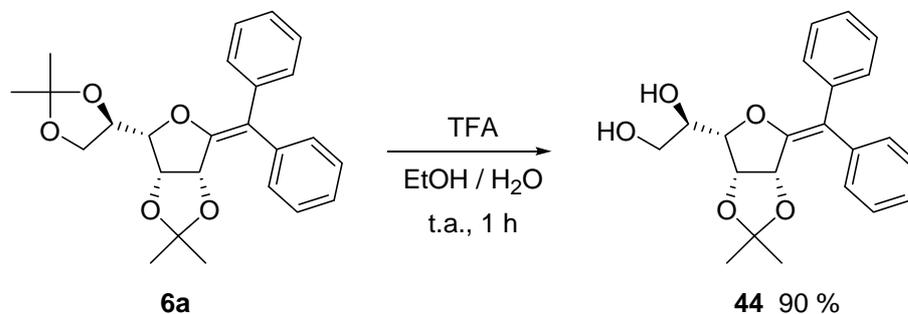


Schéma 78. Réaction de déprotection sélective de l'isopropylidène 6,7 du composé **6a**

Tous les *exo*-glycols disubstitués protégés ou sous forme de diols ont été testés pour leur activité inhibitrice de la polymérisation de la tubuline et pour leur activité inhibitrice de la prolifération de cellule cancéreuse.

IV- Développement d'une série d'analogues simplifiés

IV.1- Préparation du dérivé dibromé

L'accès au dérivé dibromé précurseur des réactions de couplage pallado-catalysé a été réalisé dans un premier temps au départ du tris(hydroxy)aminométhane. Le choix de ce composé en tant que produit de départ a été motivé par le fait que la protection directe de la 1,3 dihydroxyacétone par un isopropylidène n'est pas possible et n'est d'ailleurs pas décrite dans la littérature. Après protection du diol par transacétalisation avec le 2,2-diméthoxypropane, le composé **45** obtenu est alors oxydé en cétone par l'action de NaIO₄ conduisant au dérivé **46**.⁸⁶ La cétone **46** obtenue conduit ensuite au dérivé dibromo-alcène en présence de CBr₄ et de PPh₃ dans le CH₂Cl₂. Cependant, le composé obtenu n'est pas stable et se dégrade très rapidement avec dégagement de HBr. L'instabilité de ce composé n'a pas permis sa caractérisation (Schéma 79).

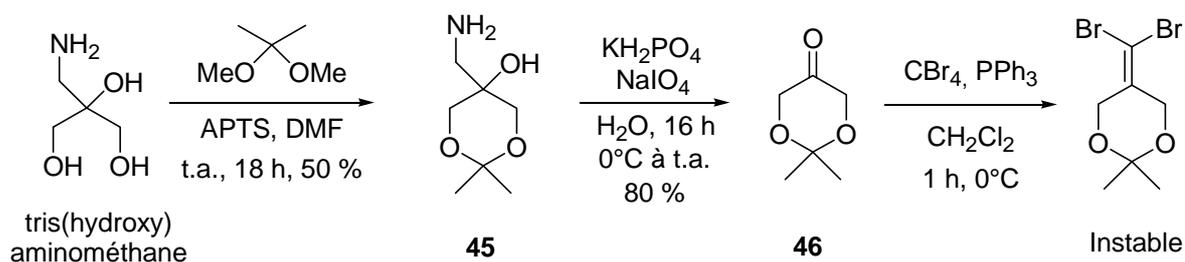


Schéma 79. Synthèse du dérivé dibromoéthylène

Suite au problème de stabilité du composé dibromo-alcène protégé par un isopropylidène, nous avons envisagé un autre type de protection qu'un acétal cyclique. Au départ de la dihydroxyacétone, les fonctions hydroxyles ont été protégées sous forme d'acétate en présence de diméthylaminopyridine et d'anhydride acétique conduisant au dérivé acétylé **47**. Ce composé est alors utilisé dans une réaction de Wittig en présence de CBr₄ et de PPh₃ dans le CH₂Cl₂ pour conduire au dérivé dibromé **48** avec un rendement de 85 % (Schéma 80).

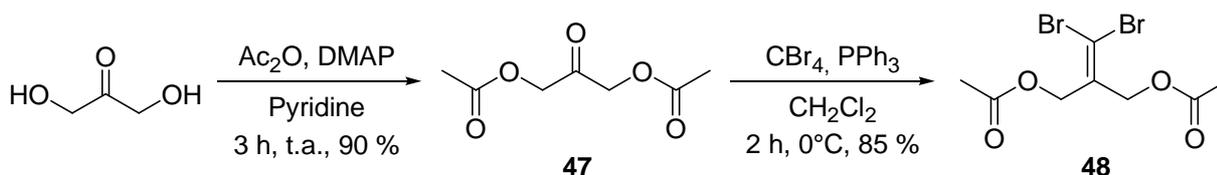
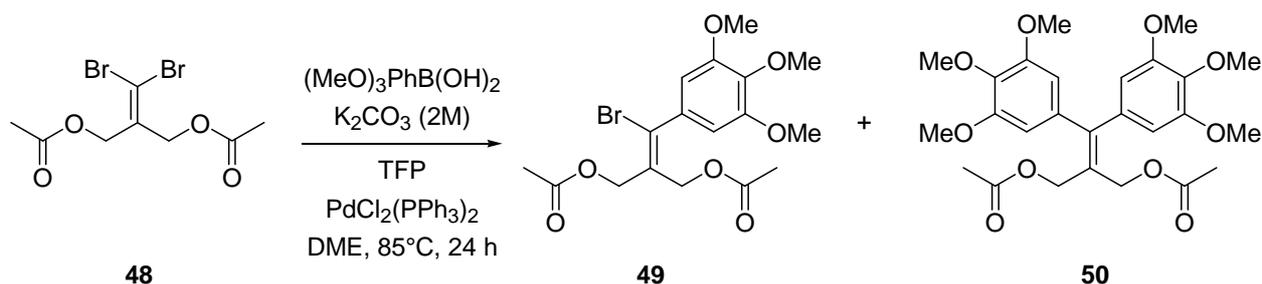


Schéma 80. Synthèse du composé 48

IV.2- Introduction du premier noyau aromatique

A l'inverse de l'*exo*-glycol dibromé, l'alcène dibromé **48** est symétrique et donc la réactivité des deux bromes est identique en réaction de couplage pallado-catalysé. L'obtention de composé monosubstitué est donc assez délicat. Néanmoins, nous avons développé des conditions expérimentales permettant l'obtention de composé monosubstitué **49** en quantité suffisante. Les réactions ont été effectuées dans le DME au reflux avec 2 équivalents de K_2CO_3 par équivalent d'acide boronique, 5 mol% de $PdCl_2(PPh_3)_2$ et 30 mol% de tris-2-furylphosphine (TFP) durant 24 heures (Tableau 8).



Equivalent d'acide boronique	Ratio ^a 48/49/50	Rendement ^b 48/49/50 (%)
1,0	65/19/16	60/15/10
1,5	14/35/50	10/35/50

^a estimé par RMN ¹H, ^b rendement après purification

Tableau 8. Sélectivité du premier couplage de Suzuki

L'utilisation d'un équivalent d'acide 3,4,5-triméthoxyphénylboronique consomme très peu de produit de départ et conduit déjà à une quantité non négligeable de composé disubstitué. L'emploi de 1,5 équivalent d'acide boronique augmente grandement le taux de

conversion de l'alcène dibromé et le composé monosubstitué est obtenu avec un rendement correct de 35 %. La réaction conduit également à 50 % de composé disubstitué également utilisé dans la suite des travaux.

IV.3- Introduction du second noyau aromatique

IV.3.1- Seconde réaction de Suzuki

L'introduction d'un second noyau aromatique a été effectuée selon les mêmes conditions décrites précédemment pour l'*exo*-glycol dibromé. Les réactions ont été effectuées dans le DME au reflux avec 2 équivalents de K_2CO_3 par équivalent d'acide boronique et 5 mol% de $Pd(PPh_3)_4$ durant 24 heures. Les trois acides boroniques utilisés ont été choisis en fonction des composés décrits dans la littérature pour leur activité inhibitrice de la polymérisation de la tubuline. Le second couplage de Suzuki a conduit aux composés fonctionnalisés par deux noyaux aromatiques différents avec des rendements moyens de 31-53 %. L'éther silylé du composé **51** a été coupé par action de fluorure de tributylammonium dans le CH_2Cl_2 . La réaction de déprotection des alcools a conduit au dérivé hydroxylé **54** avec un rendement de 90 % (Schéma 81).

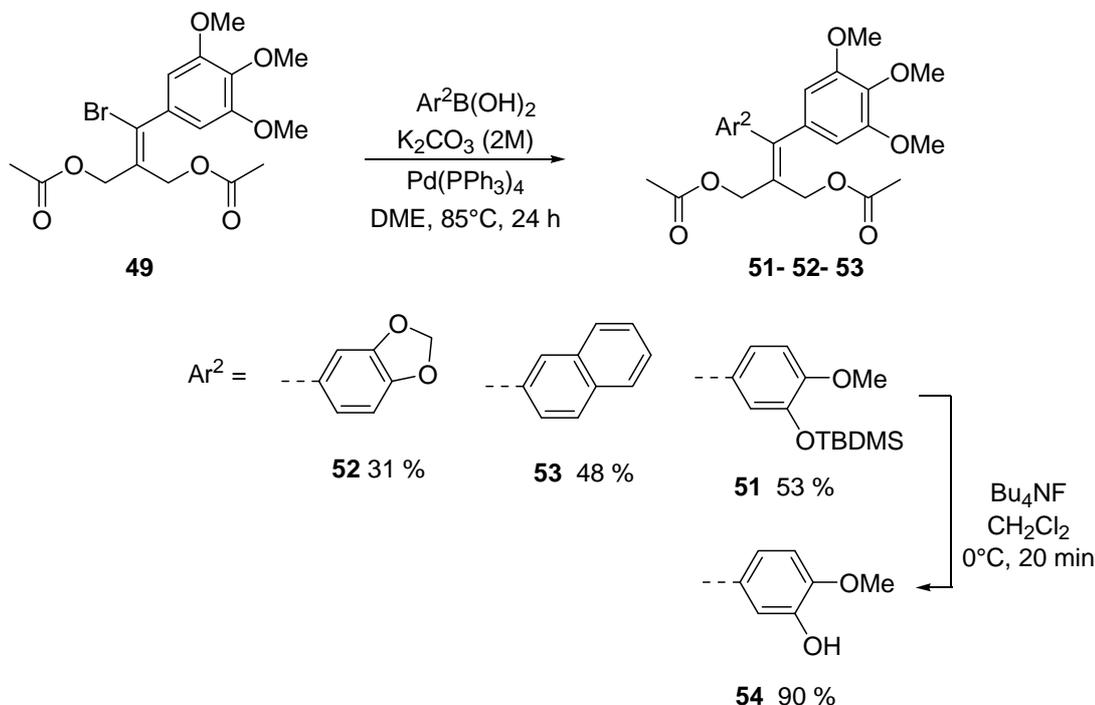


Schéma 81. Seconde réaction de Suzuki sur le composé **49**

IV.3.2- Réaction de Zemplen

Tous les composés bis-aromatiques synthétisés ont été désacétylés par réaction de Zemplen.⁸⁷ La réaction a été réalisée par action d'une solution de méthanolate de sodium et a conduit aux diols avec de bons rendements de 60-83 % (Schéma 82).

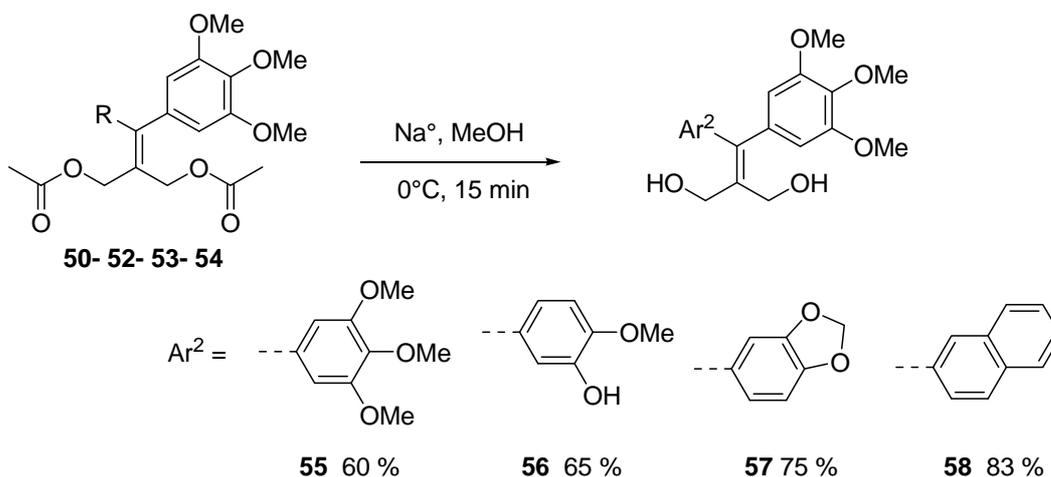


Schéma 82. Déprotection des acétates par réaction de Zemplen

V- Tests biologiques

V.1- Test sur l'inhibition de la polymérisation de la tubuline

L'ensemble des composés disubstitués protégés ou sous forme diols a été testé pour leur potentielle activité inhibitrice de la polymérisation de la tubuline. Ces tests ont été effectués par l'équipe du Dr Joëlle Dubois de l'ICSN-CNRS à Gif-sur-Yvette. Le test a été effectué par mesure de la turbidimétrie d'un échantillon de tubuline en polymérisation à l'aide d'un spectrophotomètre en présence des composés à tester (détail du protocole en partie expérimentale).

Composés	Polymérisation % d'inhibition (Concentration en μM)		Composés	Polymérisation % d'inhibition (Concentration en μM)	
6a	0 (160)	13 (16)	50	0 (13)	
44	0 (180)	0 (18)	55	0 (16)	
23	13 (110)	13 (11)	51	0 (11)	
37	0 (120)	6 (12)	54	0 (14)	
30	100 (120)	6 (12)	56	16 (17)	
40	29 (130)	13 (13)	52	0 (14)	
29	0 (100)	20 (10)	57	0 (18)	
34	0 (120)	29 (12)	53	0 (14)	
38	13 (130)	10 (13)	58	0 (17)	
33	30 (100)	4 (10)	Phenstatine	100 (21 ; $\text{CI}_{50} = 7,9 \mu\text{M}$)	
35	84 (120)	13 (12)	Désoxypodo- phyllotoxine	100 (17 ; $\text{CI}_{50} = 4,0 \mu\text{M}$)	
39	9 (130)	17 (13)			
32	31 (120)	0 (12)			
41	56 (120)	2 (12)			
31	0 (120)	0 (12)			
42	24 (130)	16 (13)			
36	4 (120)	0 (12)			
43	3 (140)	0 (14)			

Tableau 9. Résultats de l'inhibition de la polymérisation de la tubuline des composés synthétisés (exprimé en %)

L'activité des composés synthétisés sur la polymérisation de la tubuline s'est révélée faible et les mesures des CI_{50} n'ont ainsi pas été réalisées. Ces faibles résultats de l'inhibition de la polymérisation de la tubuline sont inattendus au vu de l'analogie de certaines de nos molécules avec la phenstatine. Néanmoins, nous avons voulu tester une éventuelle activité inhibitrice de la croissance cellulaire pour nos molécules selon un autre mécanisme d'action qu'une inhibition de la polymérisation de la tubuline.

V.2- Test sur l'inhibition de la croissance cellulaire

V.2.1- Test au National Cancer Institute

Nos molécules ont été testées au National Cancer Institute (NCI) dans le cadre du Developmental Therapeutics Program (DTP) et du projet In Vitro Cell Line Screening Project (IVCLSP). Ce projet a pour but de tester par screening plus de 3000 composés par an pour leur activité anti-cancéreuse potentielle. Le test utilise 60 lignées cellulaires cancéreuses différentes représentant les leucémies, les mélanomes, les cancers du poumon, du colon, du cerveau, des ovaires, des seins, de la prostate, du rein. Le but de ce programme est donc d'évaluer *via* un test *in vitro* complet les composés synthétiques ou naturels montrant une inhibition sélective de la croissance cellulaire ou de la destruction cellulaire de certaine lignée cancéreuse. Le test biologique correspond à un test SRB (sulforhodamine B), colorant anionique se liant aux résidus basiques des protéines et permettant ainsi de déterminer la population cellulaire (protocole détaillé en partie expérimentale).

Sur les 27 composés proposés, 12 structures (Tableau 11) ont été retenues pour les tests à une dose (10 μ M). Un exemplaire de tableau de résultats fourni par le NCI et correspondant au composé **32** est donné ci-dessous pour les 60 lignées cellulaires à une concentration de 10 μ M. A chaque lignée cellulaire est attribuée une valeur correspondant au pourcentage de croissance des cellules en présence du composé par rapport au témoin (sans composé). Ainsi une valeur de 100 correspond à une inhibition nulle de la molécule testée pour la lignée cellulaire correspondante. Une valeur négative correspond à une destruction partielle de la population cellulaire en présence du composé testé. Ainsi une valeur de -50 correspond à la destruction de la moitié de la population cellulaire initiale. La moyenne de croissance des 60 lignées cellulaires en présence de 10 μ M de composé **32** (valeur "mean") est de 30 %. L'histogramme de droite permet ensuite de visualiser aisément les résultats en indiquant le calcul (valeur moyenne des 60 lignées – valeur de la

lignée). Ainsi une barre dirigée vers la droite indique une lignée cellulaire plus fortement inhibée dans sa croissance que les 60 autres lignées (Tableau 10).

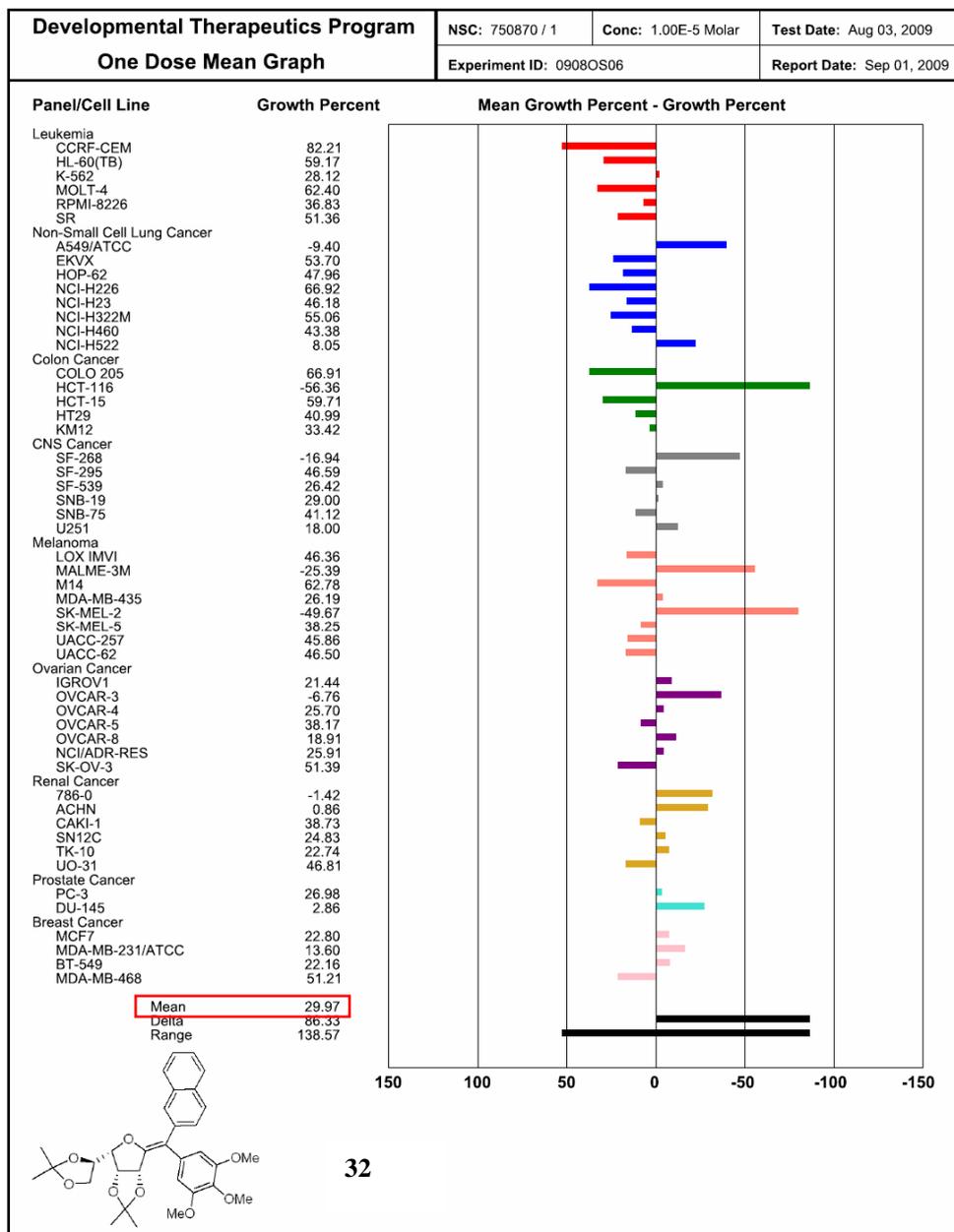


Tableau 10. Fichier de résultats du NCI indiquant l'inhibition de la prolifération cellulaire pour chacune des 60 lignées testées à 10 μ M du composé **32**.

Afin de simplifier la présentation des résultats des 12 molécules testées, nous avons indiqué seulement la valeur moyenne de croissance des 60 lignées cellulaires en présence de 10 μ M de composé. Les tableaux de résultats pour chaque composé ont été placés en partie annexe (Tableau 11).

Echantillon	Moyenne de prolifération* (%)	Echantillon	Moyenne de prolifération* (%)
6a	95	44	112
23	105	37	103
30	61^a	38	79
32	30^a	40	106
35	66^a	41	96
36	102	43	103

^a Sélectionnés pour le test à 5 doses.

Tableau 11. Moyenne de la prolifération cellulaire de chaque composé testés pour les 60 souches cancéreuses étudiées par rapport au témoin (sans composé)

Parmi ces résultats, quatre molécules possèdent une activité cytotatique globale non négligeable (**30**, **32**, **35** et **38**). Parmi ces quatre composés, trois ont été sélectionnés (**30**, **32** et **35**) pour la suite du protocole du NCI (car possédant une inhibition globale supérieure à 32 %) correspondant à un test à cinq concentrations différentes (2,5 nM, 25 nM, 250 nM, 2,5 µM et 25 µM).

Les trois composés sélectionnés ont montré une activité moyenne sur la plupart des lignées cellulaires avec des GI₅₀ (concentration nécessaire pour réduire la croissance cellulaire de 50 %) globale de l'ordre de 10 µM pour les composés **32** et **35** et de l'ordre de 100 µM pour le composé **30**. Les TGI (concentration en composé inhibant totalement croissance cellulaire) et LC₅₀ (concentration en composé pour une létalité de 50 % de la population cellulaire) ont également été mesurées mais ne sont intéressantes que pour quelques souches cancéreuses particulières avec des concentrations de l'ordre de 50 µM.

Un exemplaire de compte-rendu de résultats fourni par le NCI et présentant l'inhibition de la croissance de chaque famille de cellules cancéreuses par rapport à la concentration en composé testé est donné ci-dessous pour le composé **32** (Figure 23).

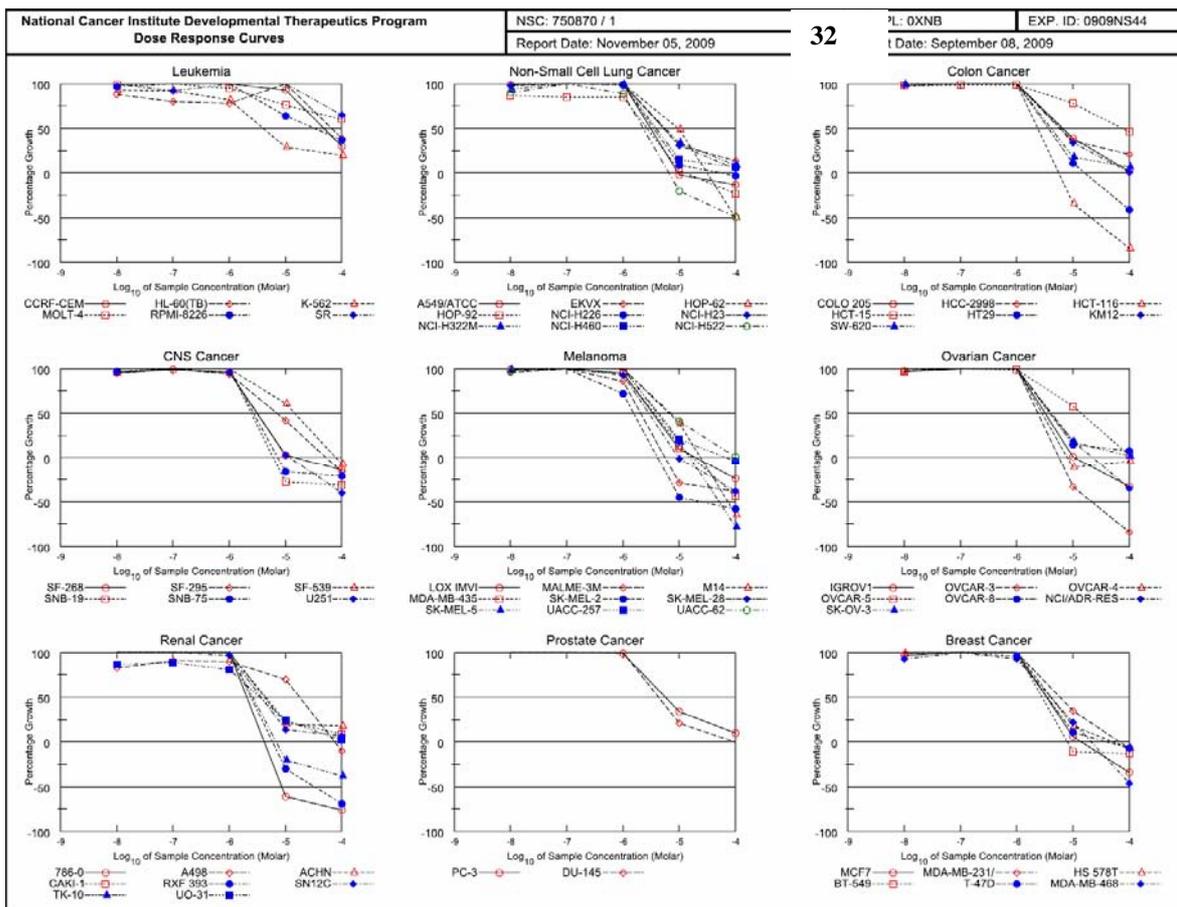


Figure 23. Courbes représentatives de l'inhibition de la prolifération cellulaire du composé **32** pour chaque famille de cancer

A nouveau pour des raisons de clarté, nous avons uniquement présenté les valeurs moyennes correspondant aux 60 lignées cellulaires. L'ensemble des résultats de chacun des trois composés est donné en annexe. (Tableau 12)

Echantillon	GI ₅₀ moyen (µM)*	TGI moyen (µM)*	LC ₅₀ moyen (µM)*
30	>20	>100	>100
32	5	34	> 85
35	10	> 55	> 100

* moyenne effectuée sur l'ensemble des 60 souches cancéreuses étudiées

Tableau 12. Valeurs représentatives de l'inhibition de la prolifération cellulaire des 3 composés testés en 5 doses.

A noter tout de même l'activité cytostatique (GI_{50} et TGI) et quelques fois cytotoxique (LC_{50}) significative du composé **32** sur certaines lignées cellulaires cancéreuses. (Tableau 13)

Lignées cellulaires cancéreuses	GI_{50} (μM)	TGI (μM)	LC_{50} (μM)
NCI-H522 (Cancer des poumons)	2,3	6,6	>100
HCT-116 (Cancer du colon)	2,5	5,7	20
SCN-19 (Cancer du système nerveux central)	2,5	6,0	>100
SK-MEL-2 (Mélanome)	1,5	4,2	24
OVCAR-3 (Cancer des ovaires)	2,4	5,6	22
786-0 (Cancer des reins)	2,3	4,5	8,7

Tableau 13. Effet cytostatique et cytotoxique du composé **32** sur diverses lignées cellulaires cancéreuses

Le composé **32** se révèle être une molécule significativement cytostatique sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses ($GI_{50} \sim 2 \mu\text{M}$) et même parfois cytotoxique ($LC_{50} \sim 20 \mu\text{M}$). Néanmoins le composé **32** et les deux autres (**30** et **35**) n'ont pas été retenus pour la suite du protocole du NCI consistant à un test *in vivo*.

Par ailleurs, une étude COMPARE^{88, 89} utilisant la base de donnée des agents standards du NCI a été effectuée sur le composé **32**. Celle-ci ne révèle aucune corrélation avec les agents standards au mécanisme d'action connu (coefficient de corrélation < 0,5) et ne renseigne donc pas sur le mécanisme d'action potentiel de l'effet cytostatique du composé **32**. La recherche du mécanisme d'action reste à explorer.

V.2.2- Test au laboratoire du Pr. Stéphane Flament

Parallèlement, sept composés sous forme diols et issus des deux séries synthétisées (dont quatre non sélectionnés par le NCI) ont été testés pour leur activité anti-proliférante des cellules du cancer de sein (MCF7). Ces tests ont été effectués par l'équipe du Pr Flament du laboratoire SIGRETO (EA 4421) de la Faculté des Sciences et Techniques de Nancy (Tableau 14).

Echantillon	GI ₅₀ (μM)	Echantillon	GI ₅₀ (μM)
40	>100	56	100
38	200	57	100
41	25	58	20
39	400		

Tableau 14. GI₅₀ des composés testés sur la souche MCF7

Les composés présentent un effet cytostatique sur MCF7 globalement faible, même concernant les analogues simplifiés (**56**, **57** et **58**). Se distinguent néanmoins les composés **41** et **58** fonctionnalisés tous deux par un noyau naphtyl et possédant une GI₅₀ de 25 et 20 μM.

VI- Modélisation moléculaire des composés synthétisés

Pour tenter de comprendre les faibles activités des molécules synthétisées au niveau de la polymérisation de tubuline malgré la forte ressemblance de certains composés avec la phenstatine, une étude de modélisation moléculaire a été effectuée en collaboration avec le Dr Bernard Maigret (LORIA-UMR 7503).

Ces travaux ont consisté à "docker", à l'aide du logiciel Gold®, les molécules issues de notre travail de synthèse, au sein de la structure cristallographique présentant la colchicine liée à la tubuline dans son site de liaison (structure 1sa0 de la Protein Data Bank). Les composés utilisés dans cette étude ont été les molécules **38** et **56** en tant que représentant des deux séries synthétisées et mimant strictement la phenstatine au niveau des aromatiques. La phenstatine n'a pas été dockée lors de cette étude (Figure 24).

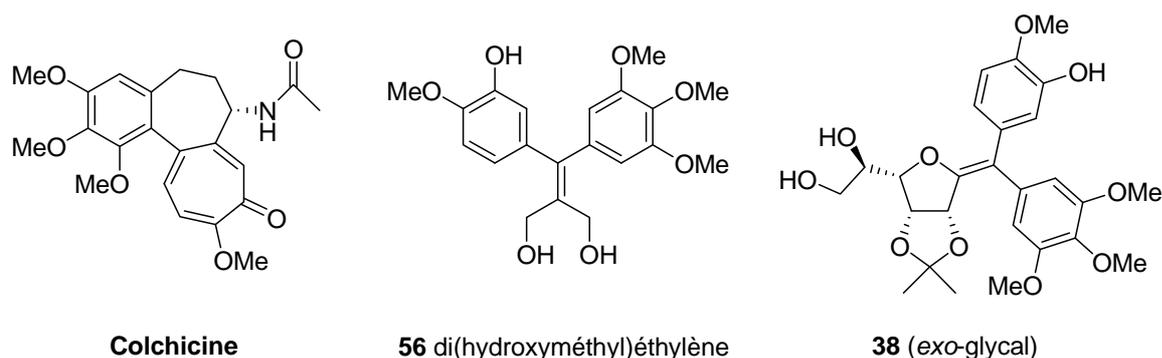


Figure 24. Molécules étudiées en docking dans le site de la tubuline

Le score obtenu est le reflet des interactions protéine ligand avec 100 pour une liaison très efficace. Après docking des trois molécules dans le site de la tubuline, le modèle utilisé conduit à des scores de 80 % pour la colchicine, 54 % pour le composé **38** et 46 % pour le composé **56** (Figure 25).

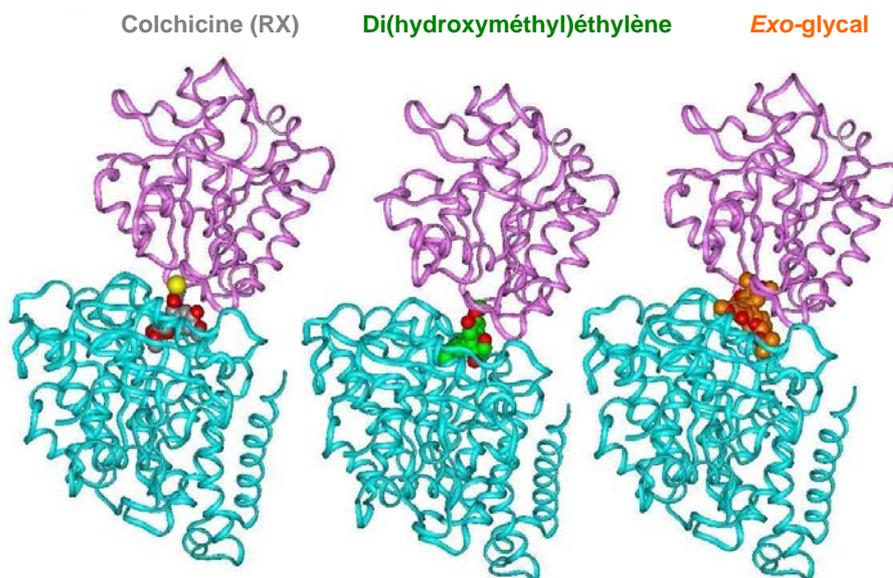


Figure 25. Molécules dockées à l'aide de Gold® dans la structure cristallographique du complexe colchicine-tubuline

L'extraction et la superposition des structures moléculaires après docking dans le site de liaison de la tubuline indiquent une bonne superposition des noyaux triméthoxyphényl du composé **56** et de la colchicine. L'autre noyau aromatique se dirigeant vers une toute autre direction. Le composé **38** (*exo*-glycal) ne semble pas du tout s'orienter dans la même direction que la colchicine dans le site de liaison de la tubuline. En effet, aucun groupement n'est superposable entre ces deux structures. Cependant, malgré cette absence de recouvrement, le score de docking du composé **38** est supérieur à celui du composé **56**. Ceci peut être dû à des interactions par liaison hydrogène dans la modélisation qui augmente le score du composé.

D'autres travaux sont nécessaires, incluant la structure de la phenstatine dans l'étude de docking afin de valider le modèle utilisé (Figure 26).

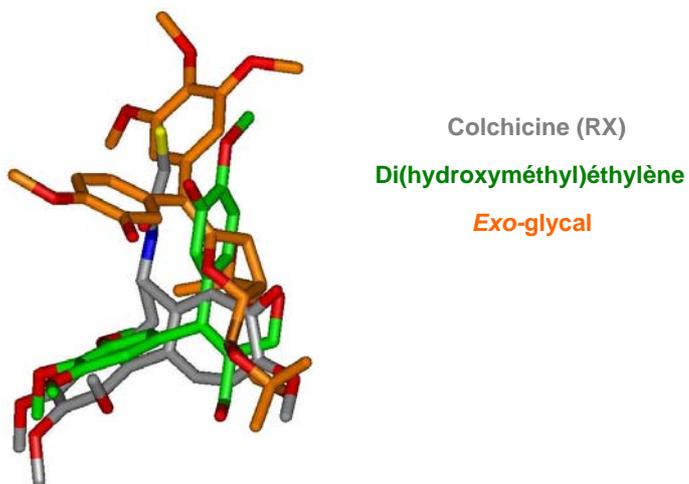


Figure 26. Superposition des structures moléculaires après docking dans le site de liaison de la tubuline

VII- Conclusion

Deux séries d'analogues de la phenstatine ont été synthétisées à partir d'une structure de type *exo*-glycol et d'un motif di(hydroxyméthyl)éthylène. Malgré leur forte ressemblance chimique, notamment au niveau des noyaux aromatiques, ces molécules se superposent difficilement après docking dans le site de la tubuline. Ces molécules ont néanmoins été testées *in vitro* pour leur activité inhibitrice de la polymérisation de la tubuline. Les résultats de ces tests n'ont pas été concluants et révèlent une très faible activité des composés synthétiques. Parallèlement, ces composés ont été testés pour leur activité inhibitrice de la prolifération cellulaire. Lors de ces tests, trois composés se sont distingués des autres en possédant une inhibition significative à une concentration de 10 μM . Sur ces trois composés, un test à cinq concentrations a été effectué afin d'établir les GI_{50} et d'apprécier le pouvoir inhibiteur de ces molécules. Le composé **32** est celui possédant la plus forte inhibition (GI_{50} moyenne = 5 μM) et ayant une activité cytostatique élevée sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses ($\text{GI}_{50} \sim 2 \mu\text{M}$ et TGI $\sim 5 \mu\text{M}$) son mécanisme d'action n'ayant pas encore été déterminé (Figure 27).

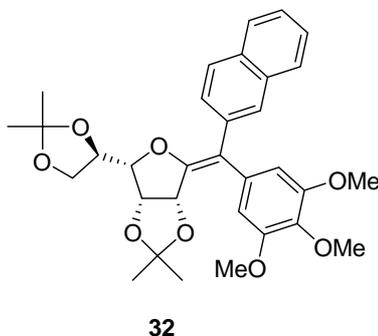


Figure 27. Composé 32

**Synthèse de peptidomimétiques à
base de sucres à visée anti-
angiogénique**

I- Objectifs

A l'heure actuelle, le contrôle de l'angiogenèse tumorale constitue un axe thérapeutique majeur dans le domaine du cancer. Parmi les nombreux acteurs impliqués dans ce processus (ligands, récepteurs), le récepteur neuropiline-1 (NRP-1) a été décrit comme jouant un rôle dans ce phénomène. Ainsi, plusieurs ligands peptidiques sont décrits dans la littérature pour leurs affinités avec le récepteur NRP-1. En particulier, l'heptapeptide ATWLPPR présentant une affinité intéressante ($CI_{50} = 19 \mu\text{M}$) a retenu notre attention. Cependant, tous ces ligands souffrent d'une instabilité *in vivo* face aux différentes enzymes de l'organisme. Le développement de dérivés peptidomimétiques permettrait d'éviter ces problèmes de dégradation enzymatique.

Le savoir-faire du laboratoire sur la chimie des entités osidiques et l'utilisation des sucres en tant que plates-formes fonctionnalisables nous a motivés à développer des peptidomimétiques à scaffold osidique portant des chaînes latérales d'acides aminés. En tant que ligands du récepteur NRP-1, ces nouvelles molécules pourraient ainsi résoudre les problèmes de dégradation *in vivo* des inhibiteurs peptidiques connus à ce jour, notamment de l'heptapeptide ATWLPPR.

Une première partie de ce chapitre sera consacrée à une introduction au phénomène de l'angiogenèse et permettra en particulier de préciser le rôle du récepteur NRP-1 et de ses ligands dans l'inhibition de l'angiogenèse tumorale. Dans un second temps, nous développerons les travaux réalisés concernant la conception et la synthèse des peptidomimétiques à base de sucre en tant que ligands potentiels de NRP-1 ainsi que les résultats biologiques obtenus.

II- Introduction

II.1- L'angiogenèse

La formation de nouveaux vaisseaux sanguins s'effectue selon deux mécanismes distincts : la vasculogenèse et l'angiogenèse. La vasculogenèse correspond à la formation du nouveau réseau vasculaire chez l'embryon, celle-ci n'intervient jamais durant la vie adulte. L'angiogenèse se définit comme la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau vasculaire préexistant. Ce mécanisme intervient fortement lors de la vie embryonnaire et ponctuellement lors de la vie adulte (régénération de l'utérus, formation du corps jaune et du placenta, réparation tissulaire). Ce processus fortement régulé peut être perturbé notamment lors de certaines pathologies telles que la rétinopathie diabétique, l'arthrite rhumatoïde, l'athérosclérose et surtout le cancer.^{90, 91}

La croissance tumorale requiert la mise en place d'une vascularisation adéquate. Le processus de l'angiogenèse tumorale est complexe et fait intervenir deux types tissulaires : la tumeur et le réseau vasculaire. Ceux-ci conduisent à former de nouveaux vaisseaux sanguins. Le processus est initié par les cellules cancéreuses elles-mêmes.

Au début de la prolifération tumorale, la tumeur, d'une taille inférieure à 1-2 mm³, est indépendante de l'angiogenèse et l'apport de l'oxygène et des nutriments aux cellules tumorales est assuré par diffusion simple⁹². Un état d'hypoxie intratumorale est généré lorsque cette taille est atteinte, c'est-à-dire au delà des limites de diffusion simple de l'oxygène et des nutriments (Figure 28).

Cet état d'hypoxie déclenche au sein de la tumeur la surexpression des gènes angiogéniques et l'excrétion de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) dans son environnement. La liaison du VEGF avec ses récepteurs (VEGFR-1, VEGFR-2, NRP-1) situé sur les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins induit l'activation de celles-ci.^{93, 94} Ces cellules acquièrent ainsi de nouvelles propriétés de prolifération et d'invasion tissulaire. Après détachement des péricytes de la lame basale du manchon endothélial, les cellules endothéliales synthétisent plusieurs types d'enzymes (les Matrix Métallo Protéinases (MMP), les héparinases, l'activateur du plasminogène (uPA)) qui dégradent la matrice extracellulaire (MEC) qui soutient les vaisseaux sanguins (Figure 32).⁹⁵

Libérées de la MEC, les cellules endothéliales prolifèrent et migrent en direction de la tumeur (Figure 29).

La tumeur une fois irriguée, reprend sa croissance et développe un réseau vasculaire dense et chaotique, l'apport d'oxygène et de nutriments devenant croissant (Figure 30).

La tumeur peut alors révéler tout son potentiel agressif par sa croissance exponentielle et la colonisation d'autres organes via les cellules cancéreuses libérées dans les vaisseaux sanguins conduisant à des métastases (Figure 31).

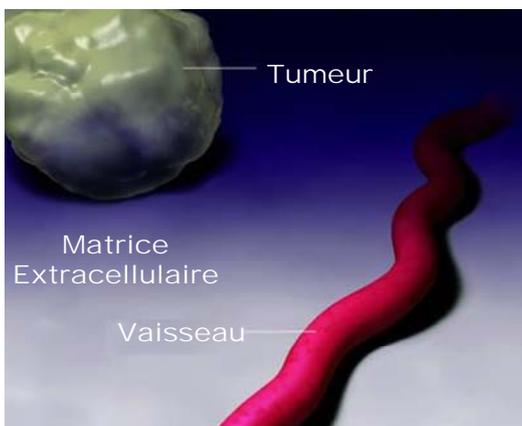


Figure 28. Tumeur en hypoxie

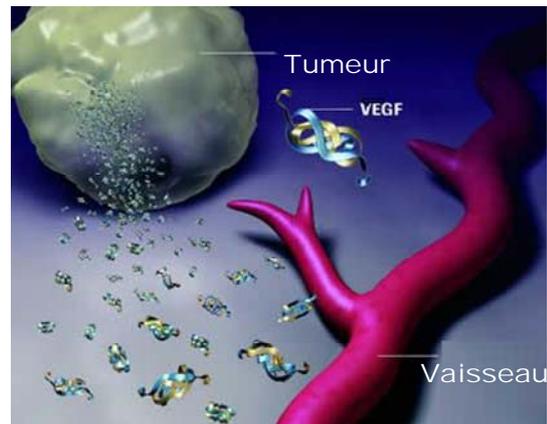


Figure 29. Angiogenèse : création de nouveaux vaisseaux sanguins vers la tumeur cancéreuse

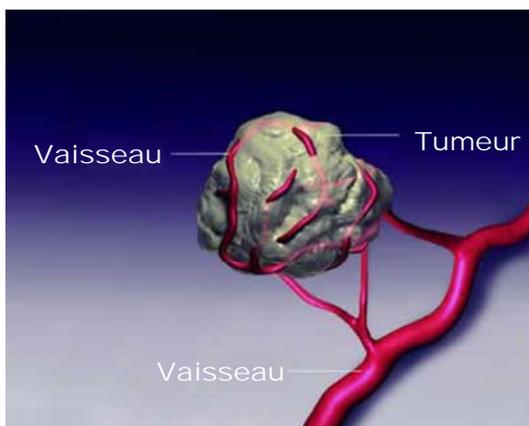


Figure 30. Tumeur irriguée reprenant sa croissance

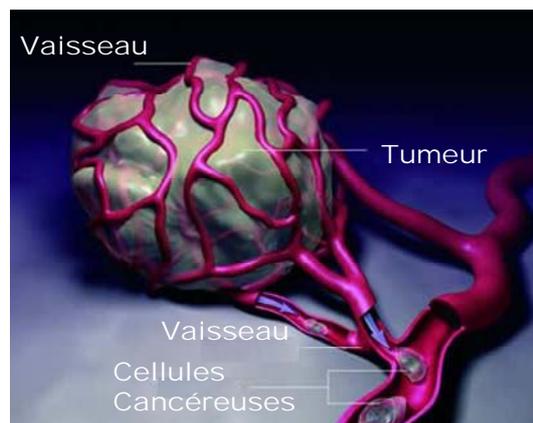
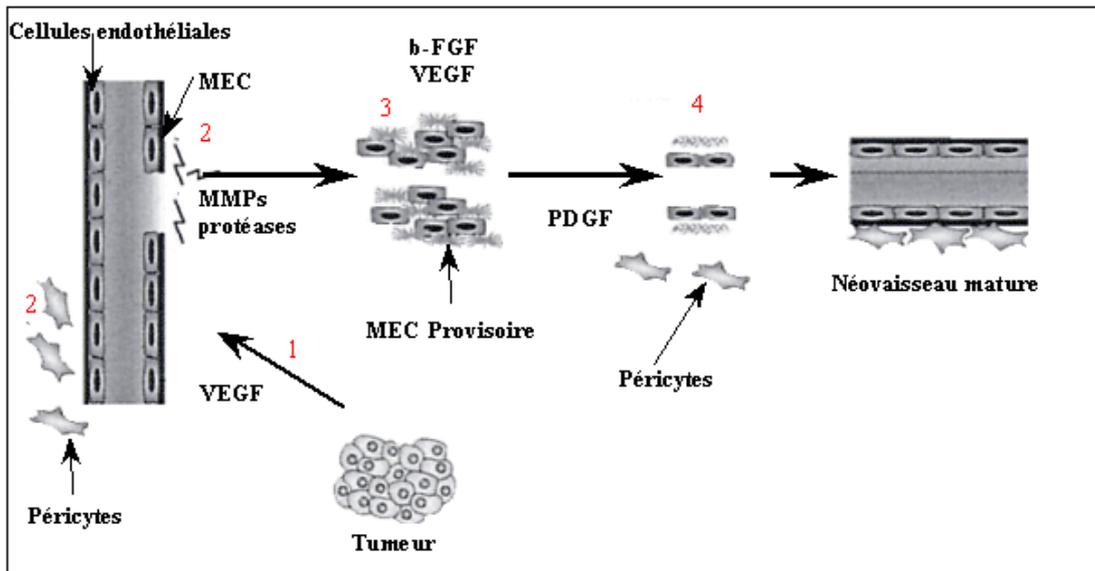


Figure 31. Tumeur libérant des cellules cancéreuses dans l'organisme

(Images modifiées tirées du site allemand de Roche, URL : <http://www.roche.de/pharma/indikation/onkologie/darmkrebs/therapie/antikoerpertherapie/index.html>)



(Images tirées du site : <http://www.unilim.fr/theses/2003/sante/2003limo0100c/images/image005.gif>)

- 1 : Activation des cellules endothéliales par le VEGF sécrété par les cellules tumorales
- 2 : Détachement des péricytes et dégradation de la membrane basale
- 3 : Prolifération et migration des cellules endothéliales vers la tumeur
- 4 : Formation du néovaisseau, recrutement des composants de la paroi vasculaire par les cellules endothéliales

Figure 32. Mécanisme de progression des cellules endothéliales dans la MEC

Ces différentes étapes de l'angiogenèse mettent clairement en lumière le caractère clé du ligand VEGF sécrété par la tumeur cancéreuse.^{96, 97} On peut supposer que le blocage de la liaison du VEGF à ses récepteurs empêche le processus de l'angiogenèse et donc de la croissance de la tumeur cancéreuse.

II.2- Le Facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF)

Le VEGF (Vascular Endothelial Growth factor en anglais) ou VEGF-A est l'acteur le plus important d'une famille de 6 protéines régulant la croissance et la différenciation de multiples composants du système vasculaire, notamment sanguin et lymphatique (Tableau 15).

Type de VEGF	Récepteur spécifique	Fonction
VEGF (VEGF-A)	VEGFR-1, VEGFR-2, NRP-1	Angiogenèse, Maintenance vasculaire
VEGF-B	VEGFR-1	Non établi
VEGF-C	VEGFR-2, VEGFR-3	Lymphangiogenèse
VEGF-D	VEGFR-2, VEGFR-3	Lymphangiogenèse
VEGF-E (facteur viral)	VEGFR-2	Angiogenèse
Placental growth factor (PlGF)	VEGFR-1, NRP-1	Angiogenèse, Inflammation

Tableau 15. Les VEGF, leurs récepteurs et leurs fonctions

Le gène du VEGF-A humain est localisé sur le chromosome 6⁹⁸ et organisé en huit exons, séparés par sept introns^{99, 100}. L'épissage alternatif de son ARNm aboutit à la formation de plusieurs isoformes, les plus communes étant constituées de 121, 145, 165, 189 et 206 acides aminés (nommés respectivement VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉ et VEGF₂₀₆) (Figure 33).. Le VEGF₁₆₅ en est la forme la plus abondante¹⁰⁰ et l'élément clé du processus de l'angiogenèse chez l'humain. Celui-ci possède une forte affinité avec le récepteur VEGFR-1 ($K_d = 10$ pM) et également le récepteur NRP-1 ($K_d = 180$ pM)

Le VEGF₁₆₅ est sécrété comme une glycoprotéine homodimérique d'environ 45 kDa, possédant un caractère basique et une affinité modérée pour l'héparine (présente au niveau de la MEC sous forme de protéoglycanes héparane-sulfate), notamment du fait de la présence de 15 acides aminés basiques contenus dans les 44 acides aminés de l'exon 7^{101,102}. Le VEGF₁₂₁, qui ne possède ni l'exon 6, ni l'exon 7, ne se lie pas à l'héparine et diffuse librement. A l'opposé, les isoformes VEGF₁₈₉ et VEGF₂₀₆ se lient fortement à l'héparine et sont complètement séquestrées dans la MEC¹⁰³, d'où elles peuvent être libérées sous forme de fragments solubles par l'héparine et les héparinases, par la plasmine^{104, 105}, ou encore par certaines MMPs (MMP-3, 7, 9, 12,19)¹⁰⁶.

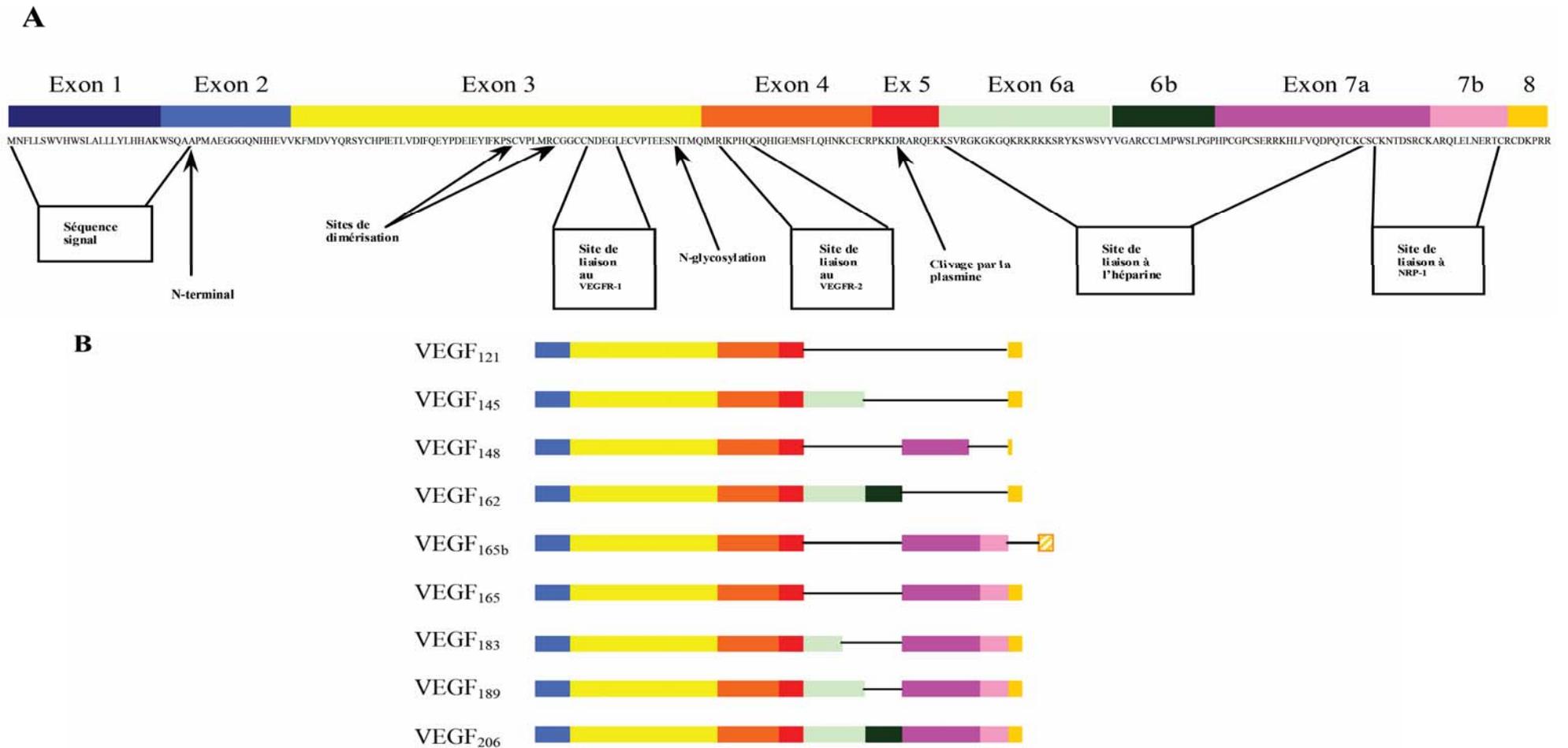


Figure 33. Structure en exons du VEGF. (A) Structure en exons de l'ARNm codant pour le VEGF₂₀₆ humain. La séquence en aminoacides correspondantes est donnée en dessous de la représentation graphique et les domaines fonctionnels sont indiqués¹⁰⁷. (B) Structure des différentes isoformes du VEGF (VEGF-A), résultant de l'épissage alternatif du gène du VEGF₂₀₆¹⁰⁸.

II.3- Le Récepteur Neuropiline 1 (NRP-1)

II.3.1- Description et Rôle de NRP-1

Les neuropilines sont des récepteurs à activité non-tyrosine kinase d'environ 120-130 kDa comportant de multiples isoformes. La structure basique des neuropilines comprend cinq domaines : trois domaines extracellulaires (a1a2, b1b2 et c), un domaine transmembranaire et un petit domaine cytoplasmique. Le domaine b1b2 correspond au site de liaison avec VEGF₁₆₅ (Figure 34).

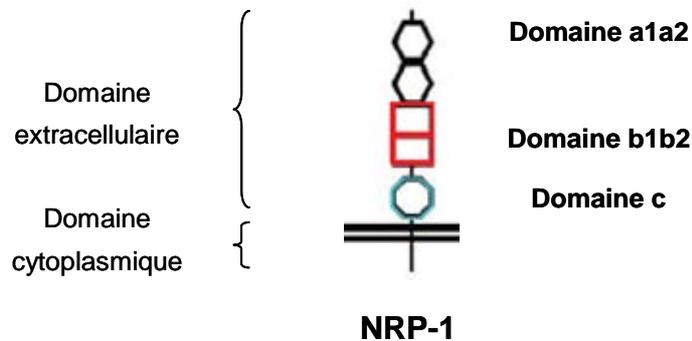


Figure 34. Les différents domaines du récepteur NRP-1

Les neuropilines (1 et 2) sont des récepteurs multifonctionnels qui ont d'abord été décrits comme jouant un rôle critique dans le développement du système nerveux.¹⁰⁹ En effet après liaison avec la sémaphorine, elles interviennent dans le guidage des axones lors des connexions neuronales.

Depuis quelques années, il a été démontré que le récepteur neuropiline 1 (NRP-1) est également impliqué dans le processus de l'angiogenèse. En effet, des embryons de souris déficients en gène codant pour le récepteur NRP-1 ne sont pas viables car leur développement vasculaire est fortement perturbé.¹¹⁰ De même la surexpression de ce récepteur chez des embryons conduit à la formation d'un excès de capillaire et à l'apparition d'hémorragies.¹¹¹

Le rôle du récepteur NRP-1 dans le processus de l'angiogenèse tumorale est confirmé par sa surexpression sur les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins irriguant les tumeurs malignes.^{112, 113, 114, 115} ainsi que sur les tumeurs du cancer du colon¹¹⁶, de la prostate¹¹⁷, des poumons¹¹⁸, des seins¹¹⁹ et des astrocytomes^{120, 121}.

Il a été démontré que l'isoforme VEGF₁₆₅ se lie avec le récepteur NRP-1 sur le domaine b1b2^{122, 111} et l'ensemble forme un complexe ternaire avec VEGFR-2.^{123, 124, 125} Ce complexe ternaire améliore fortement la liaison entre VEGF₁₆₅ et VEGFR-2, le récepteur le plus impliqué dans le processus de l'angiogenèse (Figure 35).

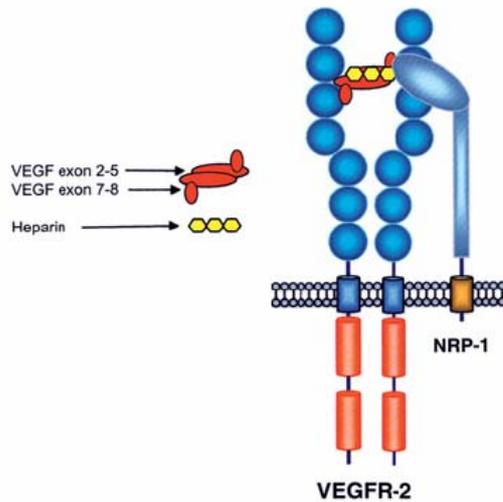


Figure 35.Représentation du complexe ternaire (VEGFR-2/NRP-1/VEGF₁₆₅) (Image issue de ¹²⁶)

Les premières études décrivaient que la séquence de liaison du VEGF₁₆₅ avec NRP-1 était encodée par l'exon 7.¹²⁷ Il a été démontré, il y a peu, que la séquence (CDKPRR) encodée par l'exon 8 et notamment l'arginine terminale, est impliquée dans la liaison avec NRP-1 comme le prouve la structure cristallographique du complexe VEGF₁₆₅-domaine b1b2 de NRP-1 (Figure 36).

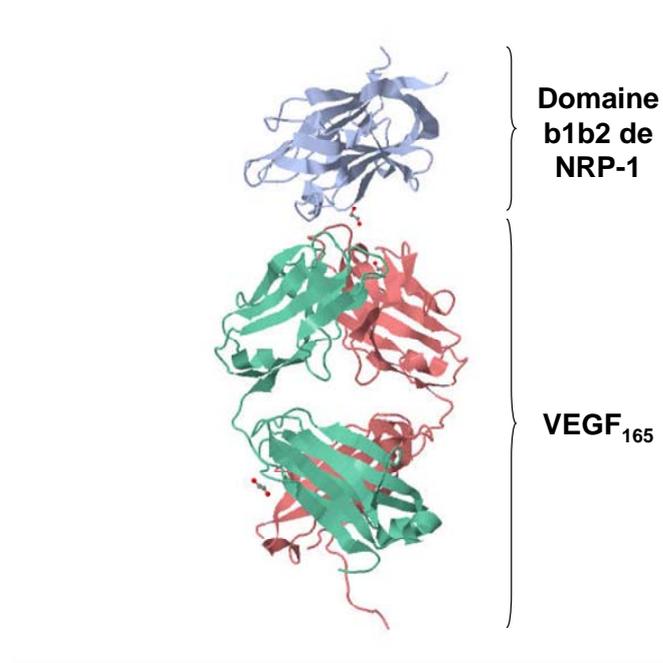


Figure 36. Structure cristallographique du domaine b1b2 de NRP-1 lié au VEGF₁₆₅
(Image issue de la Structure 2QQN de la Protein Data Bank)

A vu de ces données, le récepteur NRP-1 semble être une cible de choix pour le blocage du processus de l'angiogénèse. En effet, un ligand spécifique de ce récepteur peut influencer sur la liaison VEGF₁₆₅ / NRP-1 et également la formation du complexe ternaire VEGF₁₆₅ / VEGFR-2 / NRP-1.

II.3.2- Les ligands connus du récepteur neuropiline-1

L'intérêt d'inhiber le récepteur NRP-1 est grandissant puisque actuellement plusieurs peptides sont en développement en tant qu'agent anti-angiogénique.^{128, 129}

Récemment, plusieurs peptides ont été décrits pour moduler la liaison VEGF / NRP-1 et certaines études révèlent les bases structurales des ligands liant NRP-1.

Ainsi, Jia *et al.* ont décrit la synthèse d'un peptide bicyclique (EG 3287) ligand de NRP-1 (CI₅₀ = 2,8 μM) et ont démontré l'importance des six acides aminés C-terminaux correspondant à la séquence (CDKPRR) très proche de la séquence encodée par l'exon 8 du VEGF₁₆₅.¹³⁰

Parrallèlement, von Wronski *et al.* ont décrit l'affinité pour NRP-1 de la tuftsin (TKPR, peptide d'abord décrit comme immunostimulant) et de son analogue TKPPR (CI₅₀ = 100 et 46 μM respectivement). L'importance des acides aminés pour la reconnaissance

avec NRP-1 encodés par l'exon 8 est à nouveau démontré par cette étude au travers de l'homologie entre TKPPR et la séquence peptidique CDKPRR encodée par l'exon 8 du VEGF₁₆₅.¹³¹

La première structure cristallographique concernant NRP-1 correspond au cristal de NRP-1 en complexe avec la tuftsin TKPR.¹³² Au cours de l'étude de ce complexe, les auteurs ont démontré l'importance du résidu arginine en position C-terminale. L'interaction majoritaire entre la tuftsin et le récepteur NRP-1 s'effectuant grâce au groupement guanidine avec les amino-acides D320 et W301 de NRP-1, au carbonyl terminal du résidu arginine avec Y353, S346 et T349 et au carbonyl de la lysine de la tuftsin avec Y297 (Figure 37).

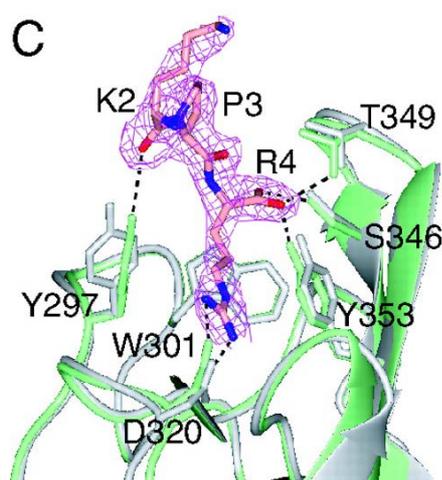


Figure 37. Interaction de la tuftsin dans le récepteur NRP-1 (Image issue de ¹³²)

Parallèlement, un peptide cyclique (CPQPRPLC) issu d'un « random phage display library » a été décrit comme inhibiteur du récepteur NRP-1. L'étude en RMN ¹H de ce peptide cyclique indique le rôle important des résidus R, P et L de la séquence peptidique pour la reconnaissance avec NRP-1. En effet, l'étude décrit la modification du déplacement chimique des N-H_{amide} de ces 3 résidus lorsqu'ils sont impliqués dans une liaison avec NRP-1.¹³³

En 2000, Binétruy-Tournaire *et al.* ont décrit un heptapeptide (ATWLPPR) issu également d'un « random phage display library » inhibant fortement le récepteur NRP-1 (CI₅₀ = 19 μM).^{134, 135, 136} L'étude par « alanine scanning » et par délétion successive des

acides aminés de ATWLPPR démontre l'importance de la séquence LPPR et surtout, à nouveau, de la nécessité du résidu arginine en position C-terminale pour la reconnaissance avec le récepteur NRP-1. En effet, le remplacement de l'arginine terminale par une alanine ou une lysine ou même sa délétion fait grandement décroître l'inhibition du peptide pour NRP-1. La séquence minimale essentielle à une bonne inhibition correspond à la séquence LPPR avec une inhibition de 75 % (Tableau 16).¹³⁷

Séquence	Inhibition à 100 µM (%)	Séquence	Inhibition à 100 µM (%)
ATWLPPR	82 ± 1,7	ATWLPP	18 ± 14,2
AAWLPPR	82 ± 1,9	ATWLPPRA	18 ± 13,5
ATALPPR	72 ± 2,1	AAAAAAR	53 ± 1,9
ATWAPPR	66 ± 5,1	ATWLPPK	20 ± 8,4
ATWLAPR	78 ± 2,8	TWLPPR	69 ± 8,4
ATWLPAR	68 ± 1,6	WLPPR	72 ± 7,2
ATWLAAR	61 ± 3,5	LPPR	75 ± 7,9
ATWLPPA	17 ± 12,0	PPR	23 ± 8,7
		R	1,1 ± 5,5

Tableau 16. Inhibition en pourcentage de la liaison [¹²⁵I]-VEGF₁₆₅ avec NRP-1 en présence d'une solution à 100µM de peptide compétiteur.

L'équipe de photobiologie du CAV-CRAN, UMR 7039-CNRS, avec laquelle nous avons collaboré lors des tests biologiques, s'intéresse à l'adressage vers les cellules cancéreuses, de molécules pour la thérapie photodynamique (PDT). L'heptapeptide ATWLPPR a ainsi été utilisé conjugué à un photosensibilisateur (TriPhenylChlorine, TPC) via un acide 6-aminohexanoïque espaceur (Ahx) afin de mieux adresser spécifiquement à NRP-1, et donc aux cellules cancéreuses, l'agent photosensibilisateur (Figure 38).¹³⁸

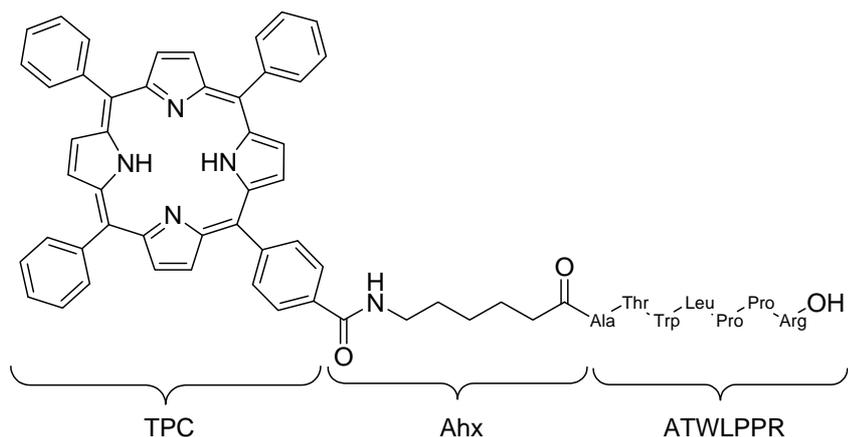


Figure 38. Photosensibilisateur utilisé en thérapie photodynamique

L'heptapeptide couplé au photosensibilisateur inhibe à nouveau NRP-1 ($CI_{50} = 171 \mu M$). Ce composé ciblant préférentiellement les cellules cancéreuses augmente fortement les avantages et le potentiel de la thérapie photodynamique.

Le photosensibilisateur s'est trouvé être stable *in vitro* dans le plasma humain et de souris pendant au moins 24 heures. Néanmoins, la dégradation de ce composé au niveau de la liaison peptidique Ala-Thr est observée après administration à des souris. En effet, le métabolite principal isolé a été TPC-Ahx-Ala et des études de biodistribution suggèrent une dégradation de la chaîne peptidique dans les organes du système reticulo-endothélial. Cette hypothèse a été confirmée par la dégradation du peptide couplé au photosensibilisateur *in vitro*, après ajout de cellules endothéliales de veines ombilicales humaines, majoritairement en TPC-Ahx-Ala.¹³⁹

L'usage de mimes de ce peptide plus stables, tels que des analogues de peptides, des peptides modifiés ou des peptidomimétiques, pourrait permettre de résoudre les problèmes de stabilité de ce ligand.

III- Conception de molécules ligands potentiels de NRP-1

III.1- Principes et avantages des peptidomimétiques

De manière générale, les peptides/protéines, en tant que neurotransmetteurs, neuromodulateurs, hormones influencent un très grand nombre de processus physiologiques par liaison avec des récepteurs spécifiques. Le contrôle *in vivo* de ces processus de reconnaissance ligand-récepteur permet de maintenir l'ordre physiologique et de gérer le dérèglement de celui-ci lors de maladie par exemple.

Le développement de molécules peptidiques capables de bloquer, de cibler ou d'imiter l'action des peptides/protéines naturels se révèle un enjeu croissant pour la mise au point d'agents thérapeutiques.

Cependant, le développement de molécules thérapeutiques de nature peptidique est relativement limité. En effet, leur faible biodisponibilité par voie orale ainsi que leur faible stabilité métabolique face à l'hydrolyse par les peptidases diminuent fortement leur durée d'action dans l'organisme.

Afin de répondre aux problèmes de stabilité des peptides, le concept de peptidomimétiques est apparu. Ces composés présentent une meilleure stabilité métabolique, une biodisponibilité accrue et donc une durée d'action plus longue tout en conservant leur propriété de reconnaissance avec le récepteur du peptide mimé. De plus ces composés présentent une rigidité accrue par rapport à leurs homologues peptidiques relativement flexible. Cette rigidité, si la structure spatiale du peptidomimétique est contrôlée et orientée vers la conformation bioactive du peptide originel, peut être un grand avantage pour la reconnaissance avec le récepteur visé.^{140, 141}

Les articles recensés dans la littérature traitant de la synthèse, l'utilisation et l'étude des peptidomimétiques sont très nombreux. Un grand nombre de stratégies et de méthodologies y est développé afin de transformer des peptides bioactifs en peptidomimétiques.

Nous présentons ici les deux voies principales d'accès à ces dérivés peptidomimétiques.

III.1.1- Isostères de liaison peptidique

Le remplacement de la liaison peptidique du squelette du peptide par une fonction isostère permet de conduire à une grande gamme de composés peptidomimétiques.

Quelques isostères largement utilisés dans la littérature sont décrits ci-dessous (Figure 39).^{142, 143}

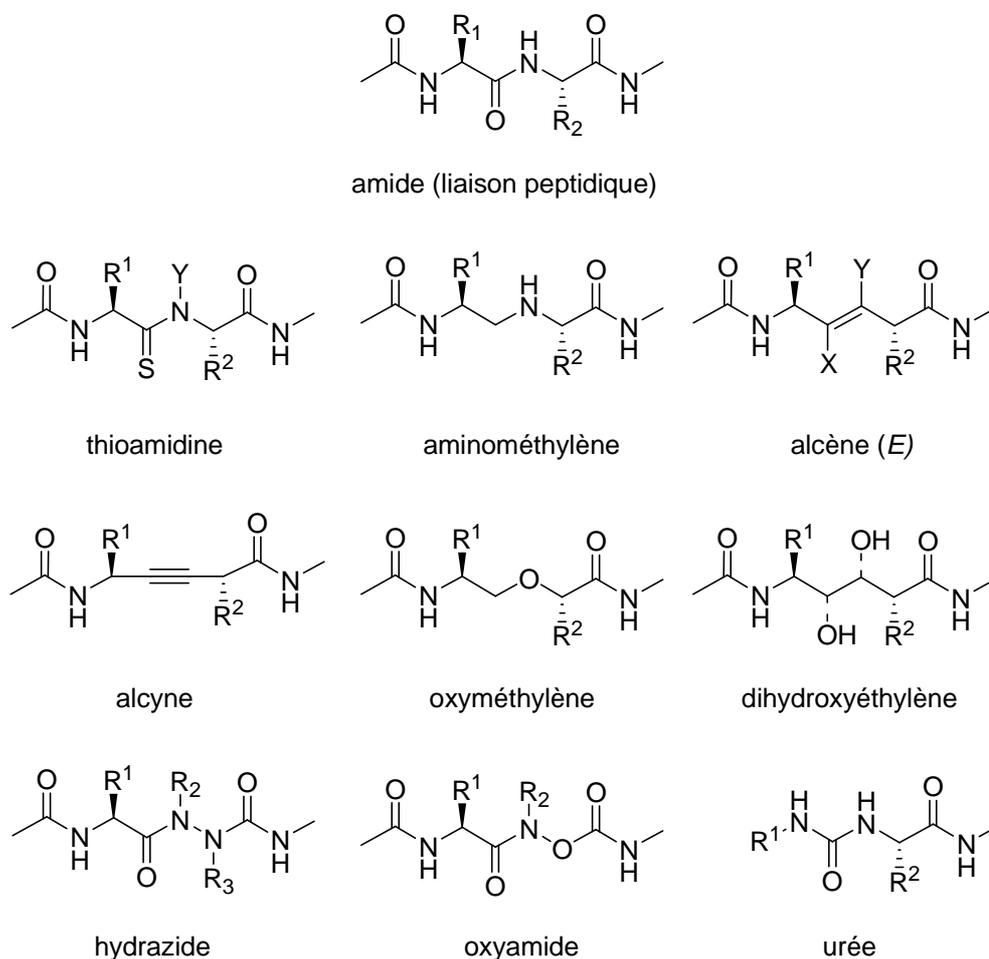


Figure 39. Exemples d'isostères décrits de la liaison peptidique

Les fonctions isostères présentant des propriétés physico-chimiques proches de la liaison amide, le peptidomimétique conserve globalement la géométrie du peptide initial.¹⁴² De plus, le remplacement de la liaison peptidique par une fonction isostère augmente fortement la stabilité du peptidomimétique vis-à-vis de la dégradation enzymatique *in vivo*. Pour finir, le squelette peptidique intervenant rarement dans les phénomènes de reconnaissance, puisque contrôlé par les chaînes latérales des acides aminés, le peptidomimétique conserve une bonne affinité avec la cible biologique.

III.1.2- Analogues rigidifiés

Une autre voie de synthèse de peptidomimétiques consiste à concevoir des analogues rigidifiés. Plusieurs types de rigidification ont été développés, permettant de restreindre la liberté conformationnelle du peptide initial pour se rapprocher ainsi de la conformation bioactive.^{140, 144, 145, 146, 147, 148}

La cyclisation des peptides originels a été la première façon d'accéder à des peptidomimétiques rigidifiés. Ces cyclisations peuvent s'effectuer selon plusieurs combinaisons entre les chaînes latérales des acides aminés, la partie N-terminale et la partie C-terminale du peptide (Figure 40).¹⁴⁴

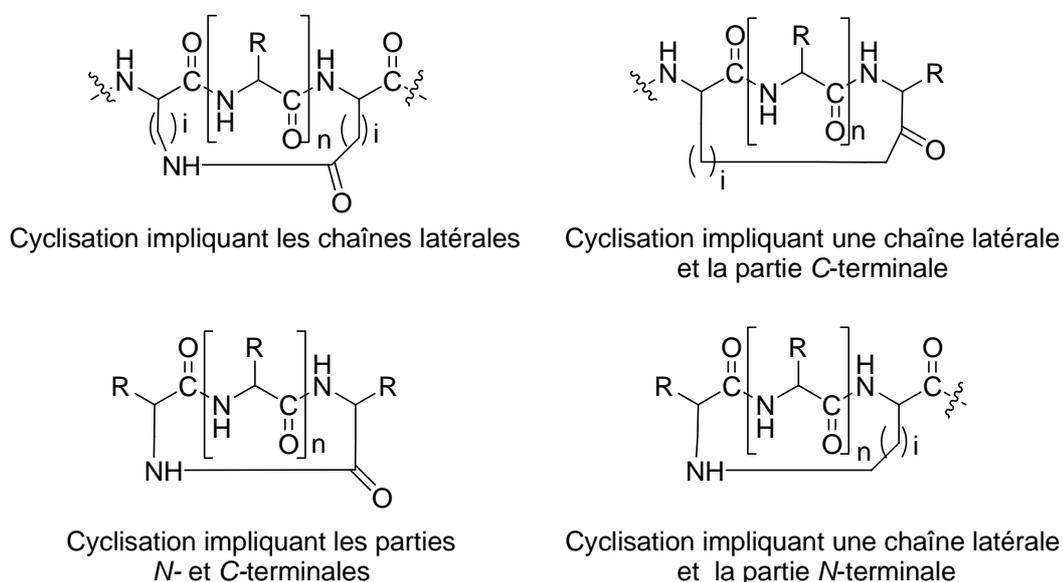


Figure 40. Différentes voies de cyclisation de peptides

III.1.3- Utilisation de plates-formes hétérocycliques

L'utilisation de plates-formes hétérocycliques pour la préparation d'analogues peptidiques rigidifiés apparaît comme une autre stratégie pour le développement de mimes peptidiques à forte stabilité *in vivo*.

Cette stratégie a conduit au développement de nombreux composés cycliques azotés parmi lesquels on peut citer à titre d'exemples les benzodiazépines,¹⁴⁹ les prolines,^{150, 151} les pyrroles,¹⁵² les pyrrolinones,¹⁵³ et les lactames¹⁵⁴ (Figure 41).

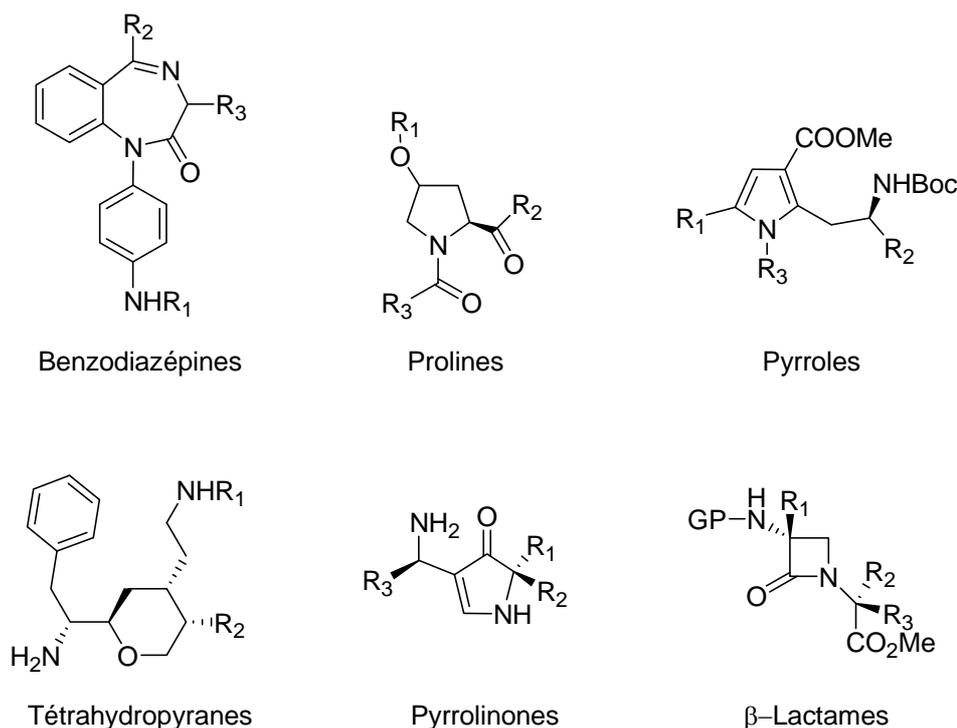


Figure 41. Quelques exemples de plates-formes hétérocycliques mimes de squelette peptidique

Le développement de composés cycliques oxygénés s'est quant à lui étendu aux tétrahydropyranes¹⁵⁵ mais également aux entités saccharidiques.

Les peptidomimétiques à base de sucres ont commencé à être décrits dans la littérature au début des années 90. L'intérêt de ces molécules réside dans la structure cyclique des plates formes ou « scaffold » monosaccharidiques qui leur garantit une certaine rigidité. De plus, l'absence de liaison peptidique dans la structure leur confère une stabilité bien plus grande que leurs homologues cyclopeptidiques. De même, ces plates-formes possèdent de très grandes possibilités de fonctionnalisation au travers des hydroxyles du sucre. Pour terminer, leur chiralité bien définie permet de disposer précisément dans l'espace les fonctions introduites. Tous ces avantages majeurs font des motifs saccharidiques des candidats de choix pour une stratégie de synthèse de peptidomimétiques.

Hirschmann *et al.* ont développé pour la première fois en 1992 l'utilisation d'une série de peptidomimétiques à base de sucre, pour concevoir des ligands du récepteur de la somatostatine.¹⁵⁶ Plusieurs dérivés ont ainsi été synthétisés à partir d'un β-D-glucoside fonctionnalisé par les chaînes latérales des amino-acides construisant l'heptapeptide

cyclique de référence à mimer (Figure 42). L'ensemble des composés synthétisés présentait une bonne affinité au récepteur de la somatostatine.

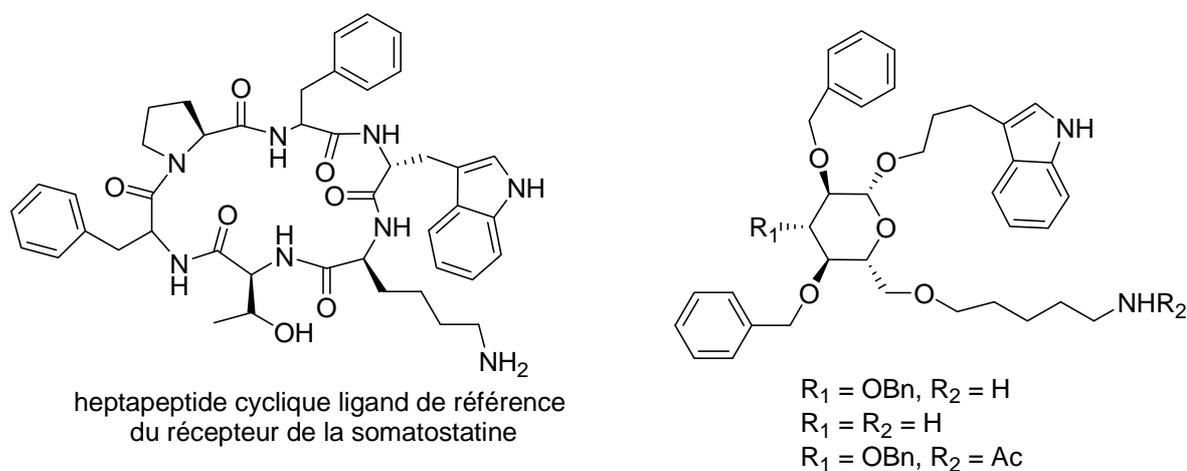


Figure 42. Peptidomimétiques à base de sucre, analogue de ligand de la somatostatine

L'utilisation des sucres en tant que plate-forme rigide et chirale pour la préparation de peptidomimétiques à base de sucres a été développée au sein de notre groupe, notamment pour la conception de peptidomimétiques de la séquence RGD, inhibant les intégrines $\alpha_v\beta_3$ responsables des phénomènes d'adhésion cellulaire. Moitessier *et al.* ont synthétisé par chimie combinatoire une librairie de composés présentant des activités inhibitrices très intéressantes sur les intégrines $\alpha_v\beta_3$ en utilisant le xylopyranoside (Figure 43).^{157, 158}

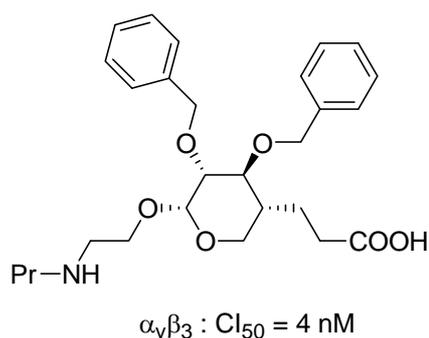


Figure 43. Peptidomimétiques à base de sucre, mime de la séquence RGD

III.2- Conception de ligands potentiels de NRP-1 à base d'unité saccharidique

La connaissance des acides aminés essentiels à la reconnaissance du peptide ligand avec son récepteur est nécessaire dans le choix des chaînes latérales des amino-acides à introduire lors de la conception de peptidomimétiques. Par ailleurs, la connaissance de l'orientation de ces chaînes latérales dans le peptide d'origine permet le choix de la plateforme chirale pour la préparation de dérivés peptidomimétiques à base de sucre.

III.2.1- Sélection des chaînes latérales introduites

L'heptapeptide ATWLPPR, utilisé par l'équipe de biologistes avec laquelle nous avons collaboré, nous a servi de modèle, étant donné son affinité avec NRP-1 ($IC_{50} = 19 \mu M$).¹³⁸

Le choix des groupements chimiques devant être greffés sur le scaffold osidique correspond aux acides aminés essentiels à la liaison avec NRP-1.

Au travers des études structurales de tous les inhibiteurs peptidiques connus de la littérature, il apparaît clairement que la séquence RPL est importante pour la reconnaissance avec le récepteur NRP-1 et notamment l'arginine en position C-terminale. Cette observation est confirmée par l'étude en alanine scanning de l'heptapeptide ATWLPPR décrivant le rôle crucial de l'arginine finale et de la séquence LPPR nécessaire pour la reconnaissance avec NRP-1. Le résidu thréonine ne semble pas essentiel pour la reconnaissance avec la cible biologique, cependant cet amino-acide est également présent dans d'autres ligands peptidiques de NRP-1 (TKPR et TKPPR). Cette observation laisserait suggérer une participation significative pour la reconnaissance avec la cible NRP-1. De même, le remplacement du résidu tryptophane par une alanine dans l'heptapeptide ATWLPPR induit une légère diminution d'activité de ce peptide. Son rôle pour la reconnaissance avec le récepteur NRP-1 semble alors établi sans être essentiel.

Les amino-acides à mimer choisis lors de la conception du peptidomimétique ont donc été l'arginine R, la proline P, la leucine L et le tryptophane W ou la thréonine T.

III.2.2- Sélection de la plate-forme saccharidique

Le choix de la plate-forme est également un point important dans la conception des peptidomimétiques notamment en termes de rigidité, de chiralité et de possibilité de fonctionnalisation. La connaissance de l'orientation des chaînes latérales des amino-acides de ATWLPPR lors de sa liaison avec le récepteur NRP-1 semblait pouvoir orienter le choix d'un sucre susceptible de donner cette même orientation aux groupements chimiques impliqués dans la liaison avec NRP-1.

Au commencement de ce projet, une rapide étude de docking de l'heptapeptide ATWLPPR avec le récepteur NRP-1 a été effectuée en collaboration avec le Dr Bernard Maigret du laboratoire LORIA-UMR 7503 de l'UHP Nancy.

A ce moment, la structure cristalline du complexe tuftsin-NRP-1 n'avait pas été publiée dans la littérature et le site de reconnaissance du récepteur NRP-1 n'était alors pas connu. Nous avons néanmoins réussi à obtenir une image de l'heptapeptide ATWLPPR lié à NRP-1 dans sa conformation d'énergie de liaison optimale (Figure 44).

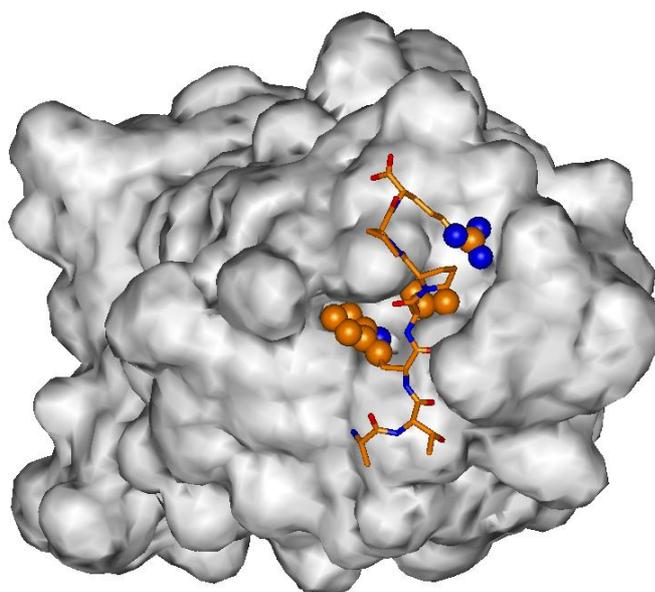


Figure 44. Conformation énergétique de liaison optimale de ATWLPPR avec NRP-1

Après extraction de l'heptapeptide de cette structure, on observe que les chaînes latérales de l'arginine, de la leucine et du tryptophane semblent être orientées dans la même direction. La séquence Pro-Pro ne semble pas intervenir dans la liaison avec NRP-1 mais semble servir à l'orientation des chaînes latérales des trois autres amino-acides (Figure 45).

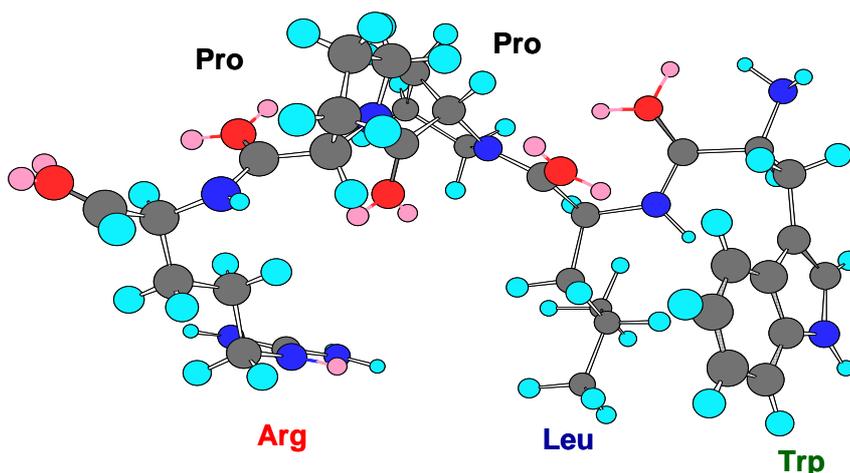


Figure 45. Structure extraite de l'heptapeptide docké sur NRP-1

Cette courte étude semblait indiquer qu'un sucre orientant les chaînes latérales des amino-acides introduits dans la même direction était un choix opportun.

Le choix s'est alors porté sur un sucre présentant quatre fonctions hydroxyles orientées dans la même direction. Le glucose, disponible sous forme D ou L, nous a paru un bon substrat de départ. Par ailleurs, le choix s'est également porté sur l'utilisation d'un C-glycoside en tant qu'assise chirale pour la préparation de peptidomimétique. En effet, l'utilisation d'un C-glycoside permet d'avoir une molécule bien plus résistante à l'hydrolyse en milieu *in vivo* par exemple par rapport aux sucres classiques.

Ainsi, après protection des diols 2,3 par un isopropylidène, le système bicyclique obtenu permet de mimer à la fois le motif proline-proline par son action directrice des chaînes latérales, et dans une certaine mesure la chaîne latérale du résidu leucine serait mimée par le groupement isopropyle. L'introduction de fonction mimant la chaîne latérale du tryptophane ou de la théonine sera ensuite effectuée sur la position C₁ du sucre. La synthèse du peptidomimétique sera terminée par fonctionnalisation de la position C₅ du sucre par l'introduction de mimes de la chaîne latérale de l'arginine, de fonction guanidine et de l'arginine elle-même (Schéma 83).

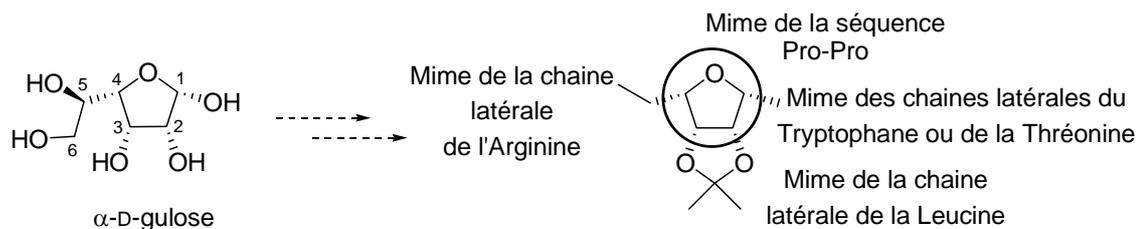


Schéma 83. Schéma général des peptidomimétiques visés en série *gulo*

Dans un second temps, une autre unité saccharidique a été envisagée selon les mêmes critères, le D-heptonoglucose. La rigidification différente du système ainsi que l'augmentation de sa taille conduit à modifier légèrement la conformation et la disposition générale des groupements fonctionnels du peptidomimétique. Cela permettrait ainsi d'évaluer l'effet de cette modification sur l'activité biologique (Schéma 84).

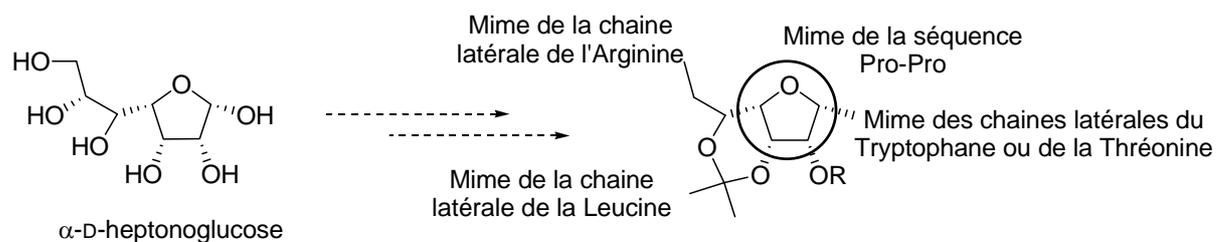


Schéma 84. Schéma général des peptidomimétiques visés en série heptonogluco

IV- Synthèse de peptidomimétiques à base de sucre en tant que ligands du récepteur neuropiline-1

IV.1- Synthèse en série *gulo*

IV.1.1- Stratégie de synthèse

L'utilisation de C-glycoside en tant que plate-forme osidique pour la synthèse de peptidomimétiques permet de contourner les problèmes liés à l'instabilité de la position anomérique des O-glycosides.

Le C-glycoside porteur d'une fonction ester, précédemment développé au laboratoire, a été utilisé lors de la synthèse des peptidomimétiques. La protection des diols du C-glycoside par des isopropylidènes a permis notamment de mimer la chaîne latérale de la leucine. Après réaction de saponification du C-glycoside, un motif acide carboxylique a été obtenu permettant l'introduction des groupes fonctionnels mimant les chaînes latérales du tryptophane ou de la thréonine par formation d'une liaison amide. L'introduction de mimes de la chaîne latérale de l'arginine en position C₇ a été entreprise après déprotection sélective de l'isopropylidène en position 7,8 et coupure oxydante du diol obtenu. Différents mimes d'arginine, tel que des mimes de guanidine (benzimidazol, amidine..), des fonctions guanidines ou l'arginine elle-même, ont été introduits par réaction d'amination réductrice ou réaction de Mitsunobu (Schéma 85).

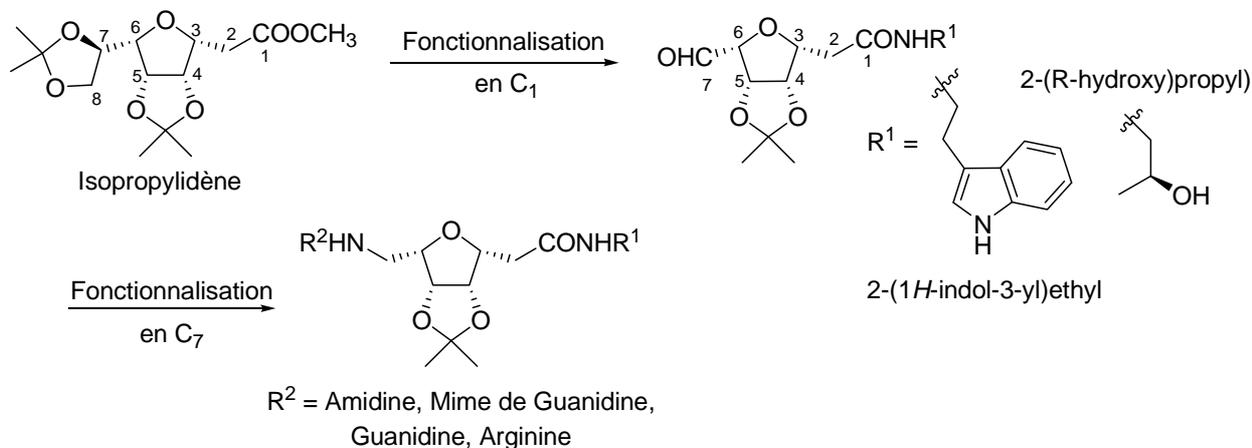


Schéma 85. Schéma de synthèse de la série *gulo*

IV.1.2- Fonctionnalisation de la plate-forme en C-1

La double liaison de l'*exo*-glycal **11** a dans un premier temps été conservée afin de préserver le caractère rigide de celle-ci. Afin d'introduire les groupes fonctionnels susceptibles de mimer les chaînes latérales des amino-acides tryptophane ou thréonine, l'ester méthylique du composé **11** a été saponifié. Diverses conditions opératoires ont été mises en œuvre pour obtenir l'acide carboxylique, cependant le composé attendu n'a pas été obtenu. La réaction conduit constamment à un mélange de composés issus de l'addition 1,4 du solvant (MeOH ou H₂O), de la saponification des composés d'addition 1,4 et de la décarboxylation du composé d'addition 1,4. Nous avons néanmoins réussi à isoler les composés **59** et **60** des mélanges réactionnels (Schéma 86).

Cette addition 1,4 ne nous a pas surpris étant donnée la réactivité des *exo*-glycals dans les réactions d'additions 1,4 avec des nucléophiles oxygénés⁸ ou azotés.³⁶

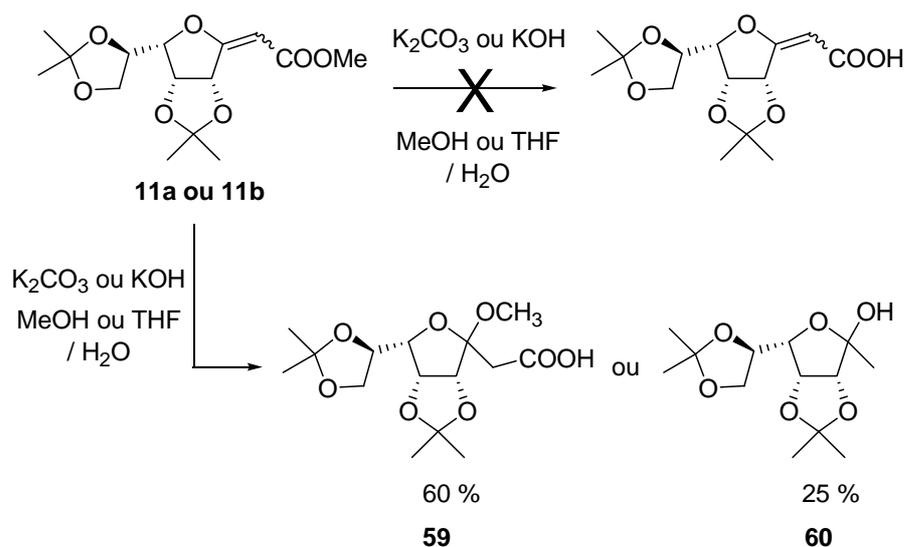


Schéma 86. Saponification des composés **11**

L'acide carboxylique a finalement été obtenu par réaction avec l'iodure de lithium (LiI) dans la pyridine (S_N2 des ions I⁻ sur O-Me) avec un rendement faible de 30 % (Schéma 87).

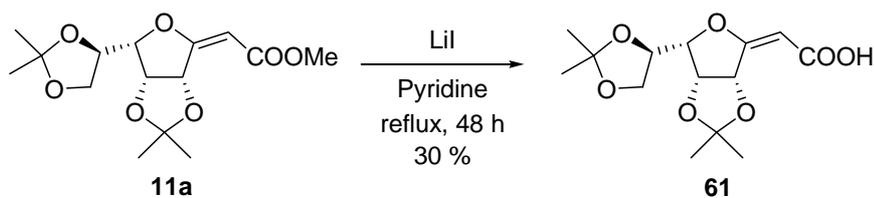


Schéma 87. Saponification du composé **11a** par LiI

Les difficultés d'accès à l'acide carboxylique insaturé nous ont conduits à envisager préalablement la réduction de la double liaison par hydrogénation catalytique en phase hétérogène sous atmosphère d'hydrogène. La réduction catalytique du composé **11a** (isomère *E*) a conduit à l'ester saturé **62** avec un rendement de 98 %. La réduction catalytique de l'isomère *Z* **11b** (H_2 , Pd/C 10%) a donné un mélange de composé saturé, d'isomère *Z* mais également d'isomère *E*, mettant en évidence l'isomérisation de la double liaison. Afin de réduire complètement la double liaison, nous avons augmenté les quantités de Pd^0 ce qui a conduit à l'obtention de l'ester **62** avec un rendement de 60 %. La formation d'un composé plus polaire résultant de la déprotection des isopropylidènes peut être due à l'acidité du milieu favorisée par la forte concentration en Pd^0 (Schéma 88).

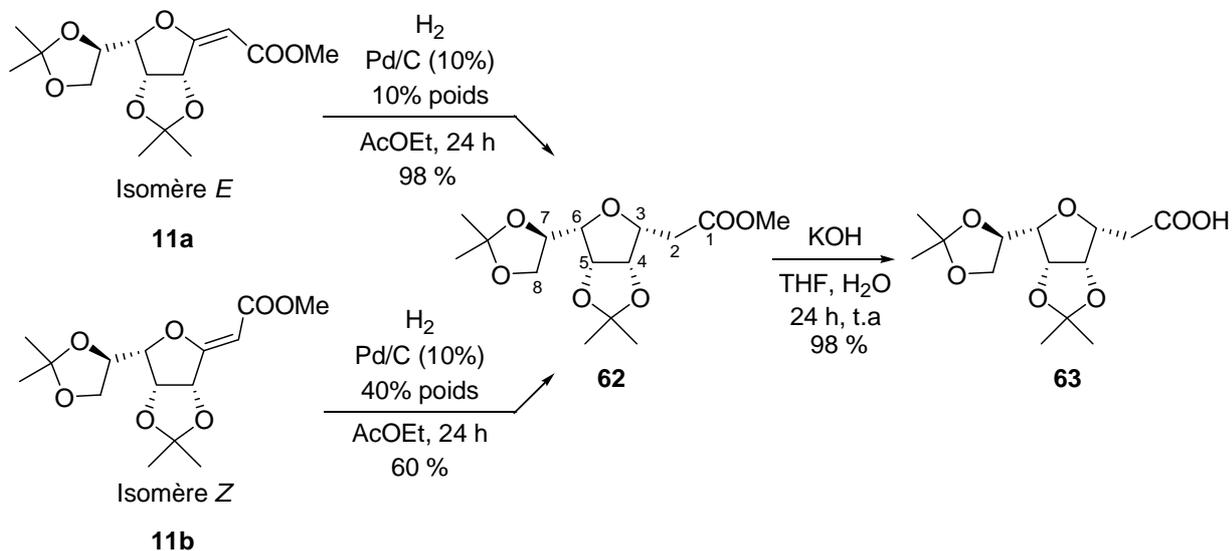


Schéma 88. Préparation de l'acide carboxylique **63**

La face α de l'exoglycal **11** est très encombrée et gêne l'approche du catalyseur sur celle-ci. La face β étant alors la seule accessible, l'hydrogénation s'effectue sur celle-ci conduisant naturellement au composé α -C-glycoside **62**. La configuration exclusivement α

du C-glycoside obtenu a été établie grâce aux travaux préalablement effectués au laboratoire sur l'hydrogénation de cyanométhylène *exo*-glycals.⁷ En effet, la constante de couplage entre les protons H-3 et H-4 ($J_{3,4} = 4,0$ Hz) exprime une relation *cis*oïde de ces protons et confirme la configuration α du C-glycoside **62**.

La saponification du composé saturé **62** a été ensuite réalisée en milieu basique (KOH/H₂O/THF) et a conduit à l'acide carboxylique saturé **63** avec un rendement de 98 %.

L'introduction des groupes fonctionnels (tryptamine et aminopropan-2-ol) a été effectuée par formation d'une liaison amide avec l'acide carboxylique **63**. Différents agents de couplage ont été testés afin d'optimiser le rendement de la réaction. Cette optimisation a été menée lors du couplage avec la tryptamine exclusivement. L'utilisation de PyBOP en tant qu'agent de couplage peptidique conduit au dérivé amide **64** avec un rendement de 40 %. L'emploi du couple EDCl, HOBT augmente ce rendement à 45 %. Le meilleur rendement de produit couplé (86 %) est obtenu lors de l'utilisation de carbonyldiimidazole en quantité stoechiométrique d'amine dans le THF.

Pour des convenances d'usage chimique (extraction, chromatographie), la fonction hydroxyle du dérivé de l'hydroxypropanol **65** a été protégée par une fonction acétate. Cette réaction s'effectue dans la pyridine en présence d'anhydride acétique. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le composé **66** est alors obtenu avec un rendement de 99 % (Schéma 89).

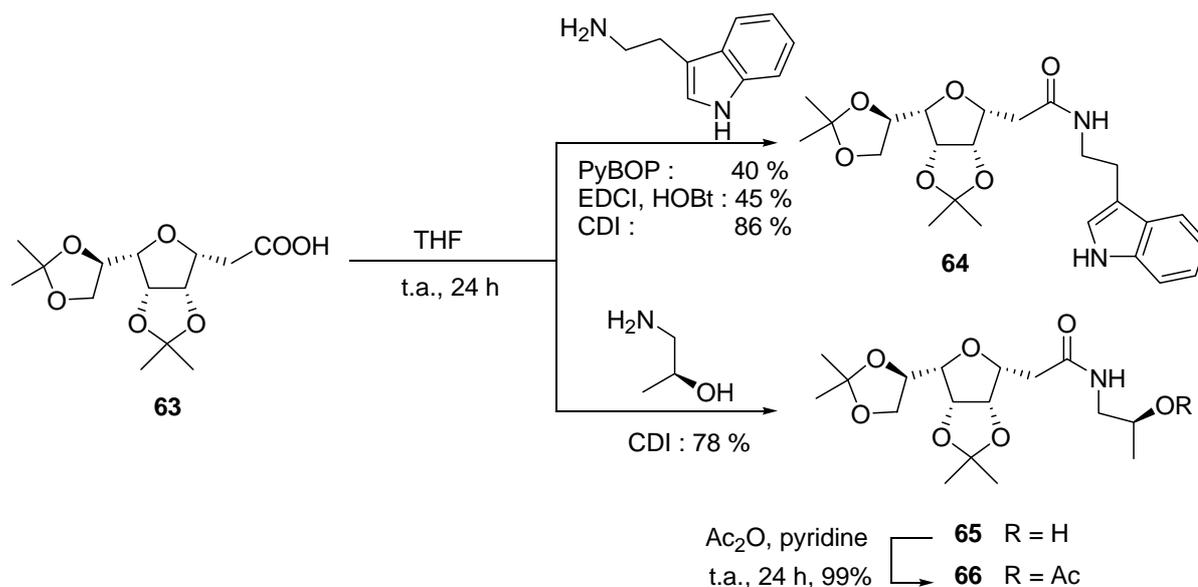


Schéma 89. Préparation des dérivés amides

IV.1.3- Fonctionnalisation en C₇: Introduction de groupements fonctionnels mimes de la chaîne latérale de l'arginine

L'introduction de groupes fonctionnels susceptibles de mimer la chaîne latérale de l'arginine a été effectuée par réaction d'amination réductrice entre une fonction aldéhyde du sucre et une amine. Cette fonctionnalisation a également été réalisée par la réaction de Mitsunobu entre une fonction alcool portée par la plate-forme et un partenaire acide de type guanidine protégée.

Quelle que soit la stratégie utilisée, une fonction aldéhyde sur la plate-forme est un point essentiel à la fonctionnalisation de celle-ci.

a) Préparation de la fonction aldéhyde

L'obtention d'une fonction aldéhyde en position 7 aurait pu être obtenue "one pot" à partir des composés **64** et **66** en présence de H₅IO₆, permettant d'une part l'hydrolyse de l'isopropylidène en position 7,8 et d'autre part la coupure oxydante du diol intermédiaire (Schéma 90).

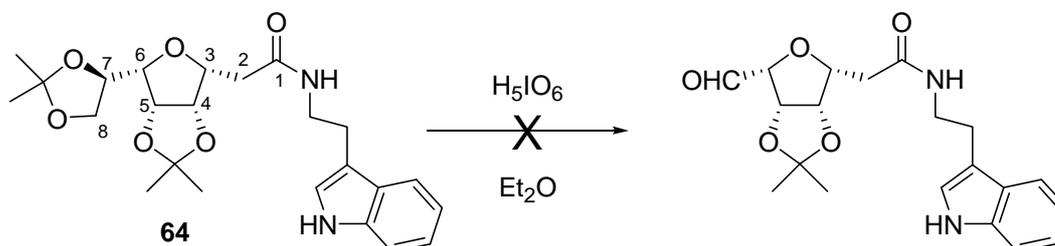
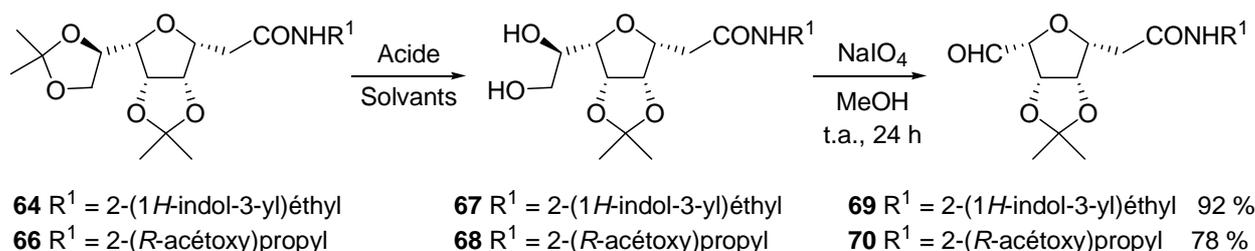


Schéma 90. Essai de préparation d'aldéhyde par H₅IO₆

Réalisée sur le composé **64**, cette réaction n'a cependant pas conduit au composé aldéhydique, le produit de départ reste inchangé au cours de la réaction.

La préparation de l'aldéhyde a donc été réalisée en deux étapes. La première consiste en la déprotection sélective de l'isopropylidène 7,8 pour conduire au diol correspondant. Cette déprotection s'effectue en milieu acide et conduit aux diols **67** et **68** avec des rendements variant selon l'acide et le solvant utilisés, la température et le temps de réaction. La réaction a été optimisée principalement sur le composé **64** (Tableau 17).



Produit de départ	Acide/Solvant	Température de réaction	Temps de réaction	Rendements
64	AcOH / H ₂ O / THF (2 : 5 : 7)	65°C	24 h	40 %
64	PPTS (15 %) / MeOH	t.a.	48 h	30 %
64	HCl (0,1 M) / THF (1 : 1)	t.a.	48 h	60 %
64	HCl (0,5 M) / THF (1 : 3)	t.a.	48 h	70 %
64	HCl (1 M) / THF (1 : 3)	t.a.	24 h	93 %
66	HCl (1 M) / THF (1 : 3)	t.a.	24 h	78 %

Tableau 17. Mise au point de la déprotection sélective de l'isopropylidène 7,8 et préparation des aldéhydes **69** et **70**

Le composé **64** mis en solution en présence d'acide acétique dans un mélange THF/H₂O à 65°C, conduit au diol **67** avec un rendement moyen de 40 % accompagné de produits de dégradation non identifiés. L'utilisation de PPTS dans le méthanol à 25 °C conduit à un rendement de 30 % accompagné d'une quantité importante de produit de départ. L'usage d'acide chlorhydrique en solution plus ou moins concentrée conduit à de meilleurs rendements d'obtention du diol **67**. Les conditions optimales de la réaction correspondent à l'utilisation de HCl (1M) dans le THF pour un rapport 1:3 à température ambiante et sous agitation durant 24 heures. Les composés **67** et **68** sont ainsi obtenus respectivement avec 93 % et 78 % de rendements.

Les diols **67** et **68** ainsi obtenus ont été introduits en réaction de Malaprade¹⁵⁹ permettant la coupure oxydante de la fonction diol en fonction aldéhyde. La réaction a été effectuée en présence NaIO₄ dans le méthanol sous 24 heures d'agitation à température ambiante. La synthèse conduit ainsi aux aldéhydes **69** et **70** isolés sous forme aldéhydique et hydratée (rendements de 92 % et 78 % respectivement).

b) Introduction de mimes de guanidine par réaction d'amination réductrice

La littérature décrit divers groupements azotés capables de mimer la fonction guanidine, notamment pour la synthèse de peptidomimétiques du tripeptide RGD impliqué dans les phénomènes d'adhésion cellulaire. En effet, il a clairement été démontré que la fonction guanidine de l'acide aminé arginine peut être remplacée par divers groupements azotés. Le groupe SmithKline Beecham a par exemple décrit en 1999 deux composés mimes de RGD pour lesquels la fonction guanidine est remplacée par une fonction aminopyridine et benzimidazole.

De même, notre groupe a utilisé le même principe avec succès à nouveau pour la synthèse de mime de la séquence RGD remplaçant le groupement guanidine par une simple amine secondaire (Figure 46).¹⁵⁸

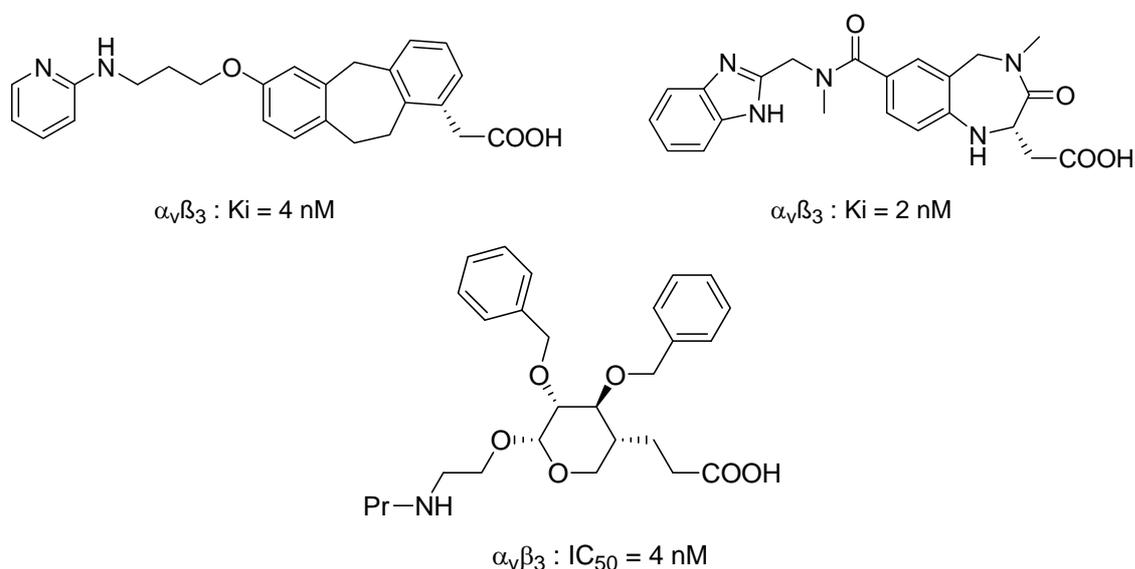


Figure 46. Peptidomimétiques de RGD fonctionnalisés par des mimes de guanidine

Il nous a semblé alors logique *a priori* de concevoir une série de molécules en diversifiant les groupements susceptibles de mimer la guanidine de l'arginine.

La synthèse de quelques partenaires aminés a été nécessaire au préalable. Diverses amines ont ainsi été synthétisées selon les protocoles décrits dans la littérature.

La synthèse de l'aminoéthylbenzimidazole **71** a ainsi été entreprise par chauffage de la 2-aminoaniline et de β -alanine en milieu acide aqueux durant 24 heures.¹⁶⁰ Le chauffage de 2-chloropyridine ou de 2-chloropyrimidine dans le 1,2 diaminoéthane conduit après recristallisation en milieu acide aqueux aux composés **72** et **73** avec des rendements respectifs de 30 et 34 %.¹⁶¹ La protection sélective d'une seule fonction amine du 1,2-diaminoéthane par un groupement benzyloxycarbonyl a été effectuée dans le dioxane en milieu acide aqueux et au benzyl-*N*-(2-aminoéthyl)carbamate **74** avec un rendement de 30 % (Schéma 91).

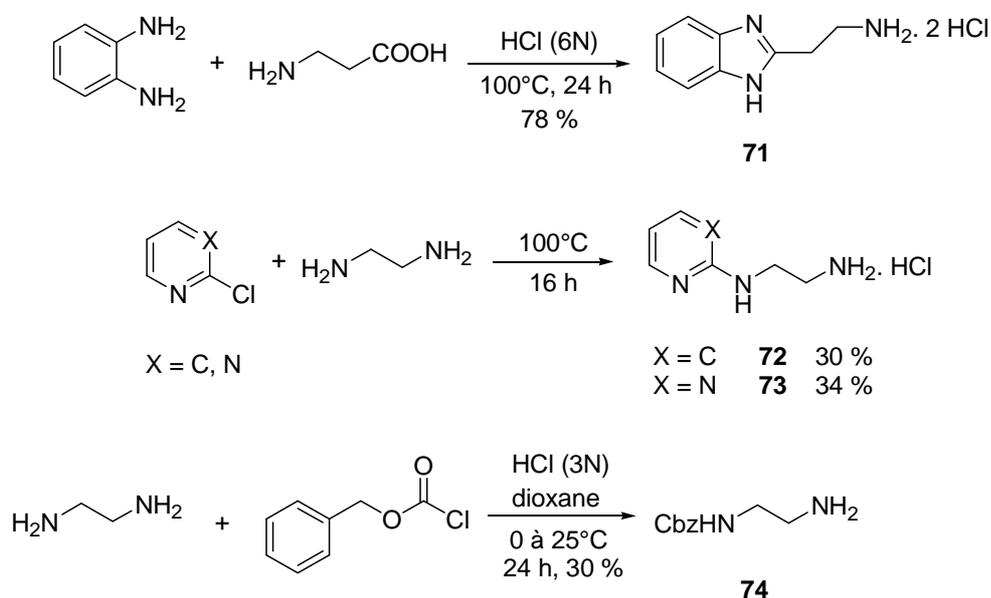
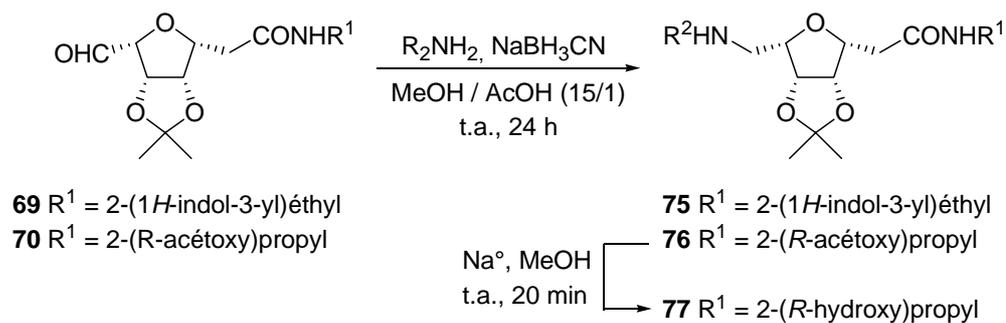


Schéma 91. Synthèses des dérivés aminés

Diverses amines commerciales et celles préalablement synthétisées ont été introduites sur les aldéhydes **69** et **70** par réaction d'amino-réduction. Les amines **76** obtenues ont ensuite été déprotégées par réaction de Zemplén pour conduire aux alcools **77** (Tableau 18).



Entrée	R ₂ NH ₂	Rendement 75	Rendement 76	Rendement 77
1		75a – 55 %	/	77a – 40 % (en 2 étapes)
2		75b – 55 %	76b – 25 %	77b – 70 %
3		75c – 50 %	76c – 45 %	77c – 85 %
4		75d – 55 %	76d – 50 %	77d – 80 %
5		75e – 47 %	76e – 25 %	77e – 82 %
6		75f – 45 %	/	/
7		75g – 50 %	76g – 75 %	/

Tableau 18. Résultats de l'amination réductrice

Dans l'ensemble, les rendements de la réaction d' amino-réduction sont bons. La série portant le groupement indole conduit à des rendements de 45 à 75 % selon les amines utilisées. La série fonctionnalisée par le groupement acétoxypropyl conduit à des rendements légèrement inférieurs (25 à 75 %) sans doute en raison de purifications

difficiles par chromatographie. La déprotection du groupement acétate a été réalisée par le méthanolate de sodium avec de très bons rendements (70 à 85 %). Il est à noter la réduction de l'acétate du composé **77a** lors de la réaction d' amino-réduction.

c) Introduction de fonctions guanidine et arginine

Le rôle du résidu arginine dans un peptide pour la reconnaissance avec le récepteur ne se limite pas toujours à la basicité du groupement guanidine. Ainsi, les mimes de guanidine basiques (pyrimidine, benzimidazole) ne peuvent pas toujours permettre la bonne reconnaissance du ligand avec son récepteur. En effet, les effets stériques et de charge de la guanidine jouent souvent un rôle lors de la liaison avec le récepteur. Nous avons ainsi choisi d'inclure également dans la série de peptidomimétiques des groupements guanidine. De même, l'arginine a été introduite pour les mêmes raisons. Des réactions de Mitsunobu ou d' amino-réduction ont permis d'intégrer ces fonctions à la série de peptidomimétique.

*** introduction d'une guanidine par réaction de Mitsunobu**

Dans un premier temps, nous avons choisi d'introduire une fonction guanidine par l'intermédiaire d'une réaction de Mitsunobu à partir d'un partenaire acide, la guanidine triBoc et un partenaire alcool, la plate-forme saccharidique.

En effet, même si cette réaction est bien connue en tant que réaction d'estérification, celle-ci peut être détournée en remplaçant le partenaire acide par une guanidine protégée. La condition limitante du partenaire acide étant alors le pKa du proton acide. La réaction s'effectue alors selon le mécanisme suivant (Schéma 92).¹⁶²

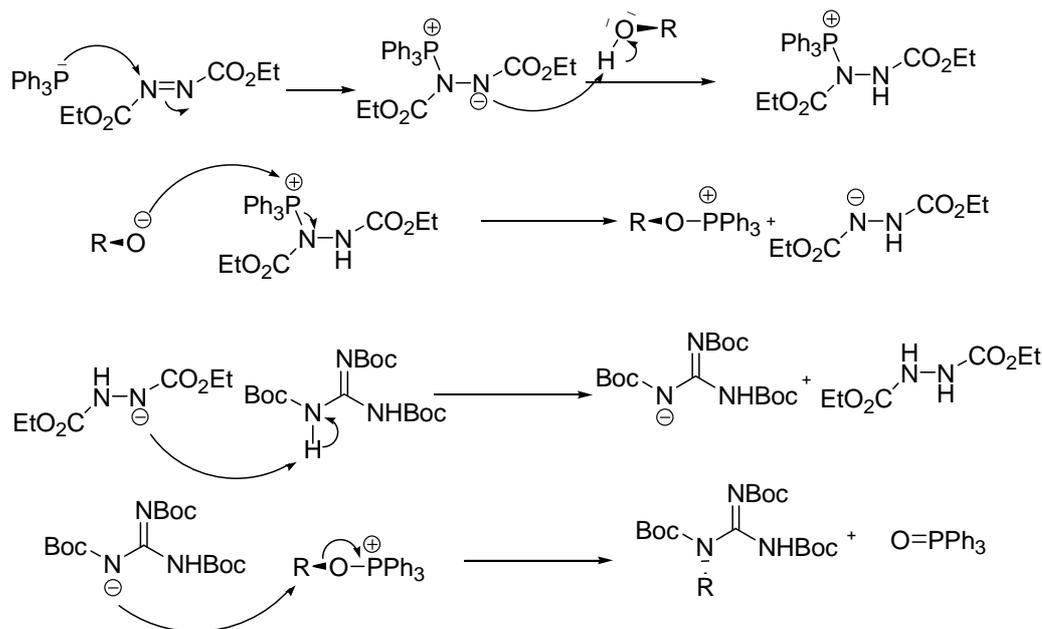


Schéma 92. Mécanisme de la réaction de Mitsunobu avec la guanidine pour partenaire acide

L'alcool nécessaire à la réaction de Mitsunobu a été facilement obtenu à partir de l'aldéhyde **69** réduit par NaBH_4 dans le méthanol conduisant à l'alcool **78** avec un rendement de 98 % (Schéma 93).

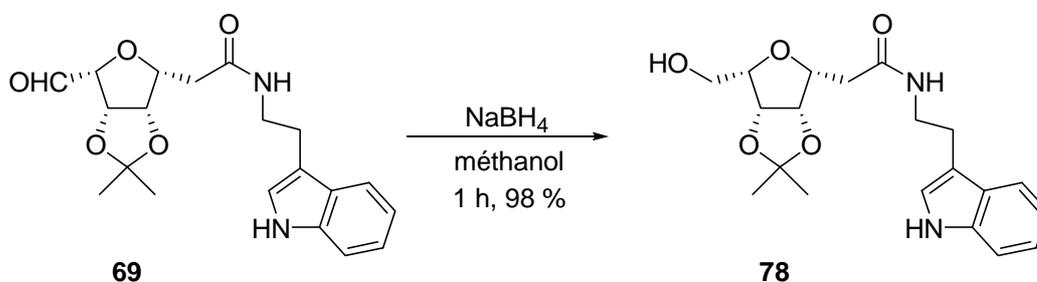


Schéma 93. Synthèse de l'alcool **78**

Le partenaire acide de la réaction de Mitsunobu, la guanidine triBoc a été préparée à partir du chlorure de guanidinium et de Boc_2O en milieu basique. La réaction de protection a conduit après trois jours d'agitation au composé **79** avec un rendement de 50 % (Schéma 94).¹⁶²

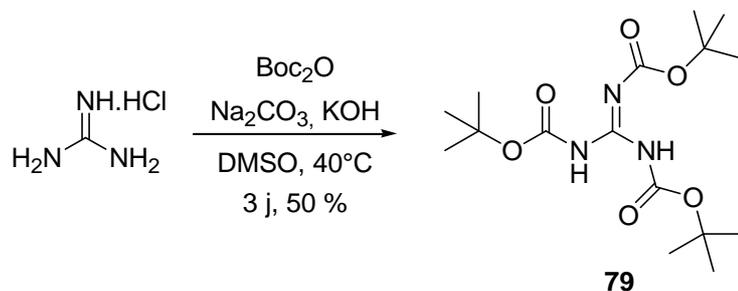


Schéma 94. Préparation de la guanidine triBoc **79**

La réaction de Mitsunobu, en présence de triphénylphosphine et de DEAD dans le THF a conduit au produit **80** avec un faible rendement de 20 %. Ce faible rendement est en partie expliqué par la récupération du produit de départ en grande quantité mais également par la difficulté de purification du composé couplé puisque le l'oxyde de triphénylphosphine l'accompagne en sortie de chromatographie. Nous avons tenté d'améliorer le rendement de cette réaction en augmentant les quantités de réactifs et le temps de réaction, sans succès (Schéma 95).

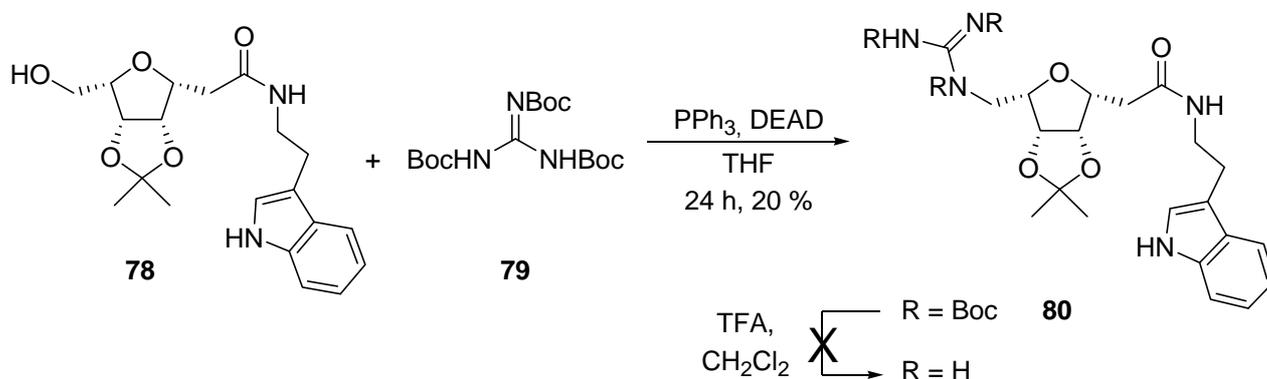


Schéma 95. Réaction de Mitsunobu entre l'alcool **78** et la guanidine triBoc **79**

La déprotection des groupements *tert*-butoxycarbonyl de la guanidine **80** ne nous a pas permis d'obtenir le produit déprotégé, compte tenu de la faible quantité de composé engagée dans cette déprotection.

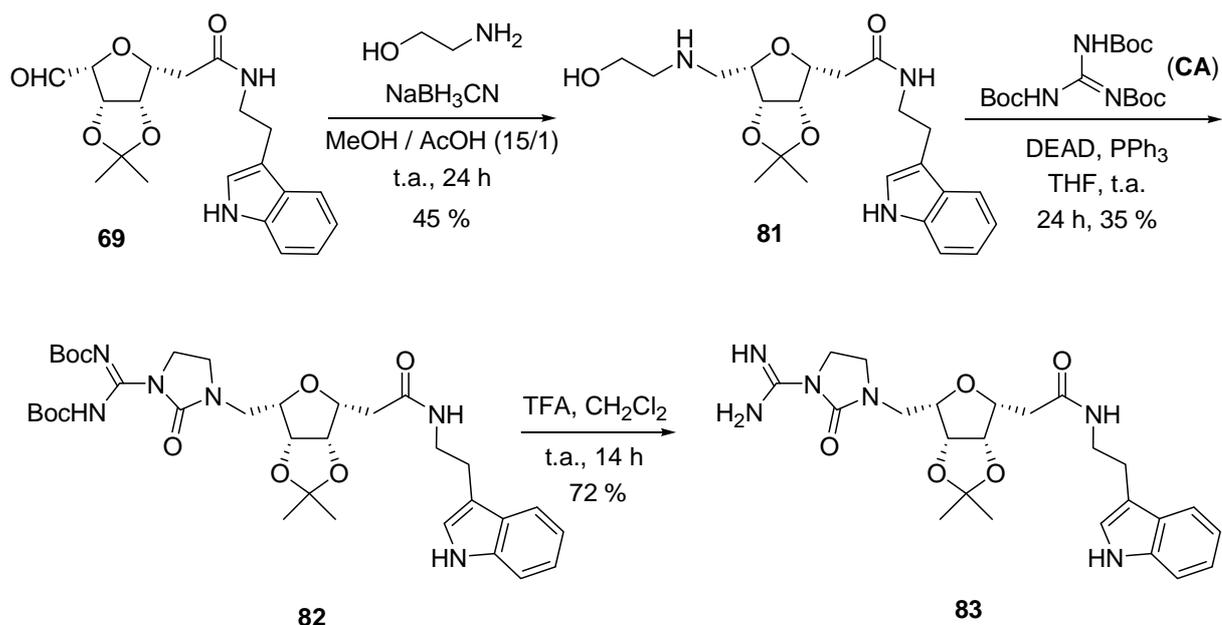
La difficulté d'introduction du motif guanidine peut s'expliquer certainement par la proximité de la fonction alcool par rapport à la plate forme saccharidique et la gêne stérique occasionnée par les motifs *tert*-butoxycarbonyl avec la plate-forme et notamment l'isopropylidène en position 4,5. L'accès à des systèmes présentant un bras espaceur entre

le sucre et la fonction alcool permettrait sans doute une meilleure réactivité avec la guanidine triBoc en réaction de Mitsunobu.

Cette hypothèse nous a amenés à la préparation par amination réductrice d'un motif alcool distant de la plate-forme saccharidique. La réaction d'aminoréduction de l'aldéhyde **69** sur le 2-aminoéthanol a conduit ainsi à l'alcool **81** avec un rendement de 45 %. La réaction de Mitsunobu est ensuite réalisée dans le THF en présence de DEAD, de PPh₃ entre l'alcool **81** et la guanidine triBoc **79**.

De façon surprenante, le composé **82** obtenu présente un hétérocyclique imidazolidinone provenant de l'attaque nucléophile de l'amine secondaire sur un groupement *tert*-butoxycarbonyl de la fonction guanidine comme le suggère le mécanisme ci-dessous. La structure du composé **82** a été déterminée par RMN et spectrométrie de masse. Les groupements protecteurs *tert*-butoxycarbonyl sont ensuite éliminés par action du TFA dans le CH₂Cl₂ et le composé **83** a été obtenu avec un rendement de 72 % après purification sur colonne de silice phase inverse (C18) (Schéma 96).

La réaction de Mitsunobu ayant démontré ses limites dans le cas de notre plate-forme, l'introduction de guanidine a été entreprise selon une autre méthode. La réaction d'amination réductrice a ainsi été utilisée par la suite afin d'introduire diverses guanidine et arginine sur la plate-forme saccharidique.



Mécanisme de cyclisation :

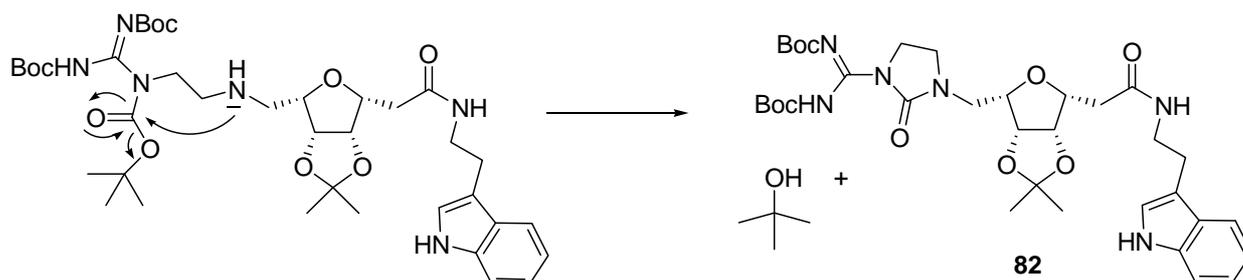


Schéma 96. Synthèse du composé 83 et mécanisme de la cyclisation

* **introduction d'une guanidine par réaction d'amination réductrice**

Les dérivés **75g** et **76g** portant un bras espaceur éthane diamine apparaissent comme des partenaires de choix pour l'introduction d'une fonction guanidine.

La fonction benzyloxycarbonyl de ces composés a ainsi été clivée en présence de palladium sur charbon catalytique, sous atmosphère d'hydrogène conduisant alors aux amines primaires libres **84** et **85** avec d'excellents rendements.

Les amines obtenues ont alors été directement introduites en réaction de guanidylation en présence de l'amidine électrophile *S*-méthylisothiouréediCbz **90**¹⁶³, de sel de mercure et de triéthylamine dans le DMF. De façon surprenante, la réaction a conduit aux composés **86**

et **87** bis-guanidylés sur l'amine primaire mais également sur l'amine secondaire. La structure de ces composés a été élucidée par étude RMN et spectrométrie de masse.

La déprotection des fonctions guanidines a été réalisée par réaction d'hydrogénation catalytique au palladium sur charbon dans le méthanol. Les rendements de la réaction ont été excellents et les composés **88** et **89** portant deux groupements guanidines ont été obtenus après purification par chromatographie par colonne de silice phase inverse (C18) (Schéma 97).

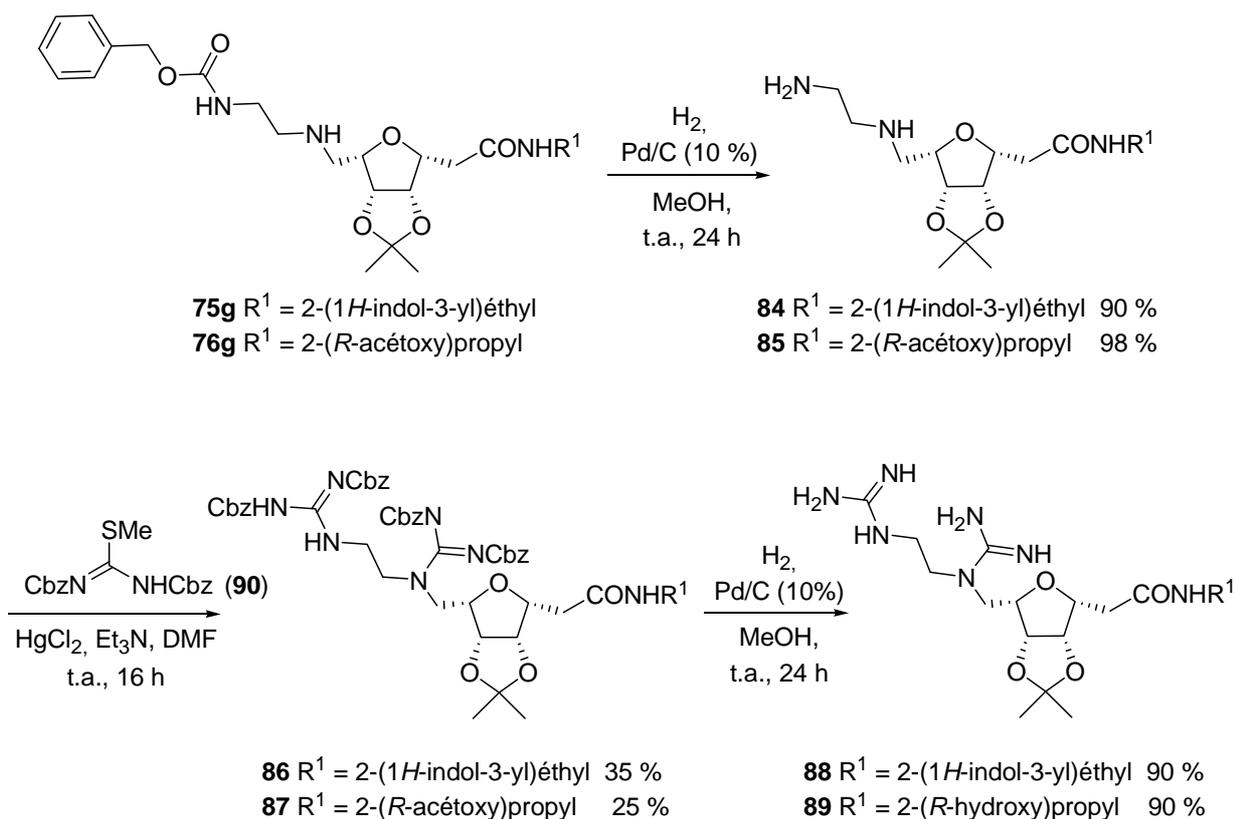


Schéma 97. Synthèse des dérivés bis-guanidylés

L'obtention de composés **86** et **87** nous a conduit à envisager l'introduction directe du groupement guanidine par amination réductrice afin d'éviter les doubles réactions de guanidylation. Pour cela la préparation préalable d'un bras aminé et guanidylé a été nécessaire.

La condensation de la *S*-méthylisothiouréediBoc sur l'éthanediamine monoprotégée en présence de sel de mercure et de triéthylamine a conduit au composé **91** avec un rendement de 72 %. Après déprotection du groupement benzyloxycarbonyl par hydrogénation, la 2-

aminoéthylguanidinediCbz **92** est utilisée en réaction d'amination réductrice sur les dérivés aldéhydes **69** et **70**. Cette réaction conduit aux dérivés **93** et **94** avec des rendements de 40 % pour chacun. Après déprotection des groupements *tert*-butyloxycarbonyl de la guanidine par le TFA dans le CH₂Cl₂, les composés **95** et **96**, fonctionnalisés par une seule guanidine distante de la plate-forme, ont été obtenus avec de bons rendements (Schéma 98).

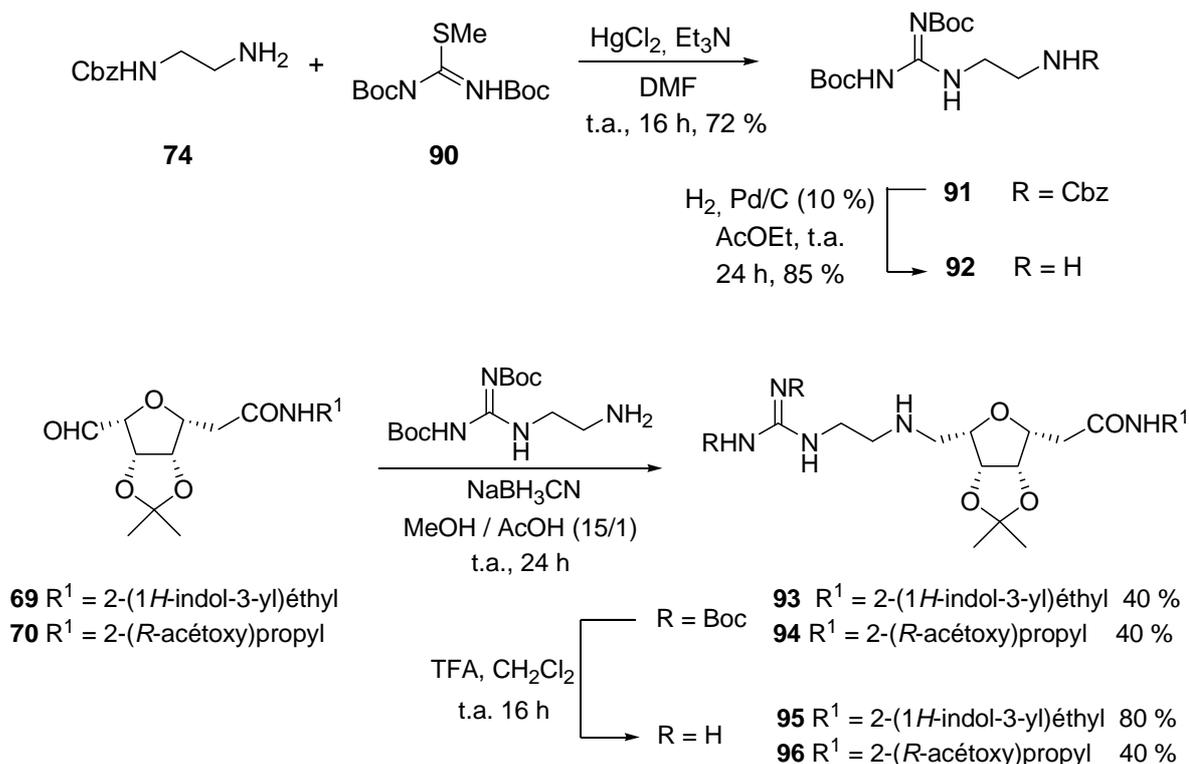


Schéma 98. Synthèse des dérivés mono-guanidylés

* introduction d'une arginine par réaction d'aminoréduction

L'ester méthylique de l'arginine non protégée au niveau de la guanidine a été introduit par amino-réduction sur un (1,3-dioxane)propanal par Li *et al.* en 2008.¹⁶⁴ Nous avons alors réalisé cette réaction sur les aldéhydes **69** et **70**.

La réaction a ainsi conduit aux composés **97** et **98** avec des rendements de 75 et 68 % respectivement. Ces composés ont ensuite été saponifiés dans un mélange THF/eau en présence d'hydroxyde de lithium pour conduire après purification sur colonne de silice en phase inverse (C18) aux composés **99** et **100** avec de très bons rendements (Schéma 99).

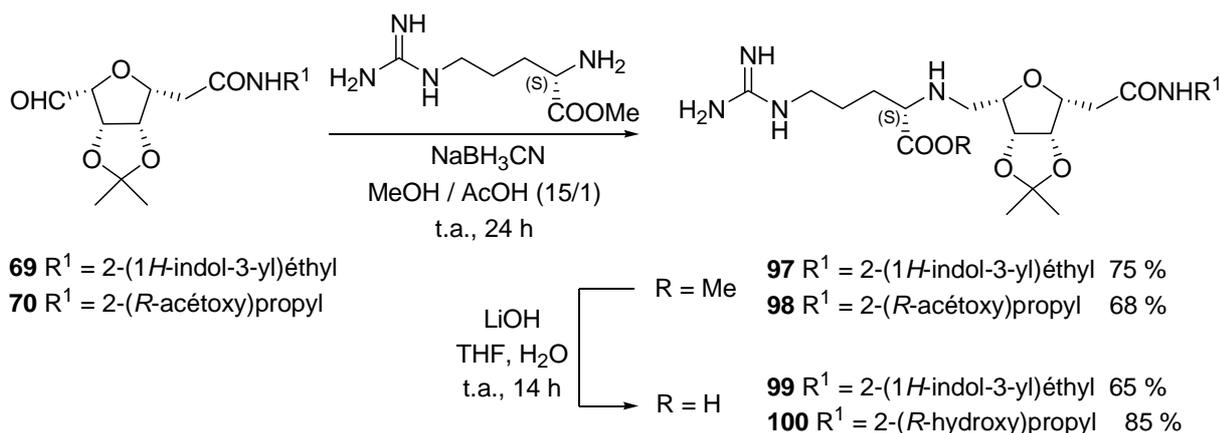


Schéma 99. Synthèse des dérivés de l'arginine

La série de peptidomimétiques synthétisés à partir de l'unité α -D-glucose est composée de nombreuses molécules obtenues avec des rendements relativement bons au regard de la longueur de la synthèse multi-étapes et des difficultés de purification pour les étapes ultimes. Ces molécules ont toutes été testées pour leur affinité avec le récepteur neuropiline-1 par un test ELISA.

Parallèlement à cette série, la synthèse d'une seconde série ayant pour unité centrale le D-heptonoglucose a été entreprise afin d'étudier l'effet de l'éloignement des groupements sur l'affinité avec le récepteur NRP-1.

IV.2- Synthèse de la série heptonogluco

Le choix du D-heptonoglucose en tant que scaffold pour la synthèse de la seconde série de peptidomimétique a été justifié par la similitude de ses fonctions chimiques avec le précédent scaffold, la rigidification différente du système et par la possibilité d'espacer les chaînes latérales des amino-acides qui seront greffés. L'effet de l'espacement des groupements fonctionnels et de la modification de la rigidité du système a ainsi été étudié sur l'affinité avec le récepteur biologique visé.

La synthèse de cette seconde série adopte ainsi la même stratégie de synthèse que celle décrite en série D-gulo, à savoir d'une part l'introduction de groupements susceptibles de mimer les chaînes latérales des amino-acides tryptophane ou thréonine par création de liaison amide et d'autre part l'introduction de divers mimes de la fonction guanidine de l'arginine.

La première étape de la synthèse multi-étapes consiste en la protection des diols de la D-heptonoglucono- γ -lactone par des isopropylidènes dans l'acétone en milieu acide. La réaction conduit à deux composés **101** et **102** isomères de position avec des rendements respectifs de 40 % et 35 %. Comme précédemment pour la première série, l'isopropylidène mime la chaîne latérale de la leucine tout en protégeant les diols de la plate-forme osidique (Schéma 100).

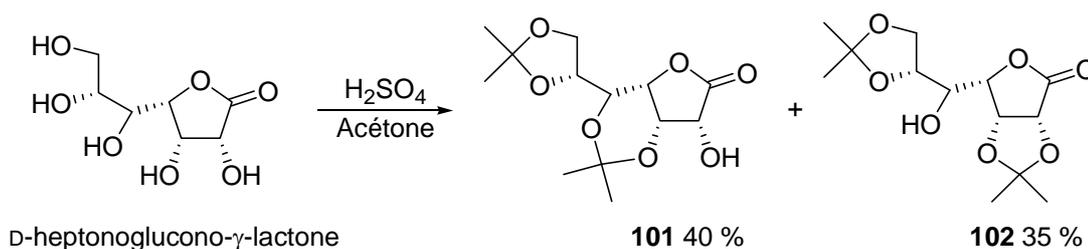


Schéma 100. Protection des diols de l'heptonogluconolactone

Dans un premier temps, les synthèses ont été entreprises sur le régioisomère **101**. L'alcool libre est bloqué par réaction avec l'iodure de méthyle dans l'acétonitrile en présence d'oxyde d'argent. Le composé totalement protégé **103** est obtenu avec un excellent rendement de 96 % (Schéma 101).

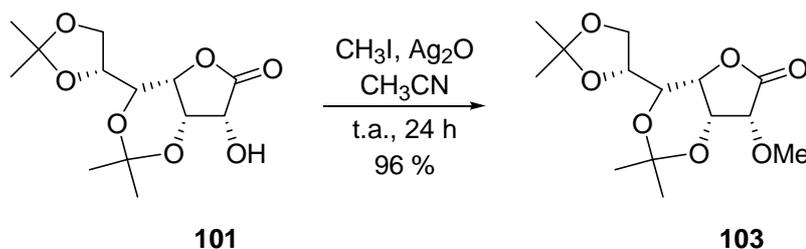
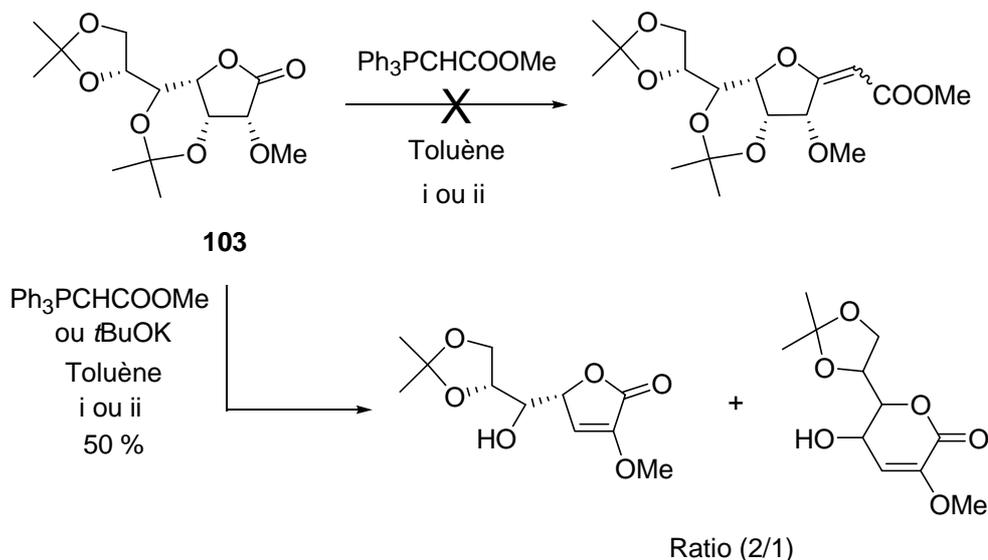


Schéma 101. Protection de l'alcool en position 2

La réaction de Wittig sur la lactone **103** a été effectuée en présence de méthoxycarbonylméthylène(triphénylphosphine)phosphorane dans le toluène soit par chauffage thermique, soit par activation micro-onde. Malheureusement, la réaction ne conduit pas aux *exo*-glycals attendus. Deux composés ont été isolés et correspondent aux produits d'élimination du proton en α de la lactone avec perte d'isopropylidène pour le premier composé et d'une recyclisation en forme pyranose pour le second composé.

La lactone **103** semble être instable lors d'un chauffage en milieu basique. En effet, le simple chauffage par micro-onde en présence de *t*BuOK a conduit aux mêmes composés que ceux issus des conditions de la réaction de Wittig. L'échec de la réaction de Wittig s'explique donc par le caractère basique du phosphorane provoquant une réaction d'élimination sur la lactone **103** (Schéma 102).



i) Ph₃PCHCOOMe ou *t*BuOK (2,5 éq.), toluène, 140°C sous pression 24 h.

ii) Ph₃PCHCOOMe ou *t*BuOK (1,1 éq.), toluène, 115°C, activation micro-ondes, 1 h.

Schéma 102. Réaction de Wittig sur la lactone **103**

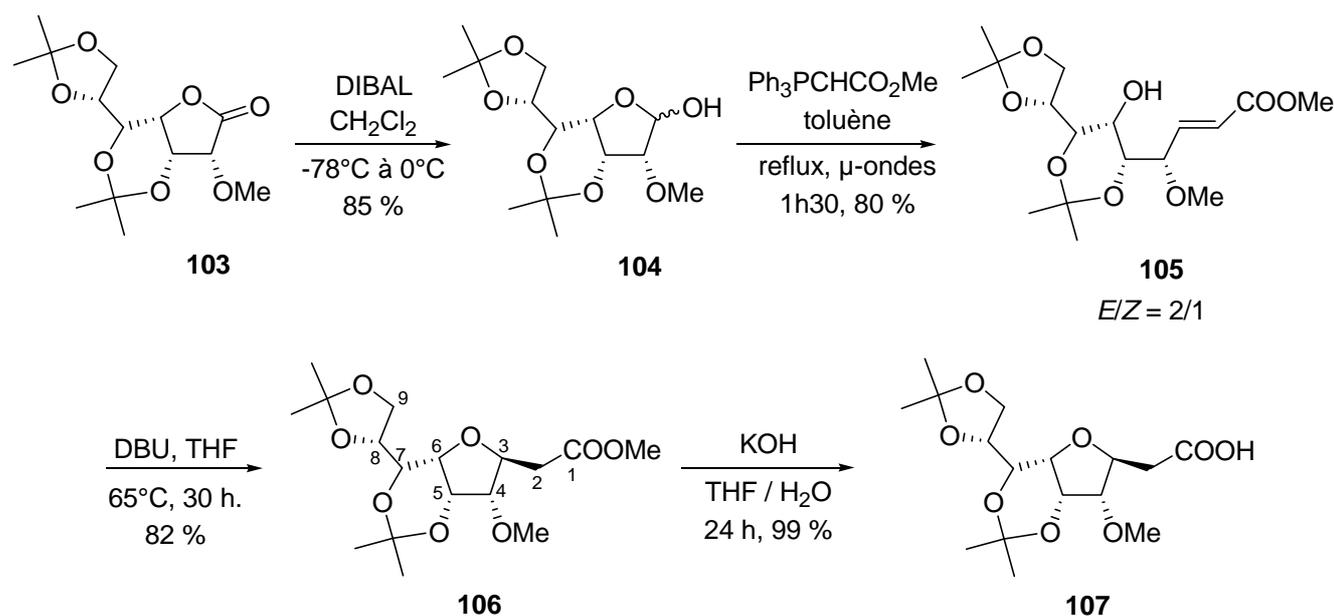
Ces problèmes de synthèse nous ont conduits à développer une autre voie d'accès à l'*exo*-glycal recherché. Nous avons ainsi réduit la lactone **103** en lactol par action du DIBAL dans le CH₂Cl₂ avec un très bon rendement de 85 %.

La réaction de Wittig sur le lactol **104** en présence du méthoxycarbonylméthylène(triphénylphosphine)phosphorane dans le toluène sous activation micro-onde a conduit à l'ester α,β insaturé **105** avec un rendement de 80 %. La réaction a conduit à un mélange d'isomère non séparable en chromatographie avec un ratio *E/Z* de 2/1.

La fermeture du cycle furanique a été effectuée par attaque nucléophile 1,4 de l'alcoolate sur la double liaison de type Mickaël de l'alcène. L'alcoolate a été préparé par ajout de DBU dans le THF à 65°C. La réaction a conduit au produit cyclique de configuration β avec un très bon rendement de 82 %. En effet, la face α étant stériquement encombrée par

les isopropylidènes, le composé de configuration β correspond à l'isomère le plus stable d'un point de vue thermodynamique. La configuration β du C-glycoside a été confirmée par la constante de couplage J_{3-4} de 9,0 Hz qui correspond à une disposition de type transoïde de ces deux protons.

Le C-glycoside **106** obtenu est ensuite saponifié en milieu basique aqueux (KOH, THF, H₂O) pour conduire à l'acide carboxylique **107** avec un rendement quantitatif (Schéma 103).



L'introduction des groupes fonctionnels (tryptamine et aminopropan-2-ol) a été effectuée par formation d'une liaison amide avec l'acide carboxylique **63** en présence de carbonyldimidazole dans le THF avec de très bons rendements de couplage pour **108** et **109** de 74 et 82 %.

La fonction hydroxyle du dérivé de l'hydroxypropanol **109** a été protégée par une fonction acétate. Cette réaction s'effectue dans la pyridine en présence d'anhydride acétique. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le composé **110** est alors obtenu avec un rendement de 90 % (Schéma 104).

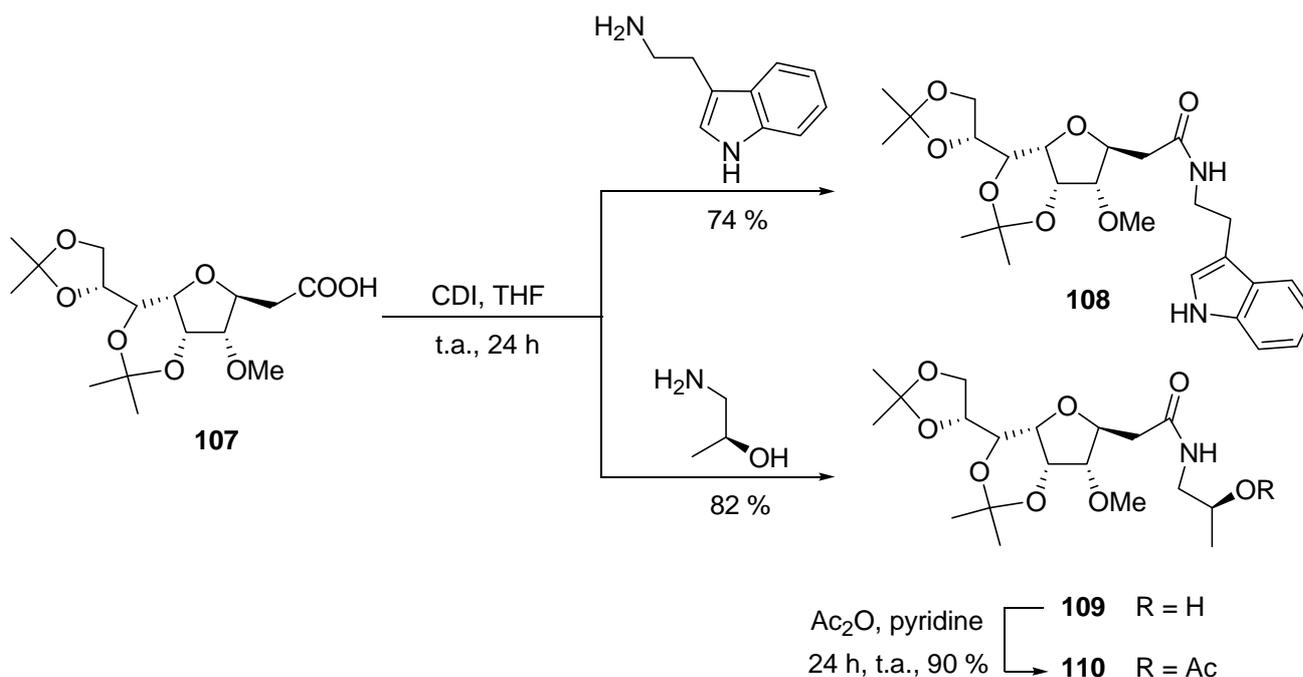
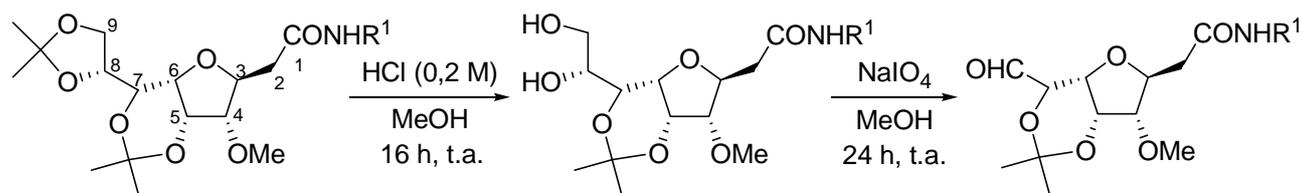


Schéma 104. Synthèse des amides en série heptonogluco

Les essais d'introduction de groupes azotés en tant que mimes de guanidine ont été effectués par réaction d'amination réductrice. La préparation préalable de la fonction aldéhyde sur la plate-forme osidique a donc été nécessaire à cette réaction. La stratégie de synthèse pour obtenir la fonction aldéhyde est identique à celle mise en œuvre en série D-gulo, à savoir une déprotection sélective de l'isopropylidène 8,9 puis une réaction de coupure oxydante de type Malaprade.

La réaction de déprotection sélective de l'isopropylidène 8,9 a été effectuée en milieu acide (HCl 0,2 M, méthanol) sous agitation à température ambiante durant 16 heures. Les conditions expérimentales sont moins acides qu'en série *gulo* car des conditions acides plus dures conduisent à une déprotection complète des deux isopropylidènes du scaffold. L'isopropylidène 5,7 (cycle à 6) est moins stable dans ces conditions acides que l'isopropylidène 4,5 (cycle à 5) de la plate-forme *gulo*. L'optimisation de ces conditions acides a tout de même permis d'obtenir les diols **111** et **112** avec de très bons rendements de 84 % et 62 %.

Les diols obtenus ont alors été utilisés en réaction de coupure oxydante dans le méthanol en présence de NaIO₄ pour conduire aux aldéhydes correspondants avec des rendements moyens de 60 % et 40 % (Schéma 105).



108 R¹ = 2-(1*H*-indol-3-yl)éthyl **111** R¹ = 2-(1*H*-indol-3-yl)éthyl 84 % **113** R¹ = 2-(1*H*-indol-3-yl)éthyl 60 %
110 R¹ = 2-(*R*-acétoxy)propyl **112** R¹ = 2-(*R*-acétoxy)propyl 62 % **114** R¹ = 2-(*R*-acétoxy)propyl 40 %

Schéma 105. Synthèse des aldéhydes en série heptonogluco

La réaction d'amination réductrice sur l'aldéhyde **113** avec la benzylamine conduit au produit couplé **114** avec un rendement de 50 %. L'amination réductrice avec le benzyl-*N*-(2-aminoéthyl)carbamate n'a pas conduit au composé attendu, seul l'alcool issu de la réduction de l'aldéhyde est formé. La difficulté de mettre en œuvre l'amination réductrice de l'aldéhyde **113** a été confirmée par plusieurs tentatives après augmentation des équivalents d'amine et léger chauffage (40°C) (Schéma 106).

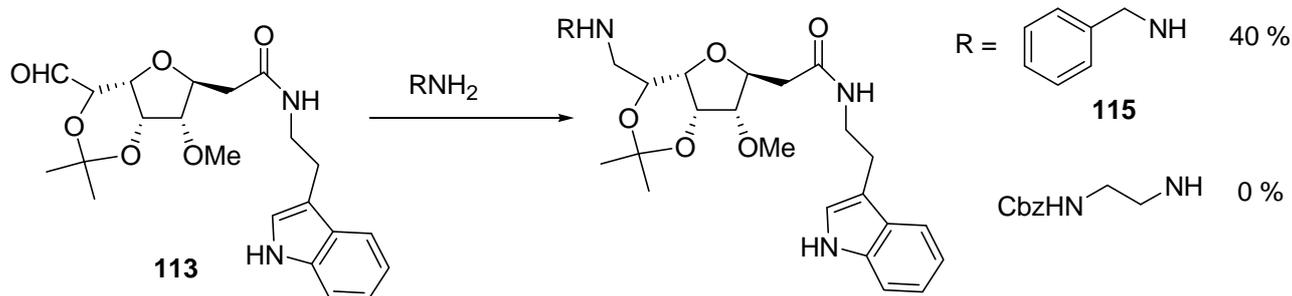


Schéma 106. Réaction d'amination réductrice en série heptonogluco

Les difficultés rencontrées pour développer des composés peptidomimétiques sur cette plate-forme, à savoir un nombre considérable d'étapes pour la formation des *C*-glycosides de configuration β (au lieu de α) et une très faible réactivité de l'aldéhyde intermédiaire nous ont conduit à ne pas poursuivre ces travaux.

V- Evaluation de l'affinité des composés synthétisés avec le récepteur Neuropiline-1

Les propriétés biologiques des composés synthétisés ont été évaluées par mesure de leur affinité *in vitro* sur le récepteur neuropiline-1. Ce test biologique a été effectué selon la méthode ELISA.

V.1- Le test ELISA relatif à NRP-1

Le test ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) est une technique utilisée en biologie reposant sur l'affinité de 2 espèces (antigène-anticorps, ligand-récepteur) et permettant une visualisation du résultat par lecture optique. Ce test peut servir notamment à détecter la présence d'un antigène dans un échantillon (ELISA en sandwich), déterminer la concentration en anticorps d'un sérum (ELISA indirect) ou d'évaluer l'affinité d'un ligand (ou anticorps) pour son récepteur (ou antigène) (ELISA par compétition).

Cette technique a été utilisée afin d'évaluer le potentiel d'affinité des peptidomimétiques pour le récepteur NRP-1 par rapport au VEGF₁₆₅ et à l'heptapeptide ATWLPPR, utilisé par l'équipe de photobiologie du CAV-CRAN, UMR 7039-CNRS (Dr. Muriel Barberi-Heyob) pour son affinité avec NRP-1 (CI₅₀ = 19 µM).

Les tests sont effectués par triplicats (3 puits identiques) dans des plaques 96 puits. La première étape de l'expérience consiste à coater le récepteur NRP-1 au fond des micropuits. Pour cela, une solution diluée de récepteur NRP-1 dans le PBS est déposée dans chaque puits. Après une nuit à température ambiante et plusieurs lavages, un mélange de composés à tester et de VEGF biotinylé de concentration précise est introduit dans les puits. Une compétition s'effectue entre ces 2 espèces pour se lier avec le récepteur NRP-1. Après 2 heures de compétitions, et plusieurs lavages, la biotine du VEGF biotinylé est révélée par ajout de streptavidine-HRP (20 min) puis d'une solution d'un mélange d'eau oxygénée et de TMB (30 min). La réaction de coloration est stoppée par ajout d'une solution diluée d'acide sulfurique et le résultat est obtenu par lecture optique à 450 nm et 540 nm (Schéma 107).^{138, 165}

Une réponse lumineuse élevée révèle une quantité importante de VEGF biotinylé lié à NRP-1 impliquant alors que le composé testé est peu afin au récepteur NRP-1.

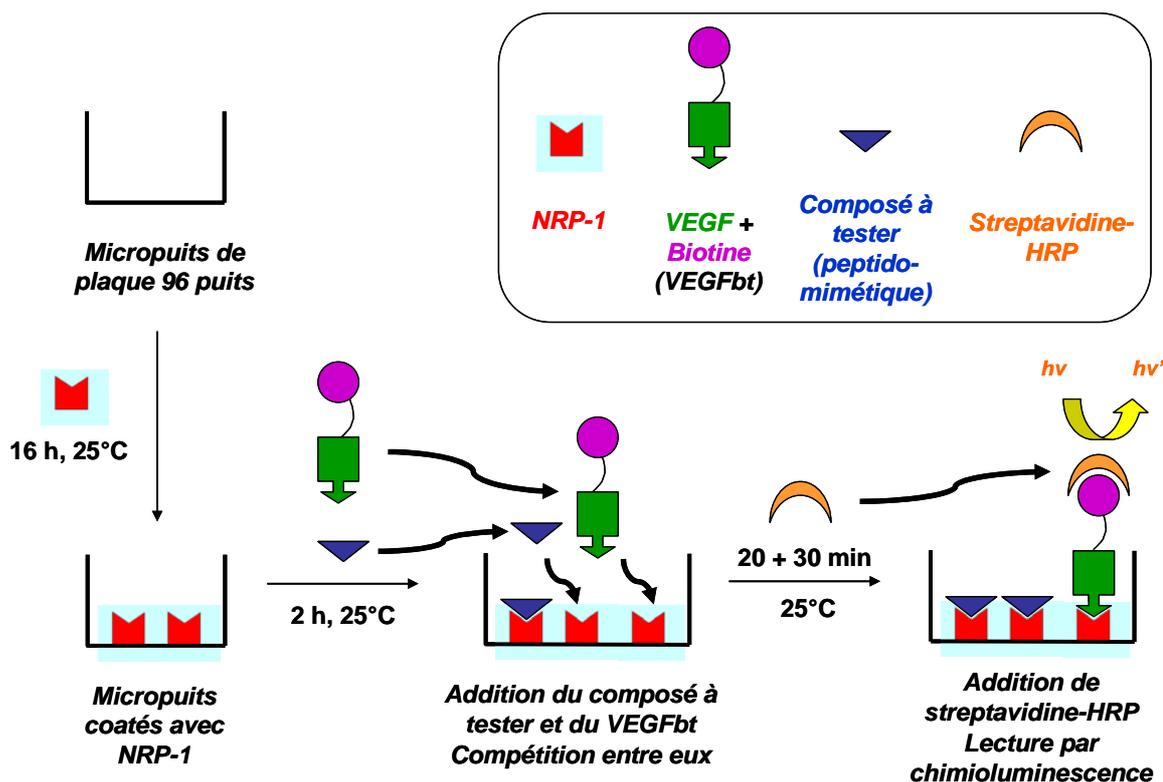


Schéma 107. Protocole du test ELISA

V.2- Résultats et Discussions

Les essais ont été effectués dans un premier temps pour une concentration de 100 μM en composé à tester. La mesure de l' IC_{50} a ensuite été entreprise pour les molécules présentant une affinité intéressante à 100 μM . Les résultats correspondent au pourcentage de VEGF biotinylé (VEGFbt) restant lié au récepteur NRP-1. Pour une présentation plus claire, nous avons distingué les séries portant le groupe 2-(1*H*-indol-3-éthyl), le groupe 2-(*R*-acétoxy)propyl, le groupe 2-(*R*-hydroxy)propyl.

Composé	% VEGFbt lié à NRP-1 à 100 µM de composé	Composé	% VEGFbt lié à NRP-1 à 100 µM de composé
VEGF ₁₆₅	3	76b	72
ATWLPPR	8	76c	70
75a	92	76d	65
75b	83	76e	63
75c	89	76g	78
75d	82	94	57
75e	75	98	84
75f	70	85	59
75g	70	87	70
93	56	96	76
97	72		
84	65	77a	64
86	65	77b	58
88	35	77c	64
82	81	77d	59
83	66	77e	59
95	70	89	65
99	60	100	54
115	51		

Tableau 19. Résultats de l'affinité des composés synthétisés pour le récepteur NRP-1 (% de VEGF biotinylé restant lié au récepteur NRP-1 après compétition avec une solution de concentration de 100 µM de composés synthétisés)

Tous les composés testés à une concentration de 100 µM présentent une affinité modeste pour le récepteur NRP-1 en comparaison de l'heptapeptide de référence ATWLPPR (92 % de VEGFbt déplacé à 100 µM).

Dans la série portant un groupement indole l'usage de dérivés hétéroaromatiques azotés (composés **75a-f**) semble être désavantageux pour l'affinité par rapport aux dérivés guanidine libre (composés **83**, **88**, **95**). De plus, il semble important que le groupement

guanidine soit situé sur un bras flexible comme pour les dérivés acycliques **93** et **95**. En effet, on observe une légère perte d'activité lorsque le groupement guanidine est inclus dans un cycle tel que les composés **82** et **83**. Une augmentation significative de l'affinité est par ailleurs observée pour les composés fonctionnalisés par deux groupements guanidine (composés **86** et **88**). Ces résultats confirment globalement qu'un groupement guanidine est la première des conditions nécessaires à une activité significative et que les mimes de ce groupement (pyrine, pyrimidine, benzimidazole...) bien que souvent utilisés pour mimer l'arginine de la séquence RGD, n'ont pas d'utilité dans ce cas précis (Figure 47).

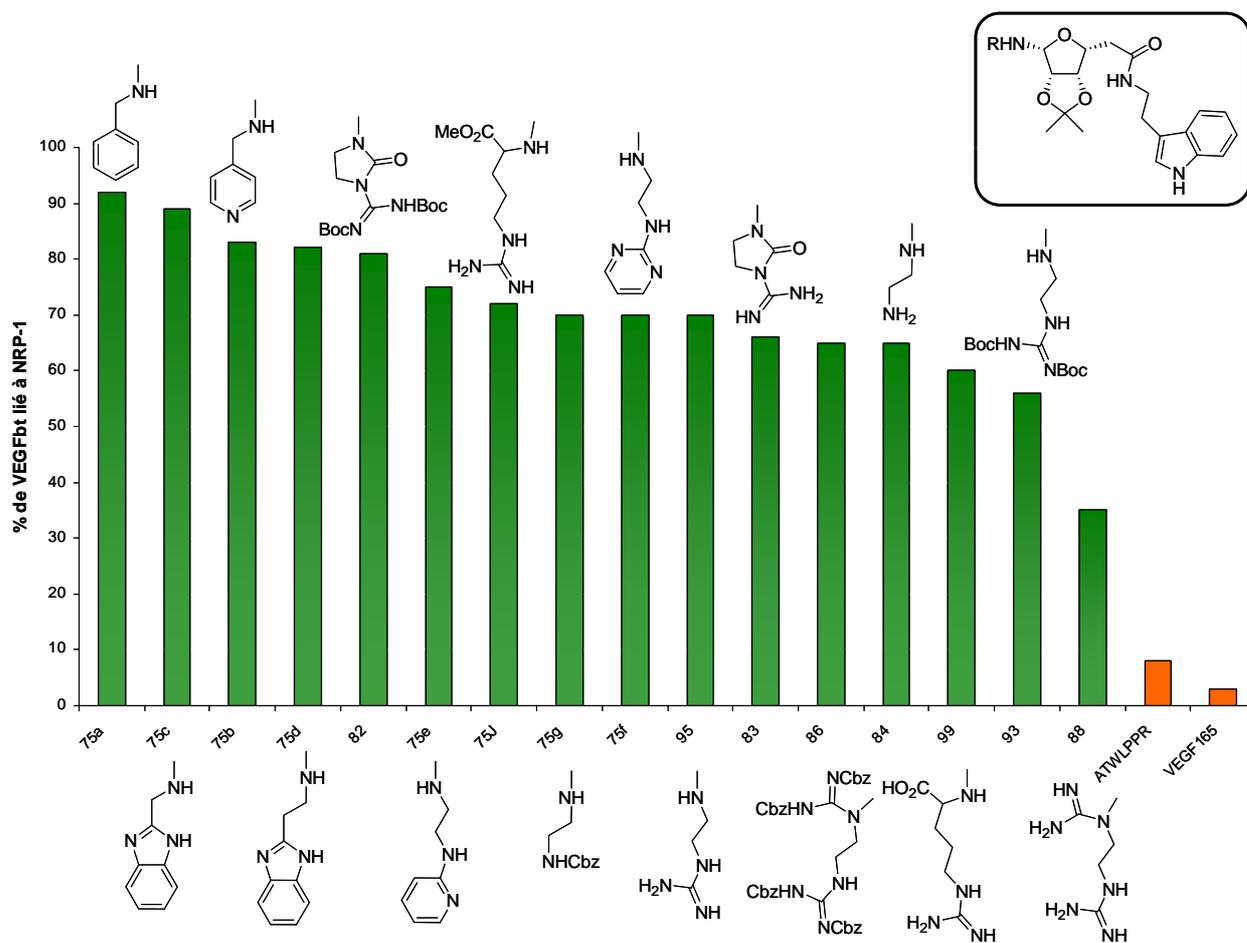


Figure 47. Classement de l'affinité des fonctions mimant l'arginine pour la série indole (selon le % de VEGFbt restant lié à NRP-1 pour 100 μ M de composé)

Le composé **88**, portant deux groupements guanidine déprotégés, possède le plus d'affinité avec le récepteur Neuropiline-1 et déplace 65 % du VEGF biotinylé lors du test

ELISA. Sa concentration inhibitrice à 50 % (CI₅₀) a été alors déterminée et atteint la valeur significative de 92 µM (Figure 48).

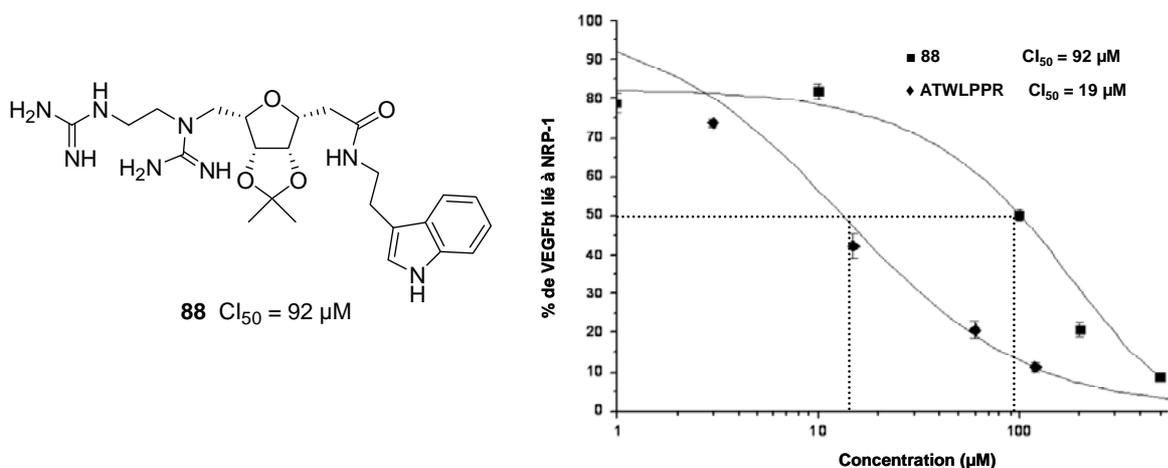


Figure 48. Mesure de la CI₅₀ du composé 88

Cette valeur d'IC₅₀ est également à comparée avec les concentrations en VEGF circulant qui sont de 0,5 à 0,7 pM. La valeur de K_d du VEGF avec NRP-1 étant de 180 pM, la concentration en VEGF circulant est assez basse pour ne pas gêner la reconnaissance avec le peptidomimétique.

Concernant la série comportant le motif *isopropanol* en tant que mime de la chaîne latérale de la thréonine, tous les composés protégés ou non par l'acétate au niveau de l'hydroxyle ont été testés et sont présentés séparément. On observe ainsi un léger gain d'affinité de la série hydroxylé (composés **77b-e**) par rapport aux analogues acétylés (composés **76b-e**), suggérant ainsi que le motif hydroxyle ne semble pas jouer un rôle essentiel à la reconnaissance avec le récepteur Neuropiline-1. Nous observons également que la distinction d'affinité entre les dérivés de guanidine hétéroaromatique et les dérivés de guanidine libre est bien moins marquée que pour la précédente série avec le groupement indole (Figure 49).

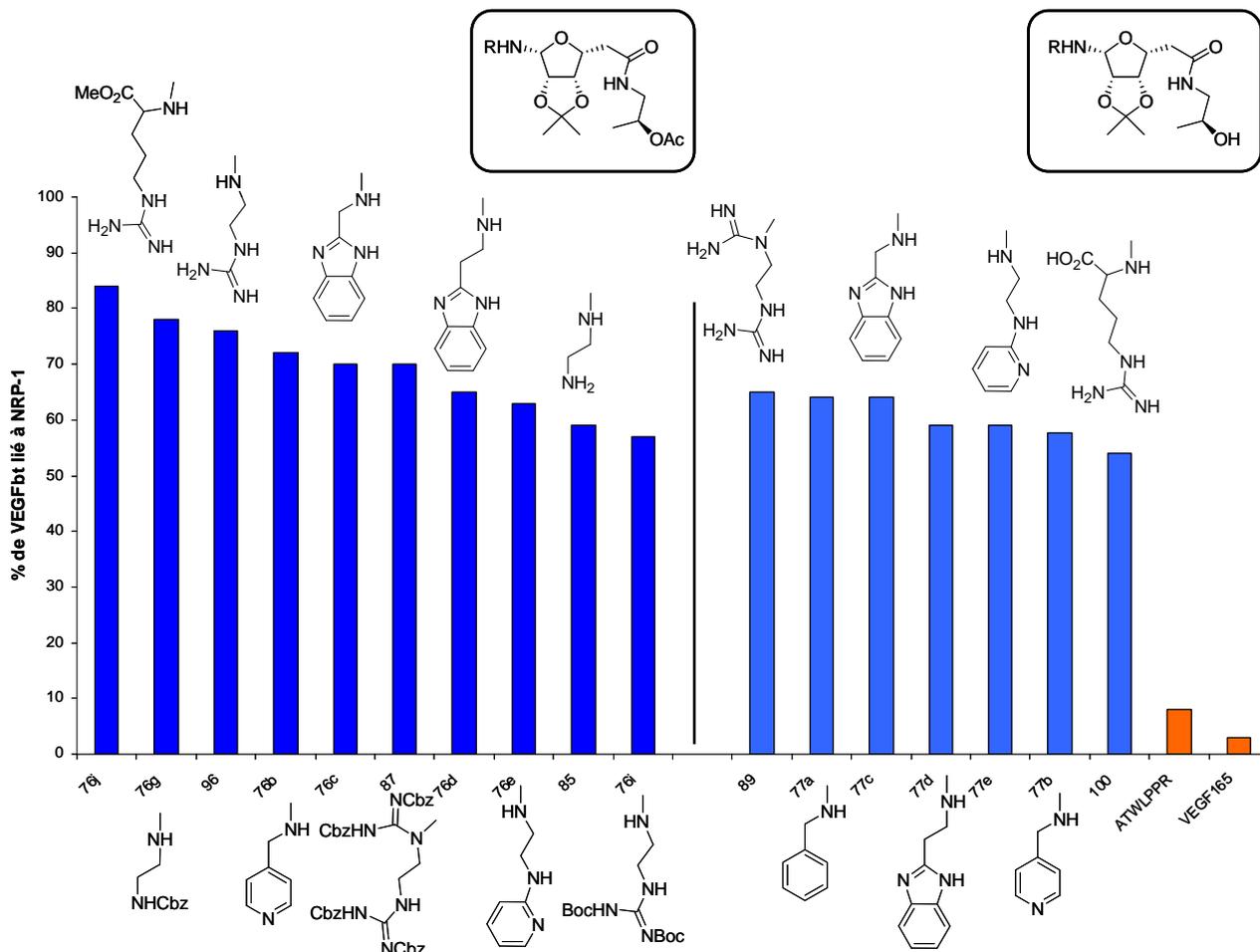


Figure 49. Classement de l'affinité des fonctions mimant l'arginine pour la série 2-acétoxy/2-hydro-propyl (selon le % de VEGFbt restant lié à NRP-1 pour 100 μ M de composé)

L'importance de la fonction carboxyle C-terminal nécessaire à la reconnaissance avec le récepteur NRP-1 a été vérifiée. Les résultats assez modestes des composés (**99** et **100**) portant une arginine sont assez surprenants et laissent suggérer que bien d'autres facteurs entrent en jeu dans la reconnaissance avec Neuropiline-1.

VI- Conclusion

Cette étude correspond aux premiers travaux décrits de ligands non peptidiques du récepteur Neuropiline-1. Plusieurs séries de peptidomimétiques de l'heptapeptide ATWLPPR ont été ainsi synthétisées à partir d'un système osidique bicyclique (2,3-4,6-di-*O*-isopropylidène-D-gulono- γ -lactone) utilisé en tant que plate-forme rigide et chirale pour le greffage de chaînes latérales d'acides aminés. Les composés synthétisés montrent une activité relativement modeste pour le récepteur NRP-1. Ces résultats nous laissent penser que le système bicyclique de la 2,3-4,6-di-*O*-isopropylidène-D-gulonolactone utilisé en tant que scaffold, ne permet pas de disposer correctement dans l'espace les résidus cruciaux à la reconnaissance de NRP-1. Parmi ces nouvelles molécules, le composé **88**, fonctionnalisé par un indole en tant que mime de tryptophane et d'un bras portant deux groupements guanidine en tant que mime de l'arginine, présente la meilleure affinité pour le récepteur NRP-1 ($CI_{50} = 92 \mu M$). Bien que possédant une affinité insuffisante au regard de celle du peptide modèle, le composé **88** constitue un point de départ tout à fait intéressant pour une étude visant à améliorer son affinité. Par ailleurs une étude de stabilité *in vivo* serait tout à fait intéressante à entrevoir.

Conclusion générale

A l'origine de ce travail, la réaction de Wittig sur les lactones fournissait des composés *exo*-glycals dihalogénés symétriques ou des *exo*-glycals monosubstitués. Le développement d'une méthode de fonctionnalisation d'*exo*-glycals, par le biais de réaction de couplage pallado-catalysé a permis de préparer avec succès des composés présentant une large diversité moléculaire. Ainsi, après la mise au point des conditions opératoires pour l'obtention de composés monosubstitués et stéréochimiquement purs à partir d'un *exo*-glycal dibromé, un second couplage a conduit à la synthèse de *C*-glycosylidènes disubstitués par des groupements aryles, hétéroaryles et alcényles. De même, après bromation de la double liaison du méthoxycarbonyl*exo*-glycal, la substitution du brome par couplage pallado-catalysé a mené à l'obtention de dérivés *C*-glycosylidènes disubstitués par une fonction ester et par un groupement aryl ou alkényl.

Les *exo*-glycals obtenus ont été réduits par réaction d'hydrogénation catalytique. Les composés issus de la monosubstitution ont conduit après hydrogénation à des *C*-glycosides stéréochimiquement purs. L'hydrogénation des *exo*-glycals disubstitués n'a pas abouti à la synthèse de *C*-glycosides en raison d'un fort encombrement stérique autour de la double liaison et de la conjugaison de celle-ci. Cependant, la mise sous pression d'hydrogène des méthoxycarbonyl *exo*-glycals substitués a conduit aux *C*-glycosides correspondants de façon stéréosélective.

L'utilisation de cette méthode nouvellement acquise a permis la préparation de molécules à activité pharmacologique potentielle, analogues de la phenstatine, connue pour son inhibition de la polymérisation de la tubuline. Ces analogues ont dans un premier temps été préparés par introduction de groupements aromatiques sur l'*exo*-glycal dibromé. Une seconde série d'analogues plus simples de la phenstatine a ensuite été synthétisée à partir d'un motif di(hydroxyméthyl)éthylène afin d'élaborer une série moins encombrée que celle comportant le motif osidique. L'inhibition de la polymérisation de la tubuline ainsi que l'inhibition de la prolifération cellulaire (sur 60 lignées cancéreuses différentes) ont été évaluées pour ces deux séries de composés. Les composés testés n'ont révélé aucune activité sur l'inhibition de la polymérisation de la tubuline. Néanmoins, ceux-ci semble agir sur certaines lignées de cellules cancéreuses selon un mécanisme différent puisque parmi les molécules testées, le composé **32** possède une GI₅₀ moyenne de l'ordre de 5 μM sur les 60 lignées cancéreuses testées. Une rapide étude de modélisation moléculaire a été effectuée afin de comprendre l'absence d'activité sur la polymérisation de la tubuline. Cette

étude montre que toute modification de la structure phenstatin est délétère pour l'activité biologique bien que des dérivés actifs ayant un motif méthylène même disubstitués soient connus. La liaison du sucre avec des groupes hydroxyles dans une poche sans doute hydrophobe de la tubuline pourrait être défavorisée.

Un C-glycoside, en série *gulo*, présentant une fonction méthoxycarbonylméthyl a été utilisé comme plate-forme centrale pour la construction de dérivés peptidomimétiques en tant que ligands potentiels du récepteur NRP-1 impliqué dans le processus de l'angiogenèse tumorale. La fonctionnalisation du C-glycoside par des chaînes latérales d'acides aminés préalablement sélectionnés a permis l'obtention de mimes de l'heptapeptide ATWLPPR utilisé comme ligand de référence. Cette même stratégie a été appliquée pour un C-glycoside en série *heptonogluco* afin d'obtenir une série possédant une plate-forme ayant une rigidité et un espacement des groupements fonctionnels différents que la plate-forme *gulo*. Cependant des difficultés de synthèse nous ont conduits à abandonner la préparation de cette série. Les composés synthétisés ont montré une affinité modeste avec le récepteur NRP-1. Néanmoins, le composé **88**, le plus afin avec le récepteur possède une CI_{50} de 92 μ M. Ce travail nous a donc permis d'explorer le récepteur NRP-1 de façon moléculaire, d'initier une étude structure-activité et de concevoir un premier ligand non peptidique de NRP-1 qui pourra servir de point de départ à une étude visant à améliorer son affinité avec le récepteur neuropiline-1.

Partie expérimentale

Sommaire Partie Expérimentale

Partie expérimentale	- 177 -
I- Indications Générales	- 180 -
II- Synthesis of new <i>exo</i>-glycals and <i>C</i>-glycosides	- 182 -
II.1- Synthesis of <i>exo</i> -glycals by Wittig reaction	- 182 -
II.2- Synthesis of substituted compounds from dibromo <i>exo</i> -glycal	- 186 -
II.2- Synthesis of substituted compounds from méthoxycarbonyl <i>exo</i> -glycal	- 200 -
II.3- Synthesis of <i>C</i> -glycosides	- 206 -
III- Synthesis of phenstatin analogs	- 212 -
III.1- Synthesis of 3-hydroxy-4-méthoxyphénylboronic acid	- 212 -
III.2- General procedures	- 215 -
III.3- Characterisation of <i>exo</i> -glycals compounds	- 216 -
III.4- Characterisation of di(hydroxyméthyl)ethylene compounds	- 232 -
IV- Synthesis of sugar based peptidomimetics	- 243 -
IV.1- Synthesis of compounds in <i>gulo</i> series	- 243 -
IV.1.1. Preparation of the bicyclic scaffold	- 243 -
IV.1.2- Synthesis of amine partners	- 250 -
IV.1.3- General procedures for arginine mimetics introduction.....	- 254 -
IV.1.4- Compounds characterisation	- 255 -
IV.2- Synthesis of compounds in heptonogluco series.....	- 285 -
V- Biologicals testings	- 297 -
V.1- Inhibition of Tubulin Assembly	- 297 -
V.2- Antiproliferative cancer cells test by the NCI	- 297 -
V.3- ELISA test with NRP-1	- 298 -

I- Indications Générales

Les solvants utilisés ont été préalablement distillés : le tétrahydrofurane sur fil de sodium et benzophénone, le dichlorométhane sur P_2O_5 , le méthanol et l'éthanol sur magnésium, le toluène sur sodium et benzophénone et le diméthoxyéthane sur sodium et benzophénone.

Les points de fusion (Pf) ont été mesurés en tube capillaire à l'aide d'un appareil Tottoli, et sont exprimés en degrés Celsius ($^{\circ}C$).

Les pouvoirs rotatoires ($[\alpha]_D^{25}$) ont été déterminés grâce à un polarimètre Perkin-Elmer 141 avec une cuve de 10 cm en utilisant la raie D du sodium à $25^{\circ}C$.

Les spectres infra-rouges (IR) ont été obtenus à partir d'un appareil Perkin-Elmer Spectrum 1000, soit en film sur pastille de NaCl, soit en pastille de KBr. Les maxima d'absorption sont donnés en cm^{-1} .

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été effectués sur un appareil Bruker AC250 à 250 MHz pour le proton (1H) et à 62.9 MHz pour le carbone (^{13}C). Certains spectres ont été enregistrés sur un appareil Bruker DRX400 à 400 MHz pour le proton 1H et à 100.6 MHz pour le carbone ^{13}C . Les déplacements chimiques sont donnés en ppm. En fonction des besoins et de la stabilité des produits, les spectres ont été réalisés dans les solvants deutérés suivant : $CDCl_3$, D_2O , CD_3OD , et $(CD_3)_2SO$. Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) et les constantes de couplage sont données en Hertz (Hz). La multiplicité des signaux est notée avec les désignations : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), app (signal apparent). L'attribution des protons et carbones de certains composés a été déterminée par des spectres bidimensionnels (COSY, HMQC, HMBC).

Les spectres de masse (MS) sont enregistrés sur un appareil Trio-1000 Thermo Quest fonctionnant par la technique d'ionisation par électrospray, en mode positif (+) ou négatif (-). Les spectres haute résolution notés ESI-HRMS sont enregistrés sur un appareil QTOF Micro Waters.

Les chromatographies sur couche mince sont réalisées sur des plaques de silice Kieselgel 60 F254 Merck. Les plaques sont révélées sous lumière U.V. et par pulvérisation d'une solution adaptée aux composés observés qui peut être :

- une solution d'acide sulfurique dans le méthanol (pour les sucres en général)

- une solution d'acide phosphomolybdique (pour ce qui n'est pas glycosidique et les dérivés de l'indole)
- une solution du réactif de Sakaguchi (α -Naphthol et hypobromite) (pour les dérivés de la guanidine)

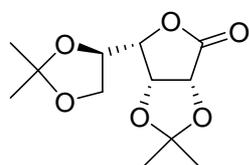
Les chromatographies sur colonne de silice ont été réalisées sur du gel de silice SI 60 (63-200 μM) Merck pour les colonnes ouvertes et 60H (5-40 μM) pour les colonnes HPLC préparatives. Les colonnes HPLC utilisées sont des colonnes de diamètre 20 comprimées à 8 bars et 50 mm comprimées à 80 bars. Certaines séparations ont été faites par chromatographie flash pilotée par le logiciel Gilson 712 HPLC avec de la silice 60 (40-63 μM).

Les irradiations en micro-onde ont été effectuées sur l'appareil CEM Discover dont la température est contrôlée par une sonde infra-rouge externe

II- Synthesis of new *exo*-glycals and C-glycosides

Compound 1 : 2.3 :5.6-Di-*O*-isopropylidene-D-gulono-1.4-lactone

To a suspension of D-gulono- γ -lactone (15.50 g, 87 mmol) in dry acetone (450 mL), concentrated sulphuric acid (10 mL) was added dropwise at 0°C. After stirring 4 h at room temperature, Na₂CO₃ was added until pH = 7. The mixture was filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallisation in CH₂Cl₂/Hexane



Yield 75 % as a white solid

C₁₂H₁₈O₆

Mol. Wt.: 258.27 g/mol

R_f = 0.51 (Hexane/EtOAc 1/1)

[α]_D = -68° (c = 0.50, CHCl₃)

mp = 145-147 °C

IR (NaCl) ν 2986, 2939 (C-H), 1776 (C=O) cm⁻¹

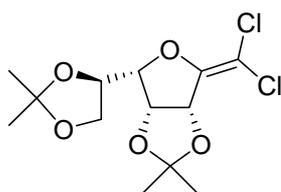
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.39 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.41 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.48 (s, 6H, C(CH₃)₂), 3.85 (m, 1H, H-6), 4.24 (m, 1H, H-6'), 4.45 (m, 2H, H-4, H-5), 4.75 (dd, 1H, H-3, J = 5.5 Hz, J = 3.5 Hz), 4.85 (d, 1H, H-2, J = 5.5 Hz)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 25.3 (C(CH₃)₂), 25.8 (C(CH₃)₂), 26.7 (C(CH₃)₂), 26.7 (C(CH₃)₂), 65.2 (C-6), 75.3, 75, 9, 76.1, 81.0 (C-2, C-3, C-4, C-5), 110.4 (C(CH₃)₂), 114.6 (C(CH₃)₂), 173.15 (CO)

II.1- Synthesis of *exo*-glycals by Wittig reaction

Compound 2 : 2.5-anhydro-1.1-dichloro-1-deoxy-3.4:6.7-di-*O*-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared according to the previously described procedure ⁴



Yield 83 % as a white solid

$C_{13}H_{18}Cl_2O_5$

Mol. Wt.: 325.19 g/mol

$R_f = 0.57$ (Hexane/EtOAc 1/1)

$[\alpha]_D = -175^\circ$ ($c = 0.50$, $CHCl_3$)

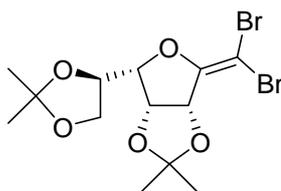
mp = 100-102 °C

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): $\delta = 1.39$ (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.41 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.48 (s, 6H, $C(CH_3)_2$), 3.85 (m, 1H, $H-6$), 4.24 (m, 1H, $H-6'$), 4.45 (m, 2H, $H-4$, $H-5$), 4.75 (dd, 1H, $H-3$, $J = 5.5$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.85 (d, 1H, $H-2$, $J = 5.5$ Hz)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz): $\delta = 25.3$ ($C(CH_3)_2$), 25.8 ($C(CH_3)_2$), 26.7 ($C(CH_3)_2$), 26.7 ($C(CH_3)_2$), 65.2 ($C-6$), 75.3, 75, 9, 76.1, 81.0 ($C-2$, $C-3$, $C-4$, $C-5$), 110.4 ($C(CH_3)_2$), 114.6 ($C(CH_3)_2$), 173.15 (CO)

Compound 3 : 2,5-anhydro-1,1-dibromo-1-deoxy-3,4:6,7-di-O-isopropylidene-D-gulohept-1-enitol

Prepared according to the previously described procedure ¹¹



Yield 85 % as a white solid

$C_{13}H_{18}Br_2O_5$

Mol. Wt.: 325.19 g/mol

$R_f = 0.55$ (Hexane/EtOAc 7/3)

$[\alpha]_D = -161^\circ$ ($c = 0.20$, $CHCl_3$)

mp = 110-112 °C

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): $\delta = 1.39$ (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.41 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.48 (s, 6H, $C(CH_3)_2$), 3.85 (m, 1H, $H-6$), 4.24 (m, 1H, $H-6'$), 4.45 (m, 2H, $H-4$, $H-5$), 4.75 (dd, 1H, $H-3$, $J = 5.5$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.85 (d, 1H, $H-2$, $J = 5.5$ Hz)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz): $\delta = 25.3$ ($C(CH_3)_2$), 25.8 ($C(CH_3)_2$), 26.7 ($C(CH_3)_2$), 26.7 ($C(CH_3)_2$), 65.2 ($C-6$), 75.3, 75, 9, 76.1, 81.0 ($C-2$, $C-3$, $C-4$, $C-5$), 110.4 ($C(CH_3)_2$), 114.6 ($C(CH_3)_2$), 173.15 (CO)

Compound 11a :E-Methyl 3.6-anhydro-2-desoxy-4.5 :7.8-di-O-isopropylidene-D-gulo-oct-2-enoatePrepared according to the previously described procedure⁵

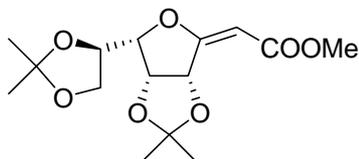
Yield 44 % as a yellow solid

 $C_{15}H_{22}O_7$

Mol. Wt.: 314.33 g/mol

 $R_f = 0.43$ (Hexane/EtOAc 1/1) $[\alpha]_D = -108^\circ$ (c = 0.30, $CHCl_3$)

mp = 129-131 °C



¹H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): $\delta = 1.40$ (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.41 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.45 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.48 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 3.71 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.78 (dd, 1H, $H-8'$, $J = 9.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.18 (dd, 1H, $H-6$, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.25 (dd, 1H, $H-8$, $J = 9.0$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 4.44 (m, 1H, $H-7$), 4.76 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6.5$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 5.56 (s, 1H, $H-2$), 5.81 (d, 1H, $H-4$, $J = 6.5$ Hz)

¹³C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz): $\delta = 25.2$ ($C(CH_3)_2$), 26.0 ($C(CH_3)_2$), 26.6 ($C(CH_3)_2$), 26.9 ($C(CH_3)_2$), 51.0 (CO_2CH_3), 65.7 ($C-8$), 75.2, 76.5, 81.7, 87.4 ($C-4$, $C-5$, $C-6$, $C-7$), 92.1 ($C-2$), 110.3 ($C(CH_3)_2$), 114.5 ($C(CH_3)_2$), 165.6 ($C-3$), 168.5 (CO)

Compound 11b :Z-Methyl 3.6-anhydro-2-desoxy-4.5 :7.8-di-O-isopropylidene-D-gulo-oct-2-enoatePrepared according to the previously described procedure⁵

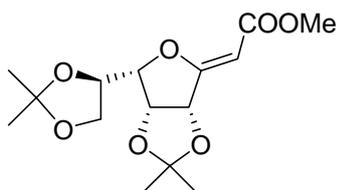
Yield 36 % as a yellow solid

 $C_{15}H_{22}O_7$

Mol. Wt.: 314.33 g/mol

 $R_f = 0.24$ (Hexane/EtOAc 1/1) $[\alpha]_D = -139^\circ$ (c = 0.20, $CHCl_3$)

mp = 102-104 °C



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 1.36 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.40 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.45 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.47 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.71 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.75 (dd, 1H, $H-8'$, $J = 9.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz), 4.20 (dd, 1H, $H-8$, $J = 9.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz), 4.46 (m, 2H, $H-6$, $H-7$), 4.65 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz), 5.12 (s, 1H, $H-2$), 5.15 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz): δ = 25.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 51.2 (CO_2CH_3), 65.8 ($C-8$), 75.4, 77.1, 81.9, 87.6 ($C-4$, $C-5$, $C-6$, $C-7$), 92.3 ($C-2$), 110.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 114.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 165.7 ($C-3$), 168.7 (CO)

Compound 20 : *E*-(*N*-methyl, *N'*-methoxy)-3,6-anhydro-2-desoxy-4,5 :7,8-di-*O*-isopropylidene-*D*-gulo-oct-2-enamide

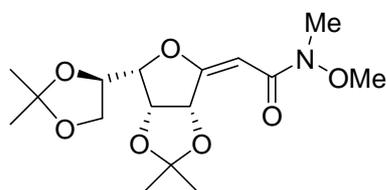
To a solution of **1** (100 mg, 0.39 mmol) in toluene (3 mL) was added in a sealed vessel *N*-methoxy-*N*-methyl(triphenylphosphoranylidene)acetamide (422 mg, 1.16 mmol, 3 eq.). The mixture was heated at 140°C during 24 h. The solvent was removed under reduced pressure and the product was purified by column chromatography.

Yield 65 % as a pale yellow solid

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_7$

Mol. Wt.: 343.37 g/mol

$R_f = 0.36$ (Hexane/EtOAc 1/2)



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 1.37 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.44 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.46 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.19 (s, 3H, NCH_3), 3.63 (s, 3H, NOCH_3), 3.76 (dd, 1H, $H-8'$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.14 (dd, 1H, $H-6$, $J = 8.5$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.23 (dd, 1H, $H-8$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.44 (dt, 1H, $H-7$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.74 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 5.88 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 6.14 (d, 1H, $H-2$, $J = 1.0$ Hz)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz): δ = 25.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 32.3 (NCH_3), 61.8 (NOCH_3), 66.0 ($C-8$), 75.8 ($C-7$), 77.4 ($C-5$), 79.8 ($C-4$), 85.8 ($C-6$), 92.1 ($C-2$), 110.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 113.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 167.4 ($C-3$), 170.1 (CON)

II.2- Synthesis of substituted compounds from dibromo *exo*-glycal

General procedure for stannane synthesis

To a solution of alkyne (35 mmol) in benzene (120 mL) (or pure for **8** and **9**) was added Bu_3SnH (0.9 eq.) and a catalytic amount of AIBN. After one night at reflux, the solvent was removed under reduced pressure and purified by chromatography or distillation.

Compound 7a : (2Z)-3-(Tributylstannyl)-2-propenoic acid methyl ester

Prepared as the following stannane synthesis procedure from methyl propiolate



Yield 35 % as a colorless liquid

$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Sn}$

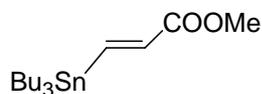
Mol. Wt.: 375.13 g/mol

$R_f = 0.55$ (Hex/EtOAc 95/5)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 0.84\text{-}1.02$ (m, 15H, CH_2CH_3), 1.22-1.38 (m, 6H, CH_2), 1.42-1.58 (m, 6H, CH_2), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 6.74 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$, $J = 13.0$ Hz), 7.18 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$, $J = 13.0$ Hz)

Compound 7b : (2E)-3-(Tributylstannyl)-2-propenoic acid methyl ester

Prepared as the following stannane synthesis procedure from methyl propiolate



Yield 25 % as a colorless liquid

$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Sn}$

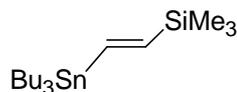
Mol. Wt.: 375.13 g/mol

$R_f = 0.24$ (Hex/EtOAc 95/5)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 0.84\text{-}1.02$ (m, 15H, CH_2CH_3), 1.22-1.38 (m, 6H, CH_2), 1.42-1.58 (m, 6H, CH_2), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 6.31 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$, $J = 19.5$ Hz), 7.76 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$, $J = 19.5$ Hz)

Compound 8 : Trimethyl[(E)-2-(tributylstannyl)vinyl]silane

Prepared as the following stannane synthesis procedure from trimethylsilylacetylene



Yield 20 % as a colorless liquid

$C_{17}H_{38}SiSn$

Mol. Wt.: 389.28 g/mol

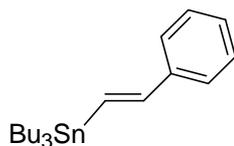
$R_f = 0.91$ (Hex)

bp = 100°C

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): $\delta = 0.01$ (s, 9H, $SiCH_3$), 0.85-1.00 (m, 15H, CH_2CH_3), 1.25-1.42 (m, 6H, CH_2), 1.45-1.58 (m, 6H, CH_2), 6.63 (d, 1H, $CH=CH$, $J = 22.5$ Hz), 7.00 (d, 1H, $CH=CH$, $J = 22.5$ Hz)

Compound 9 : (E)-Tributyl(2-phenylvinyl)stannane

Prepared as the following stannane synthesis procedure from phenylacetylene



Yield 50 % as a colorless liquid

$C_{20}H_{34}Sn$

Mol. Wt.: 393.19 g/mol

$R_f = 0.72$ (Hex)

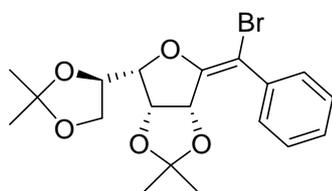
1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): $\delta = 0.87$ -1.02 (m, 15H, CH_2CH_3), 1.26-1.44 (m, 6H, CH_2), 1.46-1.63 (m, 6H, CH_2), 6.87 (s, 1H, $CH=CH$), 7.26 (s, 1H, $CH=CH$), 7.16-7.46 (m, 5H, H-Ar)

General procedure for first Suzuki coupling

In a dry round-bottomed flask equipped with a condenser flushed with argon, 5 mL of dry DME, dibromo *exo*-glycal **3** (150 mg, 0.362 mmol), boronic acid (1.5 or 2 eq.), 2M K_2CO_3 aqueous solution (2 eq./eq. of boronic acid) were stirred during 10 min, then tris(2-furyl)phosphine (26 mg, 0.109 mmol, 0.3 eq.) and $PdCl_2(PPh_3)_2$ (13 mg, 0.018 mmol, 0.05 eq.) were added. The reaction mixture was stirred and heated at 85°C during 24h. The reaction was then allowed to cool to room temperature and was evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was diluted with EtOAc (50 mL) and washed with NH_4Cl (2x5 mL). The dried organic layer was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc).

Compound 4a : (Z)-2.5-anhydro-1-bromo-1-phenyl-1-deoxy-3.4:6.7-di-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared as the following first suzuki coupling procedure starting from **3**



Yield: 60 % as a white solid

$C_{19}H_{23}BrO_5$

Mol. Wt.: 411.29 g/mol

$R_f = 0.58$ (Hexane/EtOAc 7/3)

$[\alpha]_D = -236^\circ$ (c = 0.87, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} 2987, 2936 (-CH), 1654 (-C=C) cm^{-1} .

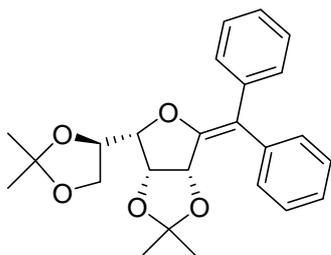
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.33 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.45 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.52 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.55 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 3.78 (dd, 1H, $H-7$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.18 (dd, 1H, $H-5$, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.27 (dd, 1H, $H-7'$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.53 (dt, 1H, $H-6$, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.79 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.98 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 7.27-7.40 (m, $H-Ar$, 3H), 7.59-7.63 (m, $H-Ar$, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 25.7 ($C(CH_3)_2$), 25.8 ($C(CH_3)_2$), 26.6 ($C(CH_3)_2$), 27.2 ($C(CH_3)_2$), 66.3 ($C-7$), 76.2 ($C-6$), 79.3 ($C-4$), 79.9 ($C-3$), 85.8 ($C-5$), 100.8 ($C-1$), 110.5 ($C(CH_3)_2$), 113.7 ($C(CH_3)_2$), 128.4 (2 x $C-Ar$), 128.5 ($C-Ar$), 130.0 (2 x $C-Ar$), 137.5 ($C-Ar$), 152.8 ($C-2$).

HRMS (ESI^+) calculated for $C_{19}H_{23}BrNaO_5$ $[M+Na]^+$: 433.0627, found: 433.0614.

Compound 6a : 2.5-anhydro-1-1'-diphenyl-1-deoxy-3.4:6.7-di-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared as the following first suzuki coupling procedure starting from **3**



Yield: 60 % as a white solid

 $C_{25}H_{28}O_5$

Mol. Wt.: 408.49 g/mol

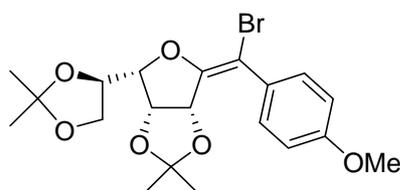
 $R_f = 0.60$ (Hexane/EtOAc 7/3) $[\alpha]_D = -306^\circ$ ($c = 1.05$, $CHCl_3$)**IR** (NaCl) ν_{max} 2989, 2937 (-CH), 1646 (-C=C) cm^{-1}

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.31 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.43 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.52 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.54 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 3.83 (dd, 1H, $H-7$, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.11 (dd, 1H, $H-5$, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.27 (dd, 1H, $H-7'$, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.52 (dt, 1H, $H-6$, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.70 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 5.01 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 7.17-7.43 (m, 10H, $H-Ar$)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 25.8 ($C(CH_3)_2$), 25.9 ($C(CH_3)_2$), 26.7 ($C(CH_3)_2$), 27.3 ($C(CH_3)_2$), 66.4 ($C-7$), 76.3 ($C-6$), 78.7 ($C-4$), 80.7 ($C-3$), 85.5 ($C-5$), 110.3 ($C(CH_3)_2$), 113.2 ($C(CH_3)_2$), 120.2 ($C-1$), 126.9 ($C-Ar$), 127.3 ($C-Ar$), 128.3 (2 x $C-Ar$), 128.4 (2 x $C-Ar$), 130.0 (2 x $C-Ar$), 131.2 (2 x $C-Ar$), 139.4 ($C-Ar$), 139.8 ($C-Ar$), 151.5 ($C-2$).

HRMS (ESI⁺) calculated for $C_{25}H_{28}NaO_5$ $[M+Na]^+$: 431.1829, found: 431.1795

Compound 4b : (Z)-2.5-anhydro-1-bromo-1-(4-methoxyphenyl)-1-deoxy-3.4:6.7-di-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared as the following first suzuki coupling procedure starting from **3**

Yield: 62% as a white amorphous solid

 $C_{20}H_{25}BrO_6$

Mol. Wt.: 441.31 g/mol

 $R_f = 0.51$ (Hexane/EtOAc 7/3) $[\alpha]_D = -185^\circ$ ($c = 0.32$, $CHCl_3$)**IR** (NaCl) ν_{max} 2986, 2934 (-CH), 1654 (-C=C), 1606, 1510 (-O-CH₃) cm^{-1} .

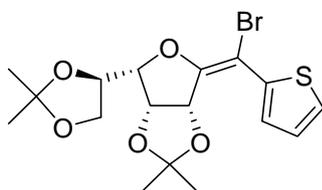
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.30 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.42 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.49 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.52 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.75 (m, 1H, $H-7$), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.13 (dd, 1H, $H-5$, $J = 8.5$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.24 (dd, 1H, $H-7'$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.50 (dt, 1H, $H-6$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.76 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.93 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 6.87 (d, 2H, $H\text{-Ar}$, $J = 8.5$ Hz), 7.52 (d, 2H, $H\text{-Ar}$, $J = 8.5$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ 25.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 55.3 (OCH_3), 65.9 ($C-7$), 75.8 ($C-6$), 78.8 ($C-4$), 79.5 ($C-3$), 85.2 ($C-5$), 100.3 ($C-1$), 110.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 113.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 113.4 (2 x $C\text{-Ar}$), 129.6 ($C\text{-Ar}$), 130.9 (2 x $C\text{-Ar}$), 151.7 ($C\text{-Ar}$), 159.4 ($C-2$).

HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrNaO}_6$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 463.0727, found: 463.0707.

Compound 4c : (Z)-2.5-anhydro-1-bromo-1-(2-thienyl)-1-deoxy-3.4:6.7-di-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared as the following first suzuki coupling procedure starting from **3**



Yield: 60% as a white amorphous solid

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrO}_5\text{S}$

Mol. Wt.: 417.31 g/mol

$R_f = 0.58$ (Hexane/EtOAc 7/3)

$[\alpha]_D = -315^\circ$ ($c = 1.04$, CHCl_3)

IR (NaCl) ν_{max} 2987, 2936 ($-\text{CH}$), 1637 ($-\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

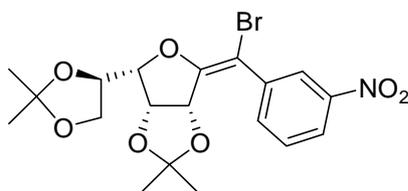
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.37 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.43 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.49 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.51 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.77 (dd, 1H, $H-7$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.18 (dd, 1H, $H-5$, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.25 (dd, 1H, $H-7'$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.50 (dt, 1H, $H-6$, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.84 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$, $J = 4.5$ Hz), 5.18 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 7.01 (dd, 1H, $H\text{-Ar}$, $J = 5.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 7.32 (dd, 1H, $H\text{-Ar}$, $J = 5.0$, $J = 1.0$ Hz), 7.39 (dd, 1H, $H\text{-Ar}$, $J = 3.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ 25.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 66.1 ($C-7$), 75.9 ($C-6$), 79.3 ($C-4$), 79.9 ($C-3$), 85.6 ($C-5$), 93.5 ($C-1$), 110.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 113.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 126.6 ($C\text{-Ar}$), 127.3 ($C\text{-Ar}$), 127.6 ($C\text{-Ar}$), 140.8 ($C\text{-Ar}$), 153.1 ($C-2$).

HRMS (ESI⁺) calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrNaO}_5\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 439.0185, found: 439.0193.

Compound 4d : (Z)-2.5-anhydro-1-bromo-1-(3-nitrophenyl)-1-deoxy-3.4:6.7-di-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared as the following first Suzuki coupling procedure starting from **3**



Yield: 61% as a pale green amorphous solid

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrNO}_7$

Mol. Wt.: 456.28 g/mol

$R_f = 0.37$ (Hexane/EtOAc 7/3)

$[\alpha]_D = -208^\circ$ ($c = 0.60$, CHCl_3)

IR (NaCl) ν_{max} 2988, 2936 ($-\text{CH}$), 1654 ($-\text{C}=\text{C}$), 1530, 1349 ($-\text{NO}_2$) cm^{-1} .

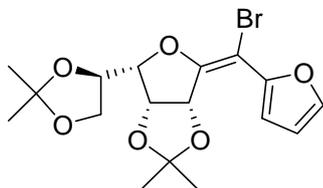
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.32 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.43 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.50 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.54 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.78 (dd, 1H, $H-7$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.20-4.30 (m, 2H, $H-5$, $H-7'$), 4.51 (dt, 1H, $H-6$, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.83 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 5.00 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 7.53 (t, 1H, $H\text{-Ar}$, $J = 8.0$ Hz), 7.94 (ddd, 1H, $H\text{-Ar}$, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 8.14 (ddd, 1H, $H\text{-Ar}$, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 8.53 (t, 1H, $H\text{-Ar}$, $J = 2.0$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ 25.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 66.0 ($C-7$), 75.9 ($C-6$), 79.1 ($C-3$), 79.8 ($C-4$), 85.9 ($C-5$), 96.8 ($C-1$), 110.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 114.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 122.9 ($C\text{-Ar}$), 124.7 ($C\text{-Ar}$), 129.3 ($C\text{-Ar}$), 135.7 ($C\text{-Ar}$), 139.1 ($C\text{-Ar}$), 148.2 ($C\text{-Ar}$), 154.8 ($C-2$).

HRMS (ESI⁺) calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrNNaO}_7$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 478.0477, found: 478.0419.

Compound 4f : (Z)-2.5-anhydro-1-bromo-1-(2-furyl)-1-deoxy-3.4:6.7-di-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared as the following first Suzuki coupling procedure starting from **3**



Yield: 60% as a white amorphous solid

$C_{17}H_{21}BrO_6$

Mol. Wt.: 401.25 g/mol

$R_f = 0.53$ (Hexane/EtOAc 7/3)

$[\alpha]_D = -289^\circ$ ($c = 0.94$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} 2986, 2938 (-CH), 1656 (-C=C) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.39 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.43 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.47 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.50 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 3.79 (dd, 1H, $H-7$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.19 (dd, 1H, $H-5$, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.27 (dd, 1H, $H-7'$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.51 (dt, 1H, $H-6$, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.84 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 5.40 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 6.42 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 3.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 6.66 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 3.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 7.47 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 2.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 25.8 ($C(CH_3)_2$), 26.2 ($C(CH_3)_2$), 26.8 ($C(CH_3)_2$), 27.2 ($C(CH_3)_2$), 66.3 ($C-7$), 76.1 ($C-6$), 79.9 ($C-4$), 80.0 ($C-3$), 86.0 ($C-5$), 89.8 ($C-1$), 110.6 ($C(CH_3)_2$) et ($C-Ar$), 111.7 ($C-Ar$), 113.9 ($C(CH_3)_2$), 143.1 ($C-Ar$), 149.4 ($C-Ar$), 154.0 ($C-2$).

HRMS (ESI^+) calculated for $C_{17}H_{21}BrNaO_6$ $[M+Na]^+$: 423.0414, found: 423.0414.

General procedure for Stille coupling

In a sealed tube, 5 mL of toluene, dibromo-*exo*-glycal **3** (100 mg, 0.241 mmol), *n*-tributylstannane (1.5 eq.), tris(2-furyl)phosphine (17 mg, 0.072 mmol, 0.3 eq.) and Pd_2dba_3 (10 mg, 0.018 mmol, 0.05 eq.) were introduced. The tube was sealed and heated by microwave irradiation at 140°C during 45 minutes. The reaction was then allowed to cool to room temperature, the mixture was filtered on celite and diluted with EtOAc (40 mL).

The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc)

Compound 4g : (Z)-2.5-anhydro-1-bromo-1-(2-E-(methoxycarbonyl)ethenyl)-1-deoxy-3.4:6.7-di-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared as the following first suzuki coupling procedure starting from **3**

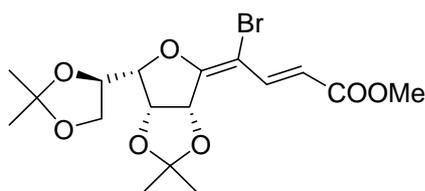
Yield: 60% as a white amorphous solid

$C_{17}H_{23}BrO_7$

Mol. Wt.: 419.26 g/mol

$R_f = 0.36$ (Hexane/EtOAc = 7/3)

$[\alpha]_D = -117^\circ$ (c = 1.09, $CHCl_3$)



IR (NaCl) ν_{max} 2987, 2938 (-CH), 1717 (-C=O), 1624 (-C=C) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1.38 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.41 (s, 6H, $C(CH_3)_2$), 1.48 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (m, 1H, $H-7$), 4.24 (dd, 1H, $H-7$, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.37 (dd, 1H, $H-5$, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 4.47 (dt, 1H, $H-6$, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.83 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 5.48 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 6.11 (d, 1H, $H-b$, $J = 14.5$ Hz), 7.64 (d, 1H $H-a$, $J = 14.5$ Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 25.5 ($C(CH_3)_2$), 26.2 ($C(CH_3)_2$), 26.8 ($C(CH_3)_2$), 26.9 ($C(CH_3)_2$), 51.8 (OCH_3), 66.0 ($C-7$), 75.6 ($C-6$), 79.3 ($C-4$), 79.6 ($C-3$), 86.7 ($C-5$), 96.9 ($C-1$), 110.6 ($C(CH_3)_2$), 114.9 ($C(CH_3)_2$), 118.9 ($C-b$), 139.1 ($C-a$), 161.8 ($C-2$), 167.6 ($C=O$).

HRMS (ESI⁺) calculated for $C_{17}H_{24}O_7Br$ $[M+H]^+$: 419.0623, found: 423.0705.

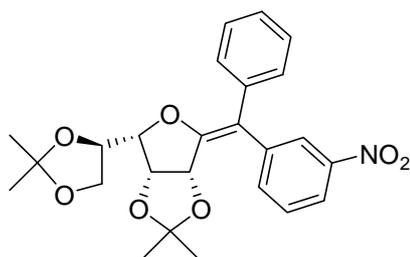
General procedure for second Suzuki coupling

In a dry round-bottomed flask equipped with a condenser flushed with argon, 5 mL of dry DME, monosubstituted *exo*-glycal **4** (150 mg, 0.362 mmol), boronic acid (1.5 or 2 eq.), 2M K_2CO_3 aqueous solution (2 eq./eq. of boronic acid) were stirred during 10 min, then Pd (PPh_3)₄ (13 mg, 0.018 mmol, 0.05 eq.) were added. The reaction mixture was stirred and heated at 85°C during 24h. The reaction was then allowed to cool to room temperature and

was evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was diluted with EtOAc (50 mL) and washed with NH₄Cl (2x5 mL). The dried organic layer was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc).

Compound 10a : (E)-2.5-anhydro-1-phenyl-1-(3-nitrophenyl)-1-deoxy-3.4:6.7-di-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared as the following second Suzuki coupling procedure starting from **4d**



Yield: 85% as a white amorphous solid

C₂₅H₂₇NO₇

Mol. Wt.: 453.48 g/mol

R_f = 0.40 (Hexane/EtOAc 7/3)

[α]_D = -251° (c = 0.36, CHCl₃)

IR (NaCl) ν_{max} 2986, 2927 (-CH), 1647 (-C=C), 1526, 1349 (-NO₂) cm⁻¹.

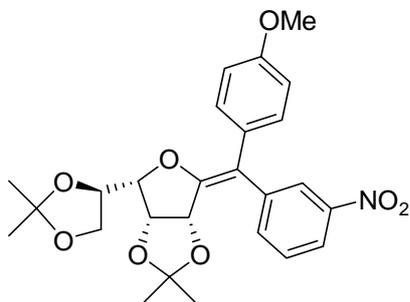
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.28 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.41 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.50 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.52 (s, 3H, C(CH₃)₂), 3.81 (dd, 1H, H-7, J = 8.5 Hz, J = 6.5 Hz), 4.18 (dd, 1H, H-5, J = 8.0 Hz, J = 4.5 Hz), 4.25 (dd, 1H, H-7', J = 8.5 Hz, J = 6.5 Hz), 4.51 (dt, 1H, H-6, J = 8.0 Hz, J = 6.5 Hz), 4.72 (dd, 1H, H-4, J = 6.0 Hz, J = 4.5 Hz), 4.99 (d, 1H, H-3, J = 6.0 Hz), 7.15-7.40 (m, H-Ar, 5H), 7.51 (t, 1H, H-Ar, J = 8.0 Hz), 7.65 (m, H-Ar, 1H), 8.15 (m, H-Ar, 1H), 8.26 (t, 1H, H-Ar, J = 2.0 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ 25.4 (C(CH₃)₂), 25.5 (C(CH₃)₂), 26.4 (C(CH₃)₂), 26.9 (C(CH₃)₂), 65.9 (C-7), 75.7 (C-6), 78.3 (C-4), 80.3 (C-3), 85.4 (C-5), 110.0 (C(CH₃)₂), 113.3 (C(CH₃)₂), 117.0 (C-1), 121.9 (C-Ar), 125.8 (C-Ar), 128.2 (2 x C-Ar), 128.8 (C-Ar), 129.3 (2 x C-Ar), 130.7 (C-Ar), 137.1 (C-Ar), 137.9 (C-Ar), 141.2 (C-Ar), 148.2 (C-Ar), 152.8 (C-2).

HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₅H₂₇NNaO₇ [M+Na]⁺: 476.1680, found: 476.1698.

Compound 10b : (E)-2.5-anhydro-1-(4-methoxyphenyl)-1-(3-nitrophenyl)-1-deoxy-3.4:6.7-di-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared as the following second Suzuki coupling procedure starting from **4d**



Yield: 95% as a pale yellow amorphous solid

$C_{26}H_{29}NO_8$

Mol. Wt.: 483.51 g/mol

$R_f = 0.38$ (Hexane/EtOAc 7/3)

$[\alpha]_D = -261^\circ$ ($c = 0.64$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} 2986, 2932 (-CH), 1607 (-C=C), 1530 (-NO₂), 1508 (-O-CH₃), 1349 (-NO₂) cm^{-1} .

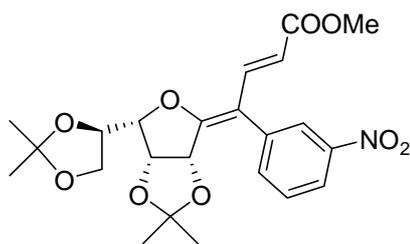
¹H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.27 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.41 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.50 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.51 (s, 3H, C(CH₃)₂), 3.80 (m, 1H, H-7), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.15 (dd, 1H, H-5, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.25 (dd, 1H, H-7', $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.51 (dt, 1H, H-6, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.70 (dd, 1H, H-4, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.95 (d, 1H, H-3, $J = 6.0$ Hz), 6.84 (d, 2H, H-Ar, $J = 9.0$ Hz), 7.28 (d, 2H, H-Ar, $J = 9.0$ Hz), 7.50 (t, 1H, H-Ar, $J = 8.0$ Hz), 7.67 (ddd, 1H, H-Ar, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 8.15 (ddd, 1H, H-Ar, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 8.25 (t, 1H, H-Ar, $J = 2.0$ Hz).

¹³C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 25.4 (C(CH₃)₂), 25.5 (C(CH₃)₂), 26.4 (C(CH₃)₂), 26.9 (C(CH₃)₂), 55.2 (OCH₃), 65.9 (C-7), 75.8 (C-6), 78.4 (C-4), 80.2 (C-3), 85.3 (C-5), 109.9 (C(CH₃)₂), 113.2 (C(CH₃)₂), 113.6 (2 x C-Ar), 116.8 (C-1), 121.9 (C-Ar), 125.7 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 130.4 (C-Ar), 130.5 (2 x C-Ar), 137.1 (C-Ar), 141.5 (C-Ar), 148.1 (C-Ar), 151.7 (C-Ar), 158.4 (C-2).

HRMS (ESI⁺) calculated for $C_{26}H_{29}NNaO_8$ $[M+Na]^+$: 506.1785, found: 506.1760.

Compound 10c : (E)-2.5-anhydro-1-(2-E-(methoxycarbonyl)ethenyl)-1-(3-nitrophenyl)-1-deoxy-3.4:6.7-di-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared as the following second Suzuki coupling procedure starting from **4d**



Yield: 66% as a pale yellow amorphous solid

$C_{23}H_{27}NO_9$

Mol. Wt.: 461.46 g/mol

$R_f = 0.25$ (Hexane/EtOAc 7/3)

$[\alpha]_D = -180^\circ$ ($c = 0.35$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} 2986, 2943 (-CH), 1712 (-C=O), 1607 (-C=C), 1529, 1348 (-NO₂) cm^{-1} .

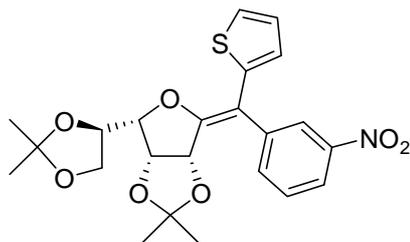
¹H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.21 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.44 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.46 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.50 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (dd, 1H, $H-7$, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.25 (dd, 1H, $H-7'$, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.26 (dd, 1H, $H-5$, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.49 (dt, 1H, $H-6$, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.66 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.90 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 5.30 (d, 1H, $H-b$, $J = 15.5$ Hz), 7.50-7.60 (m, 2H, $H-Ar$), 8.09 (d, 1H, $H-a$, $J = 15.5$ Hz), 8.14 (m, 1H, $H-Ar$), 8.19 (dt, 1H, $H-Ar$, $J = 7.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz).

¹³C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 25.3 ($C(CH_3)_2$), 25.6 ($C(CH_3)_2$), 26.5 ($C(CH_3)_2$), 26.7 ($C(CH_3)_2$), 51.4 (OCH₃), 65.8 ($C-7$), 75.6 ($C-6$), 78.0 ($C-4$), 79.6 ($C-3$), 86.5 ($C-5$), 110.2 ($C(CH_3)_2$), 113.8 ($C(CH_3)_2$), 113.9 ($C-1$), 117.9 ($C-b$), 122.7 ($C-Ar$), 126.0 ($C-Ar$), 129.2 ($C-Ar$), 136.7 ($C-Ar$), 137.3 ($C-Ar$), 140.6 ($C-a$), 148.2 ($C-Ar$), 159.4 ($C-2$), 167.4 ($C=O$).

HRMS (ESI⁺) calculated for $C_{23}H_{27}NNaO_9$ [$M+Na$]⁺: 484.1578, found: 484.1569.

Compound 10d : (Z)-2.5-anhydro-1-(2-thienyl)-1-(3-nitrophenyl)-1-deoxy-3.4:6.7-di-O-isopropylidene-L-gulo-hept-1-enitol

Prepared as the following second Suzuki coupling procedure starting from **4d**



Yield: 60% as a pale yellow amorphous solid

$C_{23}H_{25}NO_7S$

Mol. Wt.: 459.51 g/mol

$R_f = 0.58$ (Hexane/EtOAc 7/3)

$[\alpha]_D = -176^\circ$ ($c = 0.35$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{\max} 2987, 2933 (-CH), 1648 (-C=C), 1529, 1349 (-NO₂) cm⁻¹.

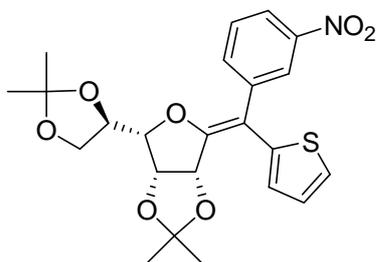
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.25 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.46 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.49 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.54 (s, 3H, C(CH₃)₂), 3.86 (dd, 1H, *H*-7, *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.0 Hz), 4.26 (dd, 1H, *H*-7', *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.0 Hz), 4.29 (dd, 1H, *H*-5, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.5 Hz), 4.58 (dt, 1H, *H*-6, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.0 Hz), 4.71 (dd, 1H, *H*-4, *J* = 6.0 Hz, *J* = 4.5 Hz), 4.93 (d, 1H, *H*-3, *J* = 6.0 Hz), 6.76 (dd, 1H, *H*-Ar, *J* = 3.5 Hz, *J* = 1.0 Hz), 6.95 (dd, 1H, *H*-Ar, *J* = 5.0 Hz, *J* = 3.5 Hz), 7.29 (dd, 1H, *H*-Ar, *J* = 5.0 Hz, *J* = 1.0 Hz), 7.58 (t, 1H, *H*-Ar, *J* = 8.0 Hz), 7.76 (dt, 1H, *H*-Ar, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.0 Hz), 8.24 (m, *H*-Ar, 1H), 8.30 (t, 1H, *H*-Ar, *J* = 2.0 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ 25.5 (C(CH₃)₂), 25.6 (C(CH₃)₂), 26.5 (C(CH₃)₂), 27.0 (C(CH₃)₂), 66.0 (*C*-7), 75.7 (*C*-6), 78.5 (*C*-4), 80.0 (*C*-3), 85.8 (*C*-5), 110.1 (C(CH₃)₂), 111.7 (*C*-1), 113.4 (C(CH₃)₂), 122.6 (*C*-Ar), 125.8 (*C*-Ar), 126.2 (*C*-Ar), 126.3 (*C*-Ar), 126.4 (*C*-Ar), 129.0 (*C*-Ar), 137.5 (*C*-Ar), 139.3 (*C*-Ar), 141.0 (*C*-Ar), 148.1 (*C*-Ar), 151.1 (*C*-2).

HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₃H₂₅NNaO₇S₁ [M+Na]⁺: 482.1244, found: 482.1261.

Compound 10e : (*E*)-2.5-anhydro-1-(3-nitrophenyl)-1-(2-thienyl)-1-deoxy-3.4:6.7-di-*O*-isopropylidene-*D*-gulo-hept-1-enitol

Prepared as the following second Suzuki coupling procedure starting from **4c**



Yield: 85% as a pale yellow amorphous solid

C₂₃H₂₅NO₇S

Mol. Wt.: 459.51 g/mol

R_f = 0.56 (Hexane/EtOAc 7/3)

[α]_D = - 224 ° (c = 0.43, CHCl₃)

IR (NaCl) ν_{\max} 2987, 2959, 2938 (-CH), 1641 (-C=C), 1528, 1349 (-NO₂) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.36 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.39 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.50 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.51 (s, 3H, C(CH₃)₂), 3.83 (dd, 1H, *H*-7, *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.5 Hz), 4.19 (dd, 1H, *H*-5, *J* = 8.5 Hz, *J* = 4.5 Hz), 4.23 (dd, 1H, *H*-7', *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.5 Hz), 4.48 (dt, 1H, *H*-6,

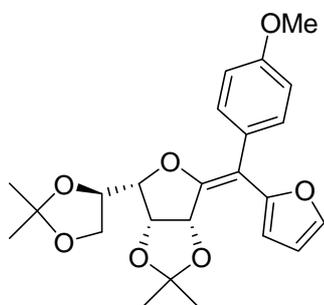
$J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.78 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 5.23 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 7.05 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 5.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 7.24 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 3.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 7.33 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 5.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 7.45 (t, 1H, $H-Ar$, $J = 8.0$ Hz), 7.71 (dt, 1H, $H-Ar$, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 8.14 (ddd, 1H, $H-Ar$, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 8.40 (t, 1H, $H-Ar$, $J = 2.0$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ 25.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 65.9 ($C-7$), 75.4 ($C-6$), 78.2 ($C-4$), 80.3 ($C-3$), 85.6 ($C-5$), 110.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 110.6 ($C-1$), 113.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 121.7 ($C-Ar$), 124.3 ($C-Ar$), 126.3 ($C-Ar$), 127.0 ($C-Ar$), 128.7 ($C-Ar$), 128.9 ($C-Ar$), 135.3 ($C-Ar$), 140.0 ($C-Ar$), 140.4 ($C-Ar$), 148.1 ($C-Ar$), 154.0 ($C-2$).

HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NNaO}_7\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 482.1244, found: 482.1284.

Compound 10f : (*E*)-2.5-anhydro-1-(4-methoxyphenyl)-1-(2-furyl)-1-deoxy-3.4:6.7-di-*O*-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared as the following second Suzuki coupling procedure starting from **4f**



Yield: 85% as a white amorphous solid

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_8$

Mol. Wt.: 428.47 g/mol

$R_f = 0.52$ (Hexane/EtOAc 7/3)

$[\alpha]_D = -246^\circ$ ($c = 0.22$, CHCl_3)

IR (NaCl) ν_{max} 2986, 2933 ($-\text{CH}$), 1607 ($-\text{C}=\text{C}$), 1513 ($-\text{O}-\text{CH}_3$) cm^{-1} .

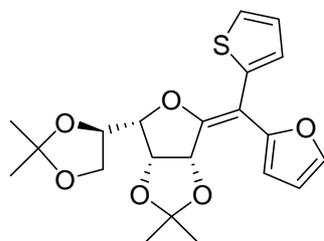
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.37 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.38 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.46 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.49 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.80 (m, 1H, $H-7$), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.05 (dd, 1H, $H-5$, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.23 (dd, 1H, $H-7'$, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.44 (dt, 1H, $H-6$, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.75 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 5.42 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 6.40 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 3.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 6.45 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 3.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 6.87 (d, 2H, $H-Ar$, $J = 9.0$ Hz), 7.32 (d, 2H, $H-Ar$, $J = 9.0$ Hz), 7.41 (br s, 1H, $H-Ar$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ 25.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 55.2 (OCH_3), 66.0 ($\text{C}-7$), 75.8 ($\text{C}-6$), 78.5 ($\text{C}-4$), 80.3 ($\text{C}-3$), 85.0 ($\text{C}-5$), 109.8 ($\text{C}-1$), 109.9 ($\text{C}-\text{Ar}$), 110.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 110.8 ($\text{C}-\text{Ar}$), 112.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 113.4 (2 x $\text{C}-\text{Ar}$), 128.6 ($\text{C}-\text{Ar}$), 130.7 (2 x $\text{C}-\text{Ar}$), 141.8 ($\text{C}-\text{Ar}$), 151.8 ($\text{C}-\text{Ar}$), 152.5 ($\text{C}-\text{Ar}$), 158.5 ($\text{C}-2$).

HRMS (ESI⁺) calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 451.1727, found: 451.1722.

Compound 10g : (E)-2.5-anhydro-1-(2-thienyl)-1-(2-furyl)-1-deoxy-3.4:6.7-di-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared as the following second Suzuki coupling procedure starting from **4f**



Yield: 45% as a white amorphous solid

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}$

Mol. Wt.: 404.48 g/mol

$R_f = 0.54$ (Hexane/EtOAc 7/3)

$[\alpha]_D = -308^\circ$ ($c = 0.20$, CHCl_3)

IR (NaCl) ν_{max} 2986, 2932 ($-\text{CH}$), 1645 ($-\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.35 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.44 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.47 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.52 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.85 (dd, 1H, $H-7$, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.23 (dd, 1H, $H-5$, $J = 8.5$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.26 (dd, 1H, $H-7'$, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.55 (dt, 1H, $H-6$, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.74 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 5.27 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 6.46 (dd, 1H, $H-\text{Ar}$, $J = 3.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 6.62 (d, 1H, $H-\text{Ar}$, $J = 3.5$ Hz), 6.99 (dd, 1H, $H-\text{Ar}$, $J = 5.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 7.13 (dd, 1H, $H-\text{Ar}$, $J = 3.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 7.28 (dd, 1H, $H-\text{Ar}$, $J = 5.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 7.49 (d, 1H, $H-\text{Ar}$, $J = 2.0$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ 25.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 66.0 ($\text{C}-7$), 75.7 ($\text{C}-6$), 78.3 ($\text{C}-4$), 80.4 ($\text{C}-3$), 85.8 ($\text{C}-5$), 104.7 ($\text{C}-1$), 110.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 110.7 ($\text{C}-\text{Ar}$), 110.8 ($\text{C}-\text{Ar}$), 113.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 125.3 ($\text{C}-\text{Ar}$), 126.2 ($\text{C}-\text{Ar}$), 126.6 ($\text{C}-\text{Ar}$), 139.0 ($\text{C}-\text{Ar}$), 142.0 ($\text{C}-\text{Ar}$), 150.5 ($\text{C}-\text{Ar}$), 152.7 ($\text{C}-2$).

HRMS (ESI⁺) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NaO}_6\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 427.1186, found: 427.1196

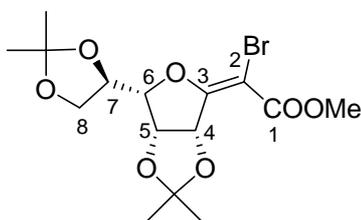
II.2- Synthesis of substituted compounds from méthoxycarbonyl *exo*-glycal

Bromination Procedure

Bromine (90 μ l, 1.75 mmol, 1.1 eq) was added to a CCl_4 solution (18 mL) of méthoxycarbonyl *exo*-glycal (500 mg, 1.59 mmol, 1 eq.), Et_3N (177 mg, 1.75 mmol, 1.1 eq.) at 0°C under stirring. After 24h at room temperature, NH_4Cl aq. sat. was added to the mixture. The layers were separated and the organic layer was washed with saturated solutions of NH_4Cl (2x10 mL) and $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2x10 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc).

Compound 12a : (Z)-3,6-anhydro-2-bromo-2-deoxy-4,5 :7,8-di-O-isopropylidene-D-gulo-oct-2-enonic acid methyl ester

Prepared as the following bromination procedure starting from **11b**



Yield: 35% as a pale yellow oil

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrO}_7$

Mol. Wt.: 393.23 g/mol

$R_f = 0.56$ (Hexane/EtOAc 1/1)

$[\alpha]_D = -141^\circ$ ($c = 0.61$, CHCl_3)

IR (NaCl) ν_{max} 2986, 2938 (-CH), 1712 (-C=O), 1629 (-C=C) cm^{-1} .

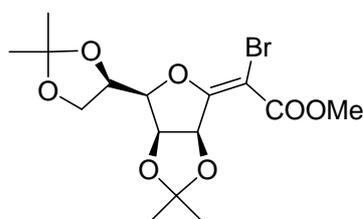
^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.38 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.41 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.47 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.76 (m, 1H, H-8), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.24 (dd, 1H, H-6, $J = 8.9$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.32 (dd, 1H, H-8', $J = 8.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.47 (dt, 1H, H-7, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.84 (dd, 1H, H-5, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 5.79 (d, 1H, H-4, $J = 6.0$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ 25.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 52.8 (OCH_3), 65.8 (C-8), 75.4 (C-7), 78.5 (C-5), 80.9 (C-4), 86.7 (C-6), 88.7 (C-2), 110.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 113.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 163.6 (C-3), 167.8 (C-1).

HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrNaO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 415.0363, found: 415.0397.

Compound 14a : (Z)-3,6-anhydro-2-bromo-2-deoxy-4,5 :7,8-di-O-isopropylidene-D-manno-oct-2-enonic acid methyl ester

Prepared as the following bromination procedure starting from **13**



Yield: 40% as a pale yellow oil

$C_{15}H_{21}BrO_7$

Mol. Wt.: 393.23 g/mol

$R_f = 0.53$ (Hexane/EtOAc 1/1)

$[\alpha]_D = 145^\circ$ ($c = 0.21$, $CHCl_3$)

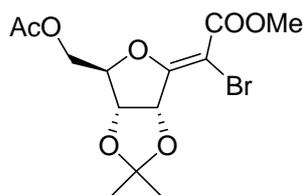
IR (NaCl) ν_{max} 2991, 2943 (-CH), 1715 (-C=O), 1631 (-C=C) cm^{-1}

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1.40 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.42 (s, 6H, $C(CH_3)_2$), 1.48 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.11-4.22 (m, 2H, $H-8$, $H-6$), 4.30 (dd, 1H, $H-8'$, $J = 7.5$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 4.52 (dt, 1H, $H-7$, $J = 7.5$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 4.96 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 5.78 (d, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 25.5 ($C(CH_3)_2$), 25.9 ($C(CH_3)_2$), 26.9 ($C(CH_3)_2$), 27.1 ($C(CH_3)_2$), 53.1 (OCH_3), 66.6 ($C-8$), 73.0 ($C-7$), 78.6 ($C-5$), 81.3 ($C-4$), 84.0 ($C-6$), 89.2 ($C-2$), 110.0 ($C(CH_3)_2$), 113.7 ($C(CH_3)_2$), 163.7 ($C-3$), 168.2 ($C-1$)

Compound 16a : (E)-3,6-anhydro-2-bromo-2-deoxy-4,5 :7-acetate-D-ribo-oct-2-heptonic acid methyl ester

Prepared as the following bromination procedure starting from **15**



Yield: 20 % as a pale yellow oil

$C_{13}H_{17}BrO_7$

Mol. Wt.: 365.17 g/mol

$R_f = 0.47$ (Hexane/EtOAc 1/1)

$[\alpha]_D = -149^\circ$ ($c = 1.62$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{\max} 2991, 2954 (-CH), 1747, 1709 (-C=O), 1623 (-C=C) cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.43 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.47 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.06 (s, 3H, OCOCH_3), 3.81 (s, 3H, COOCH_3), 4.19 (dd, 1H, $H-7$, $J = 12.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz), 4.36 (dd, 1H, $H-7'$, $J = 12.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz), 4.70 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6.0$ Hz, $J = 0.5$ Hz), 4.98 (td, 1H, $H-6$, $J = 3.0$ Hz, $J = 0.5$ Hz), 5.38 (d, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz)

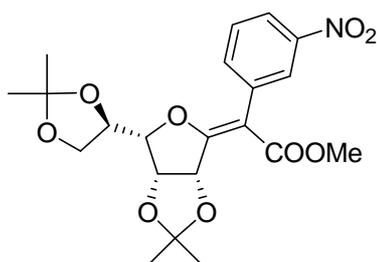
^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ 20.6 (OCOCH_3), 25.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 52.7 (OCH_3), 63.8 ($C-7$), 78.9 ($C-5$), 83.3 ($C-4$), 87.2 ($C-6$), 89.5 ($C-2$), 113.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 162.8 ($C-3$), 166.1 (OCOCH_3), 169.8 ($C-1$)

General procedure for Suzuki reaction

In a dry round-bottomed flask equipped with a condenser flushed with argon, 5 mL of dry 1,4-dioxane, bromo *exo*-glycal **12a** (70 mg, 0.178 mmol), boronic acid (2 eq.), 2M K_2CO_3 aqueous solution (2 eq./eq. of boronic acid) were stirred during 10 min and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mg, 0.009 mmol, 0.05 eq.) was added. The reaction mixture was stirred and heated at 105°C during 24h. The reaction was then allowed to cool to room temperature and was evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was diluted with EtOAc (50 mL) and washed twice with a saturated solution of NH_4Cl . The dried organic layer was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc).

Compound 17a : (*E*)-3.6-anhydro-2-(3-nitrophenyl)-2-deoxy-4.5:7.8-di-*O*-isopropylidene-D-*gulo*-oct-2-enonic acid methyl ester

Prepared as the following suzuki reaction procedure starting from **12a**



Yield: 68% as a pale yellow amorphous solid

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_9$

Mol. Wt.: 435.42 g/mol

$R_f = 0.22$ (Hexane/EtOAc 1/1)

$[\alpha]_D = -121^\circ$ ($c = 0.45$, CHCl_3)

IR (NaCl) ν_{\max} 2983, 2962 (-CH), 1712 (-C=O), 1637 (-C=C), 1529, 1350 (-NO₂) cm^{-1} .

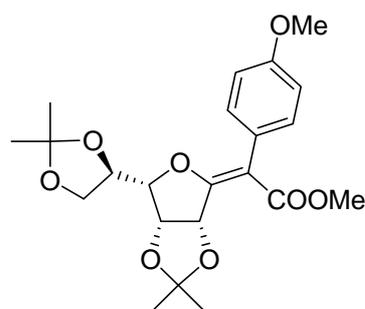
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.35 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.39 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.43 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.49 (s, 3H, C(CH₃)₂), 3.76 (s, 3H), 3.77 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.5 Hz), 4.22 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.5 Hz), 4.25 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz), 4.41 (dt, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.5 Hz), 4.79 (dd, 1H, *J* = 6.0 Hz, *J* = 4.0 Hz), 5.96 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.49 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.64 (dt, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.0 Hz), 8.11 (ddd, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, *J* = 1.0 Hz), 8.21 (m, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ 25.3 (C(CH₃)₂), 25.8 (C(CH₃)₂), 26.6 (C(CH₃)₂), 26.8 (C(CH₃)₂), 52.0 (OCH₃), 65.8 (C-8), 75.4 (C-7), 77.6 (C-5), 81.1 (C-4), 86.4 (C-6), 106.8 (C-2), 110.2 (C(CH₃)₂), 113.6 (C(CH₃)₂), 122.0 (C-Ar), 125.2 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 135.8 (C-Ar), 136.3 (C-Ar), 147.9 (C-Ar), 166.8 (C-3), 167.6 (C-1).

HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₁H₂₅NNaO₉ [M+Na]⁺: 458.1422, found: 458.1444.

Compound 17b : (*E*)-3.6-anhydro-2-(4-methoxyphenyl)-2-deoxy-4.5:7.8-di-*O*-isopropylidene-*D*-*gulo*-oct-2-enonic acid methyl ester

Prepared as the following suzuki reaction procedure starting from **12a**



Yield: 64% as a pale yellow amorphous solid

C₂₂H₂₈O₈

Mol. Wt.: 420.45 g/mol

R_f = 0.54 (Hexane/EtOAc 1/1)

[α]_D = - 102 ° (c = 0.50, CHCl₃)

IR (NaCl) ν_{max} 2986, 2938 (-CH), 1712 (-C=O), 1637 (-C=C), 1610, 1513 (-O-CH₃) cm⁻¹.

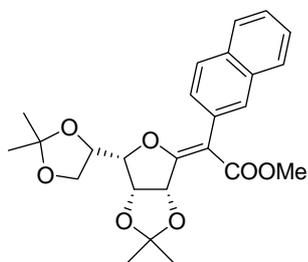
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.36 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.39 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.41 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.46 (s, 3H, C(CH₃)₂), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (m, 1H, *H*-8), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.16 (m, 1H, *H*-6), 4.22 (dd, 1H, *H*-8', *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.5 Hz), 4.40 (dt, 1H, *H*-7, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.5 Hz), 4.73 (dd, 1H, *H*-5, *J* = 6.0 Hz, *J* = 4.5 Hz), 5.92 (d, 1H, *H*-4, *J* = 6.0 Hz), 6.88 (d, 2H, *H*-Ar, *J* = 9.0 Hz), 7.26 (d, 2H, *H*-Ar, *J* = 9.0 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ 25.4 (C(CH₃)₂), 26.0 (C(CH₃)₂), 26.7 (C(CH₃)₂), 26.8 (C(CH₃)₂), 51.8 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 65.9 (C-8), 75.6 (C-7), 77.8 (C-5), 80.9 (C-4), 85.7 (C-6), 108.6 (C-2), 110.0 (C(CH₃)₂), 113.2 (C(CH₃)₂), 113.3 (2 x C-Ar), 126.3 (C-Ar), 131.0 (2 x C-Ar), 158.4 (C-Ar), 165.1 (C-3), 168.2 (C-1).

HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₂H₂₈NaO₈ [M+Na]⁺: 443.1676, found: 443.1688.

Compound 17c : (E)-3.6-anhydro-2-(2-naphthyl)-2-deoxy-4.5 :7.8-di-O-isopropylidene-D-gulo-oct-2-enonic acid methyl ester

Prepared as the following suzuki reaction procedure starting from **12a**



Yield: 81% as a pale yellow gum

C₂₅H₂₈O₇

Mol. Wt.: 440.49 g/mol

R_f = 0.57 (Hexane/EtOAc 1/1)

[α]_D = -93 ° (c = 0.56, CHCl₃)

IR (NaCl) ν_{max} 2986, 2932 (-CH), 1710 (-C=O), 1637 (-C=C) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.35 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.38 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.44 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.52 (s, 3H, C(CH₃)₂), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (m, 1H, H-8), 4.19-4.23 (m, 2H, H-6, H-8'), 4.42 (m, 1H, H-7), 4.78 (dd, 1H, H-5, J = 6.0 Hz, J = 4.5 Hz), 6.00 (d, 1H, H-4, J = 6.0 Hz), 7.40-7.47 (m, 3H, H-Ar), 7.78-7.84 (m, 4H, H-Ar).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 25.8 (C(CH₃)₂), 26.4 (C(CH₃)₂), 27.1 (C(CH₃)₂), 27.2 (C(CH₃)₂), 52.3 (OCH₃), 66.3 (C-8), 75.6 (C-7), 78.2 (C-5), 81.4 (C-4), 86.3 (C-6), 109.3 (C-2), 110.4 (C(CH₃)₂), 113.8 (C(CH₃)₂), 126.1 (C-Ar), 126.2 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 128.5 (2 x C-Ar), 129.4 (C-Ar), 132.0 (C-Ar), 132.9 (C-Ar), 133.6 (C-Ar), 166.7 (C-3), 168.4 (C-1).

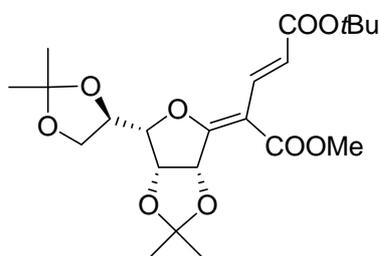
HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₅H₂₈NaO₇ [M+]⁺: 463.1727, found: 463.1717.

General procedure for Heck reaction

Triethylamine (32 mg, 0.316 mmol, 2 eq.), *tert*-butylacrylate (41 mg, 0.316 mmol, 2 eq.), and Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0.008 mmol, 0.05 eq.), were added to a DMF solution (10 mL.mmol⁻¹) of **12a** (62 mg, 0.158 mmol, 1 eq.) at 20°C. The reaction mixture was heated and stirred at 110°C for 25h. The reaction mixture was allowed to cool to 20°C and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel.

Compound 17d : (*E*)-3.6-anhydro-2-[2-(*tert*-butyloxycarbonyl)ethenyl]-2-deoxy-4.5 :7.8-di-*O*-isopropylidene-*D*-gulo-oct-2-enonic acid methyl ester

Prepared as the following suzuki reaction procedure starting from **12a**



Yield: 58% as a pale yellow gum

C₁₇H₂₃O₇

Mol. Wt.: 339.36 g/mol

R_f = 0.56 (Hexane/EtOAc 1/1)

[α]_D = - 85 ° (c = 0.45, CHCl₃)

IR (NaCl) ν_{max} 2981, 2927 (-CH), 1710 (-C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.35 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.36 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.41 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.47 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.50 (s, 9H C(CH₃)₃), 3.79 (m, 1H, *H*-8), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.23 (dd, 1H, *H*-8', *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.5 Hz), 4.35 (dd, 1H, *H*-6, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz), 4.44 (m, 1H, *H*-7), 4.71 (dd, 1H, *H*-5, *J* = 6.0 Hz, *J* = 4.0 Hz), 5.81 (d, 1H, *H*-4, *J* = 6.0 Hz), 6.40 (d, 1H, *H*-b, *J* = 16.0 Hz), 7.64 (d, 1H, *H*-a, *J* = 16.0 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 25.3 (C(CH₃)₂), 26.0 (C(CH₃)₂), 26.7 (2 x C(CH₃)₂), 28.2 (3 x C(CH₃)₃), 51.8 (OCH₃), 65.7 (*C*-8), 75.2 (*C*-7), 77.2 (C(CH₃)₃), 80.0 (*C*-5), 81.6 (*C*-4), 87.0 (*C*-6), 105.2 (*C*-2), 110.3 (C(CH₃)₂), 113.6 (C(CH₃)₂), 121.7 (*C*-b), 134.8 (*C*-a), 166.5 (*C*-3), 167.2 (*C*=O), 170.2 (*C*-1).

HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₂H₃₂NaO₉ [M+Na]⁺: 463.1939, found: 463.1921.

II.3- Synthesis of C-glycosides

General procedure for hydrogenation A

To a solution of *exo*-glycal monobromide **4** (0.1 mmol) in EtOAc (10 mL) was added freshly prepared Raney nickel. The suspension was stirred overnight under hydrogen pressure (10 bars). After filtration through a pad of celite, the solvent was removed *in vacuo* and the resulting product was purified by chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc).

Compound 18a : 2.5-Anhydro-3.4:6.7-di-*O*-isopropylidene-1-deoxy-1-phenyl-*D*-gulo-*L*-glycero-heptitol

Prepared as the following hydrogenation procedure A starting from **4a**

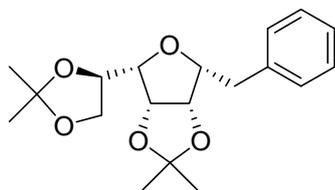
Yield: 88% as white amorphous solid

$C_{19}H_{26}O_5$

Mol. Wt.: 334.41 g/mol

$R_f = 0.54$ (Hexane/EtOAc = 7/3)

$[\alpha]_D = -27^\circ$ ($c = 0.24$, $CHCl_3$)



IR (NaCl) ν_{max} 2986, 2926, 2854 (-CH), 1655 cm^{-1} .

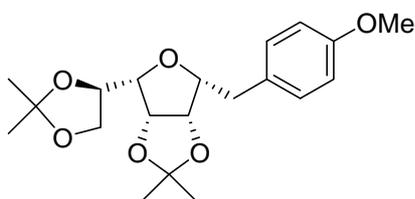
1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1.30 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.41 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.46 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.54 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 3.11 (dd, 1H, H-2, $J = 13.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 3.21 (dd, 1H, H-2', $J = 13.0$ Hz, $J = 9.5$ Hz), 3.51 (dd, 1H, H-6, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 3.67-3.74 (m, 2H, H-3, H-8'), 4.24 (dd, 1H, H-8, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.42 (dt, 1H, H-7, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.48 (dd, 1H, H-4, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.57 (dd, 1H, H-5, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 7.19-7.24 (m, 1H, H-Ar), 7.28-7.34 (m, 4H, H-Ar).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 25.1 ($C(CH_3)_2$), 25.4 ($C(CH_3)_2$), 26.0 ($C(CH_3)_2$), 26.7 ($C(CH_3)_2$), 34.3 (C-2), 66.0 (C-8), 75.6 (C-7), 80.5 (C-5), 81.0 (C-4), 83.5 (C-6), 83.6 (C-3), 109.8 ($C(CH_3)_2$), 112.6 ($C(CH_3)_2$), 126.3 (C-Ar), 128.3 (2 x C-Ar), 129.5 (2 x C-Ar), 137.9 (C-Ar).

HRMS (ESI⁺) calculated for $C_{19}H_{26}NaO_5$ $[M+Na]^+$: 357.1672, found: 357.1676.

Compound 18b : 2.5-Anhydro-3.4:6.7-di-*O*-isopropylidene-1-deoxy-1-(4-methoxyphenyl)-*D*-gulo-*L*-glycero-heptitol

Prepared as the following hydrogenation procedure A starting from **4b**



Yield: 77% as a pale yellow amorphous solid

$C_{20}H_{28}O_6$

Mol. Wt.: 364.43 g/mol

$R_f = 0.54$ (Hexane/EtOAc = 1/1)

$[\alpha]_D = -28^\circ$ ($c = 0.47$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} 2986, 2930, 2853 (-CH), 1612, 1514 (-O-CH₃) cm^{-1} .

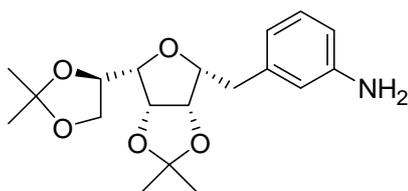
¹H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1.29 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.40 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.46 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.53 (s, 3H, C(CH₃)₂), 3.04 (dd, 1H, *H*-2, $J = 13.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 3.14 (dd, 1H, *H*-2', $J = 13.0$ Hz, $J = 9.5$ Hz), 3.50 (dd, 1H, *H*-6, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 3.61-3.74 (m, 2H, *H*-3, *H*-8), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.23 (dd, 1H, *H*-8', $J = 8.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.41 (dt, 1H, *H*-7, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.47 (dd, 1H, *H*-4, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.56 (dd, *H*-5, 1H, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 6.83 (d, 2H, *H*-Ar, $J = 8.5$ Hz), 7.23 (d, 2H, *H*-Ar, $J = 8.5$ Hz).

¹³C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 25.1 (C(CH₃)₂), 25.4 (C(CH₃)₂), 26.0 (C(CH₃)₂), 26.7 (C(CH₃)₂), 33.3 (*C*-2), 55.2 (OCH₃), 66.0 (*C*-8), 75.6 (*C*-7), 80.5 (*C*-5), 81.0 (*C*-4), 83.6 (*C*-6), 83.7 (*C*-3), 109.8 (C(CH₃)₂), 112.6 (C(CH₃)₂), 113.8 (2 x *C*-Ar), 129.9 (*C*-Ar), 130.5 (2 x *C*-Ar), 158.2 (*C*-Ar).

HRMS (ESI⁺) calculated for $C_{20}H_{28}NaO_6$ [$M+Na$]⁺: 387.1778, found: 387.1775

Compound 18c : 2.5-Anhydro-3.4:6.7-di-*O*-isopropylidene-1-deoxy-1-(3-aminophenyl)-*D*-gulo-*L*-glycero-heptitol

Prepared as the following hydrogenation procedure A starting from **4d**



Yield: 46% as a pale yellow amorphous solid

$C_{19}H_{27}NO_5$

Mol. Wt.: 349.42 g/mol

$R_f = 0.32$ (Hexane/EtOAc = 1/1)

$[\alpha]_D = -36^\circ$ (c = 0.48, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} 3455, 3369 ($-NH_2$), 3234, 2991, 2965, 2922, 2852 ($-CH$), 1626, 1607 cm^{-1} .

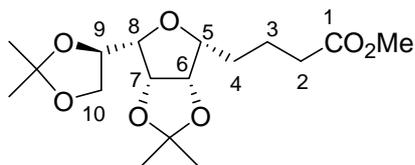
1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1.30 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.40 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.46 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.52 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 3.01 (dd, 1H, $H-2$, $J = 13.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 3.12 (dd, 1H, $H-2'$, $J = 13.0$ Hz, $J = 9.5$ Hz), 3.50 (dd, 1H, $H-6$, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 3.65-3.74 (m, 2H, $H-3$, $H-8'$), 4.23 (dd, 1H, $H-8$, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.41 (dt, 1H, $H-7$, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.51 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.57 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 6.59 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 6.70 (t, 1H, $H-Ar$, $J = 1.5$ Hz), 6.75 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 8.0$ Hz), 7.09 (t, 1H, $H-Ar$, $J = 8.0$ Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 25.1 ($C(CH_3)_2$), 25.4 ($C(CH_3)_2$), 26.0 ($C(CH_3)_2$), 26.7 ($C(CH_3)_2$), 34.2 ($C-2$), 66.0 ($C-8$), 75.6 ($C-7$), 80.6 ($C-5$), 81.0 ($C-4$), 83.4 ($C-3$), 83.5 ($C-6$), 109.8 ($C(CH_3)_2$), 112.6 ($C(CH_3)_2$), 113.7 ($C-Ar$), 116.8 ($C-Ar$), 120.5 ($C-Ar$), 129.3 ($C-Ar$), 139.2 ($C-Ar$), 145.3 ($C-Ar$).

HRMS (ESI^+) calculated for $C_{19}H_{27}NNaO_5$ $[M+Na]^+$: 372.1781, found: 372.1781

Compound 18d : 5.8-Anhydro-2.3.4-trideoxy-6.7:9.10-di-O-isopropylidene-D-gulo-L-glycero-decononic acid methyl ester

Prepared as the following hydrogenation procedure A starting from **4g**



Yield: 69% as a pale yellow gum

$C_{17}H_{28}O_7$

Mol. Wt.: 344.40 g/mol

$R_f = 0.55$ (Hexane/EtOAc = 1/1)

$[\alpha]_D = -9^\circ$ ($c = 0.72$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} 2987, 2936 (-CH), 1737 (-C=O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.26 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.37 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.43 (s, 6H, $C(CH_3)_2$), 1.70-1.83 (m, 4H, $H-3$, $H-4$), 2.34 (t, 2H, $H-2$, $J = 7.0$ Hz), 3.46 (dd, 1H, $H-5$, $J = 8.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz), 3.48-3.52 (m, 1H, $H-8$), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 3.67 (m, 1H, $H-10$), 4.20 (dd, 1H, $H-10'$, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.34 (dt, 1H, $H-9$, $J = 7.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.56-4.62 (m, 2H, $H-6$, $H-7$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 21.4 ($C-3$), 24.9 ($C(CH_3)_2$), 25.3 ($C(CH_3)_2$), 25.8 ($C(CH_3)_2$), 26.7 ($C(CH_3)_2$), 27.7 ($C-4$), 34.1 ($C-2$), 51.4 (OCH_3), 66.0 ($C-10$), 75.6 ($C-9$), 81.1 ($C-6$), 81.2 ($C-7$), 81.8 ($C-5$), 83.4 ($C-8$), 109.7 ($C(CH_3)_2$), 112.5 ($C(CH_3)_2$), 173.8 ($C-1$).

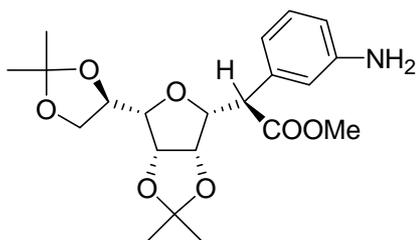
HRMS (ESI $^+$) calculated for $C_{17}H_{28}NaO_7$ $[M+Na]^+$: 367.1727, found: 367.1722

General procedure for hydrogenation B

To a solution of disubstituted *exo*-glycal **17** (0.1 mmol) in EtOAc (10 mL) was added PtO_2 (20 % w/w). The suspension was stirred under a hydrogen pressure (50 bars). After 24h, the solution was filtered through a pad of celite, the solvent was removed *in vacuo* and the resulting product was purified by chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc).

Compound 19a : 3,6-anhydro-2-(3-aminophenyl)-2-deoxy-4,5 :7,8-di-O-isopropylidene-D-gulo-L-glycero-octonic acid methyl ester

Prepared as the following hydrogenation procedure B starting from **17a**



Yield: 54% as a pale yellow oil

$C_{21}H_{29}NO_7$

Mol. Wt.: 407.46 g/mol

$R_f = 0.25$ (Hexane/EtOAc = 1/3)

$[\alpha]_D = -16^\circ$ (c = 0.95, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} 3369 (-NH₂), 2986, 2927, 2852 (-CH), 1736 (-C=O) cm^{-1} .

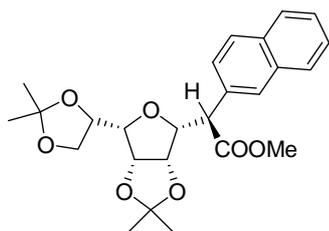
¹H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.16 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.38 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.43 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.47 (s, 3H, C(CH₃)₂), 3.56 (dd, 1H, H-6, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (m, 1H, H-8), 4.00 (d, 1H, H-2, $J = 10.5$ Hz), 4.14 (m, 1H, H-3), 4.20 (dd, 1H, H-8', $J = 8.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.28 (dd, 1H, H-4, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz), 4.37 (m, 1H, H-7), 4.52 (dd, 1H, H-5, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 6.74 (m, 1H, H-Ar), 6.83-6.94 (m, 2H, H-Ar), 7.14 (t, 1H, H-Ar, $J = 7.5$ Hz).

¹³C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 25.3 (C(CH₃)₂), 25.9 (C(CH₃)₂), 26.3 (C(CH₃)₂), 27.1 (C(CH₃)₂), 51.0 (C-2), 52.7 (OCH₃), 66.5 (C-8), 76.0 (C-7), 80.6 (C-4), 81.1 (C-5), 83.0 (C-3), 84.5 (C-6), 110.2 (C(CH₃)₂), 112.8 (C(CH₃)₂), 113.2 (C-Ar), 117.0 (C-Ar), 121.4 (C-Ar), 129.9 (C-Ar), 136.5 (C-Ar), 144.2 (C-Ar), 172.8 (C-1).

HRMS (ESI⁺) calculated for $C_{21}H_{29}NNaO_7$ [M+Na]⁺: 430.1836, found: 430.1843.

Compound 19c : 3.6-anhydro-2-(2-naphtyl)-2-deoxy-4.5 :7.8-di-O-isopropylidene-D-gulo-L-glycero-octonic acid methyl ester

Prepared as the following hydrogenation procedure A starting from **17c**



Yield: 40% as a pale yellow gum

$C_{25}H_{30}O_7$

Mol. Wt.: 442.50 g/mol

$R_f = 0.61$ (Hexane/EtOAc = 6/4)

$[\alpha]_D = -17^\circ$ (c = 0.45, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{\max} 2986, 2927, 2857 (-CH), 1736 (-C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.17 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.41 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.46 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.51 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.60 (dd, 1H, $H-6$, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (m, 1H, $H-8$), 4.15-4.34 (m, 4H, $H-4$, $H-8'$, $H-3$, $H-2$), 4.40 (m, 1H, $H-7$), 4.52 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 7.42-7.58 (m, 3H, $H\text{-Ar}$), 7.77-7.92 (m, 4H, $H\text{-Ar}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ 24.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 50.9 ($C-2$), 52.3 (OCH_3), 66.1 ($C-8$), 75.7 ($C-7$), 80.3 ($C-4$), 80.8 ($C-5$), 82.8 ($C-3$), 84.2 ($C-6$), 109.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 112.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 126.0 ($C\text{-Ar}$), 126.1 ($C\text{-Ar}$), 127.0 ($C\text{-Ar}$), 127.6 ($C\text{-Ar}$), 127.7 ($C\text{-Ar}$), 128.0 ($C\text{-Ar}$), 128.1 ($C\text{-Ar}$), 132.8 (2 x $C\text{-Ar}$), 133.3 ($C\text{-Ar}$), 172.4 ($C-1$).

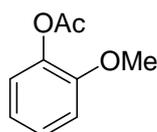
HRMS (ESI $^+$) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NaO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 465.1884, found: 465.1907.

III- Synthesis of phenstatin analogs

III.1- Synthesis of 3-hydroxy-4-méthoxyphénylboronic acid

Compound 24 : 2-acetoxyanisol

To a stirred solution of guaiacol (10.0 g, 80 mmol) in CH_2Cl_2 (200 mL) was added pyridine (15 mL) and AcCl dropwise (7.33 g, 93.4 mmol) at 0°C . After 22 h at room temperature, a cold aqueous solution of H_3PO_4 (1M) was added. The aqueous layer was extract with CH_2Cl_2 (3 x 150 mL) and the combined organic layer were washed with a solution of NaCl (200 mL) and water (50 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was used without further purification.



Yield 100 % as a colorless oil

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$

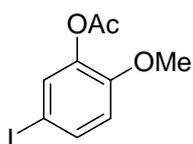
Mol. Wt.: 166.17 g/mol

$R_f = 0.55$ (Hex/EtOAc 4/1)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 2.32$ (s, 3H, OCOCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 6.90-7.09 (m, 3H, $H\text{-Ar}$), 7.22 (m, 1H, $H\text{-Ar}$)

Compound 25 : 2-acetoxy-4-iodoanisole

To a stirred solution of **24** (5.0 g, 30 mmol) and silver trifluoroacetate (8.6 g, 39 mmol, 1.3 eq.) in CHCl_3 (75 mL) was added dropwise a solution of I_2 (7.67 g, 30 mmol) in CHCl_3 (180 mL) under argon and at 0°C . After 4 h at room temperature, the organic layer was washed with an aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was used without further purification.



Yield 60 % as a pale yellow solid

$C_9H_9IO_3$

Mol. Wt.: 292.07 g/mol

$R_f = 0.58$ (Benzene)

mp = 83-85°C

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): $\delta = 2.30$ (s, 3H, $OCOCH_3$), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 6.72 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 8.5$ Hz), 7.34 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 2.0$ Hz), 7.49 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz)

Compound 26 : 2-hydroxy-4-iodoanisol

To a solution of **25** (5.20 g, 17.81 mmol) in methanol (150 mL) was added K_2CO_3 (12.29 g, 89.05 mmol, 5 eq.). After 16 h, the mixture was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The crude product was used without further purification.

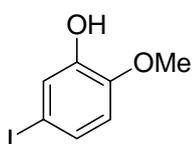
Yield 95 % as a white solid

$C_7H_7IO_2$

Mol. Wt.: 250.03 g/mol

$R_f = 0.52$ (Hex/EtOAc 9/1)

mp = 87-89°C

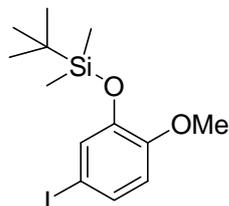


1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): $\delta = 3.87$ (s, 3H, OCH_3), 5.59 (br s, 1H, OH), 6.60 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 8.5$ Hz), 7.16 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 7.24 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 2.0$ Hz)

Compound 27 : 2-tertbutyldiméthylsiloxy-4-iodoanisol

To a solution of **26** (4.00 g, 16.00 mmol) and imidazole (3.267 g, 48.00 mmol, 3 eq.) in DMF (90 mL) was added dropwise TBDMSCl (2.54 g, 16.88, 1.05 eq.) at 0°C under stirring and argon atmosphere. After 15 h at room temperature, diethylether (100 mL) and an aqueous solution of H_3PO_4 (1M, 100 mL) were added. The two layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 90 mL). The combined organic layer was washed with NaCl aq. (80 mL) and water (3 x 80 mL), dried under $MgSO_4$, filtered and

evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography (silica gel, Hex/EtOAc 95/5)



Yield 65 % as a white solid

$C_{13}H_{21}IO_2Si$

Mol. Wt.: 364.29 g/mol

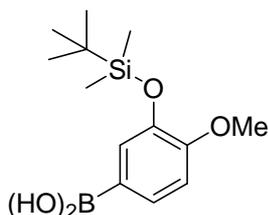
$R_f = 0.58$ (Hex/EtOAc 95/5)

mp = 87-89°C

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): $\delta = 0.15$ (s, 6H, $Si(CH_3)_2$), 0.99 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 6.60 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 8.5$ Hz), 7.15 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 2.0$ Hz), 7.21 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz)

Compound 28 : 3-tertbutyldiméthylsiloxy-4-méthoxyphénylboronic acid

To a solution of **27** (3.70 g, 10.16 mmol) in toluene (85 mL) was added dropwise $tBuLi$ (12 mL, 20.32 mmol, 2 eq.) at $-78^\circ C$ under stirring and argon atmosphere. After 30 min $B(OMe)_3$ was added. After 16 h at room temperature, a saturated aqueous solution of $NaCl$ (80 mL) was added and then HCl (3 N) was added until $pH = 3$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). The combined organic layer was washed with $NaCl$ aq. (20 mL) and water (2 x 20 mL), dried under $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography (silica gel, Hex/EtOAc 8/2)



Yield 20 % as a white solid

$C_{13}H_{23}BO_4Si$

Mol. Wt.: 282.22 g/mol

$R_f = 0.31$ (Hex/EtOAc 7/3)

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): $\delta = 0.23$ (s, 6H, $Si(CH_3)_2$), 1.06 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 6.99 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 8.0$ Hz), 7.66 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 1.5$ Hz), 7.81 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz)

III.2- General procedures

Procedure A : General procedure for Suzuki coupling

In a dry round-bottomed flask equipped with a condenser flushed with argon, 5 mL of dry DME, dibromo *exo*-glycal **3** (150 mg, 0.36 mmol), boronic acid (1.3 eq. for monosubstitution or 2 eq. for disubstitution), 2M K₂CO₃ aqueous solution (2 eq./eq. of boronic acid) were stirred during 10 min, then tris(2-furyl)phosphine (26 mg, 0.11 mmol, 0.3 eq.) and PdCl₂(PPh₃)₂ (13 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq.) were added for monosubstitution. Only Pd(PPh₃)₄ was used for disubstitution. The reaction mixture was heated at 85°C during 24h. The reaction was then allowed to cool to room temperature and was evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was diluted with EtOAc (50 mL) and washed with NH₄Cl (2 x 5 mL). The dried organic layer was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc).

Procedure B : General procedure for silyl ether deprotection

Silyl ether (0.14 mmol) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (14 mL), tetrabutylammonium fluoride (156 µL, 0.16 mmol, 1.1 eq.) was added slowly via syringe at 0°C under argon. After 30 min, water (10 mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). Then the combined organic layer were washed with water (10 mL), dried (MgSO₄) and filtered. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc).

Procedure C : General procedure for 6,7-isopropylidène deprotection

To a stirred solution of disubstituted *exo*-glycal (0.34 mmol) in ethanol (2 mL) and water (2 mL) was added trifluoroacetic acid (2 mL), at 0°C. After stirring 1 h at room temperature CH₂Cl₂ (60 mL) was added. The organic layer was washed with an aqueous solution of NaHCO₃ until pH = 7 and then with water (10 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting product was purified by chromatography (silica gel, EtOAc).

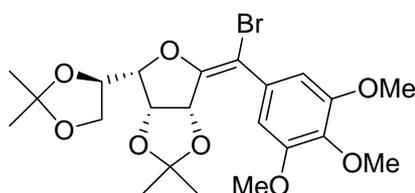
Procedure D : General procedure for Zemplen reaction

To a solution of diacetate compound (0.24 mmol) in methanol (5 mL) was added at 0°C under argon a freshly prepared solution of MeONa in methanol (1 mL). After 30 min, acidic resin Amberlite IR-120 was added until pH = 7. After filtration, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc).

III.3- Characterisation of *exo*-glycals compounds

Compound 21 : (Z)-2.5-anhydro-1-bromo-1-(3.4.5-trimethoxyphenyl)-1-deoxy-3.4:6.7-di-*O*-isopropylidene-D-*gulo*-hept-1-enitol

Prepared using general procedure A starting from 3



Yield: 50 % as a pale yellow solid

$C_{22}H_{29}BrO_8$

Mol. Wt.: 501.36 g/mol

$R_f = 0.33$ (Hexane/EtOAc 7/3)

$[\alpha]_D = -228^\circ$ ($c = 0.95$, $CHCl_3$)

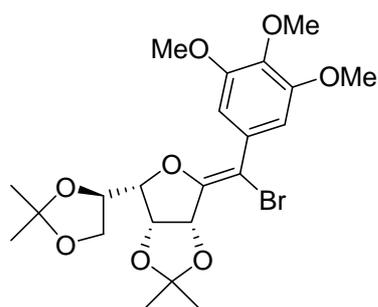
IR (NaCl) ν_{max} 2987, 2933 (C-H), 1655 (C=C), 1580, 1504 (OMe) cm^{-1}

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.31 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.42 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.49 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.53 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 3.75 (dd, 1H, *H*-7, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 3.86 (s, 9H, 3 x OCH₃), 4.14 (dd, 1H, *H*-5, $J = 8.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 4.24 (dd, 1H, *H*-7', $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.49 (dt, 1H, *H*-6, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.80 (dd, 1H, *H*-4, $J = 6.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 4.97 (d, 1H, *H*-3, $J = 6.0$ Hz), 6.91 (s, 2H, *H*-Ar)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 25.3 ($C(CH_3)_2$), 25.5 ($C(CH_3)_2$), 26.4 ($C(CH_3)_2$), 27.0 ($C(CH_3)_2$), 56.2 (2 x OCH₃), 61.1 (OCH₃), 66.1 (*C*-7), 76.0 (*C*-6), 79.2 (*C*-4), 79.6 (*C*-3), 85.6 (*C*-5), 101.2 (*C*-1), 107.2 (2 x *C*-Ar), 110.2 ($C(CH_3)_2$), 113.3 ($C(CH_3)_2$), 132.6 (*C*-Ar), 138.1 (*C*-Ar), 152.3 (*C*-2), 152.7 (2 x *C*-Ar)

Compound 22 : (Z)-2.5-anhydro-1-bromo-1-(3.4.5-trimethoxyphenyl)-1-deoxy-3.4:6.7-di-*O*-isopropylidene-D-*gulo*-hept-1-enitol

Prepared using general procedure A starting from **3**



Yield: 7 % as a pale yellow solid

$C_{22}H_{29}BrO_8$

Mol. Wt.: 501.36 g/mol

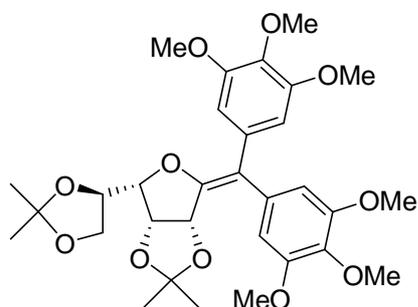
$R_f = 0.44$ (Hexane/EtOAc 7/3)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.36 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.42 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.43 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.50 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 3.78 (dd, 1H, $H-7$, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 6H, 2 x OCH₃), 4.18 (dd, 1H, $H-5$, $J = 8.5$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 4.22 (dd, 1H, $H-7'$, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.49 (dt, 1H, $H-6$, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.74 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 5.51 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 7.15 (s, 2H, $H-Ar$)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 25.3 ($C(CH_3)_2$), 25.7 ($C(CH_3)_2$), 26.5 ($C(CH_3)_2$), 27.8 ($C(CH_3)_2$), 55.9 (2 x OCH₃), 60.8 (OCH₃), 65.8 ($C-7$), 75.4 ($C-6$), 78.0 ($C-4$), 82.9 ($C-3$), 86.1 ($C-5$), 102.1 ($C-1$), 106.3 (2 x $C-Ar$), 109.8 ($C(CH_3)_2$), 113.6 ($C(CH_3)_2$), 131.1 ($C-Ar$), 137.4 ($C-Ar$), 152.0 ($C-2$), 152.4 (2 x $C-Ar$)

Compound 23 : 2.5-anhydro-1.1-di(3.4.5-trimethoxyphenyl)-1-deoxy-3.4:6.7-di-*O*-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared using general procedure A starting from **3**



Yield: 20 % as a pale yellow solid

$C_{31}H_{40}O_{11}$

Mol. Wt.: 588.64 g/mol

$R_f = 0.20$ (Hexane/EtOAc 7/3)

$[\alpha]_D = -225^\circ$ ($c = 0.93$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} 2987, 2933 (C-H), 1645 (C=C), 1580, 1508 (OMe) cm^{-1}

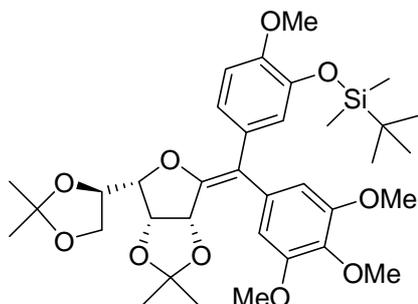
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.28 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.35 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.41 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.48 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.74 (m, 1H, $H-7$), 3.75 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.79 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.03 (dd, 1H, $H-5$, $J = 8.5$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.22 (dd, 1H, $H-7'$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.47 (dt, 1H, $H-6$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.70 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.94 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 6.63 (s, 2H, $H\text{-Ar}$), 6.72 (s, 2H, $H\text{-Ar}$)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ 25.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 55.9 (2 x OCH_3), 56.0 (2 x OCH_3), 60.8 (OCH_3), 60.8 (OCH_3), 65.8 ($C-7$), 75.5 ($C-6$), 78.3 ($C-4$), 80.5 ($C-3$), 85.2 ($C-5$), 107.3 (2 x $C\text{-Ar}$), 108.2 (2 x $C\text{-Ar}$), 109.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 112.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 120.5 ($C-1$), 133.8 ($C\text{-Ar}$), 134.2 ($C\text{-Ar}$), 136.9 ($C\text{-Ar}$), 137.0 ($C\text{-Ar}$), 150.6 ($C-2$), 152.4 (2 x $C\text{-Ar}$), 152.5 (2 x $C\text{-Ar}$)

HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{NaO}_{11}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 611.2463, found: 611.2471.

Compound 29 : (Z)-2.5-anhydro-1-(3-*tert*butyldimethylsilyloxy-4-methoxyphenyl)-1-(3.4.5-trimethoxyphenyl)-1-deoxy-3.4:6.7-di-*O*-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared using general procedure A starting from **21**



Yield: 70 % as a pale yellow solid

$\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_{10}\text{Si}$

Mol. Wt.: 658.85 g/mol

$R_f = 0.36$ (Hexane/EtOAc 7/3)

$[\alpha]_D = -184^\circ$ ($c = 0.57$, CHCl_3)

IR (NaCl) ν_{max} 2987, 2954, 2927, 2851 (C-H), 1645 (C=C), 1583, 1508 (OMe) cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.14 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.15 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.97 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.27 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.38 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.47 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.49 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.76 (m, 1H, $H-7$), 3.78 (s, 9H, 3 x OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.10 (dd, 1H, $H-5$, $J = 8.5$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 4.24 (dd, 1H, $H-7'$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.45 (dt, 1H, $H-6$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.69 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 4.94 (d, 1H, $H-3$, J

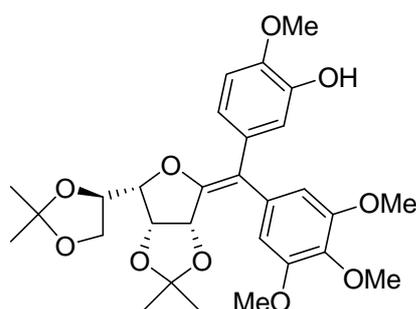
= 6.0 Hz), 6.58 (s, 2H, *H*-Ar), 6.75 (d, 1H, *H*-Ar, *J* = 8.5 Hz), 6.88 (dd, 1H, *H*-Ar, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.0 Hz), 7.07 (d, 1H, *H*-Ar, *J* = 2.0 Hz)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ -4.6 (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 25.2 (C(CH₃)₂), 25.3 (C(CH₃)₂), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 26.2 (C(CH₃)₂), 26.9 (C(CH₃)₂), 55.5 (OCH₃), 55.9 (2 x OCH₃), 60.9 (OCH₃), 65.9 (C-7), 76.1 (C-6), 78.3 (C-4), 80.4 (C-3), 85.4 (C-5), 108.1 (2 x C-Ar), 109.7 (C(CH₃)₂), 111.5 (C-Ar), 112.4 (C(CH₃)₂), 119.6 (C-1), 122.3 (C-Ar), 123.2 (C-Ar), 131.4 (C-Ar), 135.1 (C-Ar), 136.8 (C-Ar), 144.1 (C-Ar), 149.7 (C-Ar), 149.8 (C-2), 152.4 (2 x C-Ar)

HRMS (ESI⁺) calculated for C₃₅H₅₀LiO₁₀Si [M+Li]⁺: 665.3329, found: 665.3355.

Compound 34 : (Z)-2.5-anhydro-1-(3-hydroxy-4-méthoxyphenyl)-1-(3,4,5-triméthoxyphenyl)-1-deoxy-3,4:6,7-di-*O*-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared using general procedure B starting from **29**



Yield: 70 % as a pale yellow solid

C₂₉H₃₆O₁₀

Mol. Wt.: 544.59 g/mol

R_f = 0.19 (Hexane/EtOAc 4/6)

[α]_D = -276° (c = 0.64, CHCl₃)

IR (NaCl) ν_{max} 3439 (OH), 2997, 2938 (C-H), 1656 (C=C), 1580, 1508 (OMe) cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.27 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.38 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.49 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.50 (s, 3H, C(CH₃)₂), 3.78 (s, 6H, 2 x OCH₃), 3.79 (m, 1H, *H*-7'), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (dd, 1H, *H*-5, *J* = 8.0 Hz, *J* = 5.0 Hz), 4.23 (dd, 1H, *H*-7, *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.5 Hz), 4.46 (dt, 1H, *H*-6, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.5 Hz), 4.69 (dd, 1H, *H*-4, *J* = 6.0 Hz, *J* = 5.0 Hz), 4.93 (d, 1H, *H*-3, *J* = 6.0 Hz), 5.64 (br s, 1H, OH), 6.59 (s, 2H, *H*-Ar), 6.78 (d, 1H, *H*-Ar, *J* = 8.5 Hz), 6.95 (dd, 1H, *H*-Ar, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.0 Hz), 6.99 (d, 1H, *H*-Ar, *J* = 2.0 Hz)

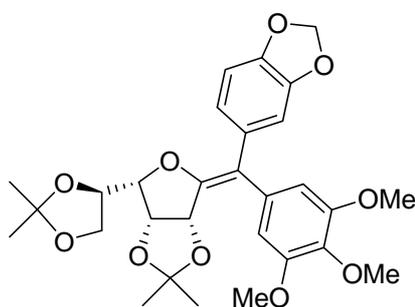
¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ 25.2 (C(CH₃)₂), 25.3 (C(CH₃)₂), 26.2 (C(CH₃)₂), 26.9 (C(CH₃)₂), 55.8 (OCH₃), 55.9 (2 x OCH₃), 60.9 (OCH₃), 66.0 (C-7), 75.8 (C-6), 78.3 (C-4),

80.4 (C-3), 85.1 (C-5), 108.1 (2 x C-Ar), 109.8 (C(CH₃)₂), 110.2 (C-Ar), 112.5 (C(CH₃)₂), 116.0 (C-Ar), 120.0 (C-1), 121.7 (C-Ar), 132.0 (C-Ar), 134.9 (C-Ar), 136.8 (C-Ar), 144.8 (C-Ar), 145.4 (C-Ar), 150.1 (C-2), 152.4 (2 x C-Ar)

HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₉H₃₆NaO₁₀ [M+Na]⁺: 567.2201, found: 567.2252.

Compound 30 : (Z)-2.5-anhydro-1-(3,4(methylenedioxy)phenyl)-1-(3.4.5-trimethoxyphenyl)-1-deoxy-3.4:6.7-di-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared using general procedure A starting from **21**



Yield: 72 % as a pale yellow solid

C₂₉H₃₄O₁₀

Mol. Wt.: 542.57 g/mol

R_f = 0.24 (Hexane/EtOAc 7/3)

[α]_D = -282° (c = 0.80, CHCl₃)

IR (NaCl) ν_{max} 2991, 2932 (C-H), 1652 (C=C), 1580, 1505 (OMe), 1492 (OCH₂O) cm⁻¹

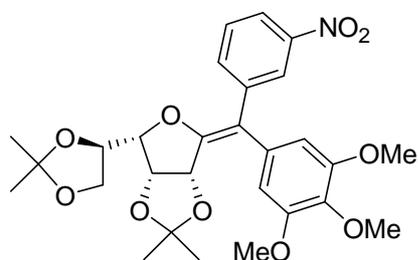
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.28 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.39 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.49 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.50 (s, 3H, C(CH₃)₂), 3.79 (s, 6H, 2 x OCH₃), 3.80 (m, 1H, H-7'), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (dd, 1H, H-5, J = 8.0 Hz, J = 5.0 Hz), 4.23 (dd, 1H, H-7, J = 8.5 Hz, J = 6.5 Hz), 4.46 (dt, 1H, H-6, J = 8.0 Hz, J = 6.5 Hz), 4.70 (dd, 1H, H-4, J = 6.0 Hz, J = 5.0 Hz), 4.93 (d, 1H, H-3, J = 6.0 Hz), 5.93 (s, 2H, OCH₂O), 6.60 (s, 2H, H-Ar), 6.72 (d, 1H, H-Ar, J = 8.0 Hz), 6.80 (dd, 1H, H-Ar, J = 8.0 Hz, J = 1.5 Hz), 7.01 (d, 1H, H-Ar, J = 1.5 Hz)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ 25.2 (C(CH₃)₂), 25.3 (C(CH₃)₂), 26.2 (C(CH₃)₂), 27.0 (C(CH₃)₂), 56.0 (2 x OCH₃), 60.9 (OCH₃), 66.0 (C-7), 75.8 (C-6), 78.3 (C-4), 80.4 (C-3), 85.2 (C-5), 100.8 (OCH₂O), 107.7 (C-Ar), 108.0 (2 x C-Ar), 109.8 (C(CH₃)₂), 110.1 (C-Ar), 112.5 (C(CH₃)₂), 120.2 (C-1), 123.6 (C-Ar), 132.6 (C-Ar), 134.9 (C-Ar), 136.9 (C-Ar), 146.2 (C-Ar), 147.1 (C-Ar), 150.0 (C-2), 152.5 (2 x C-Ar)

HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₉H₃₄NaO₁₀ [M+Na]⁺: 565.2044, found: 565.2076.

Compound 31 : (Z)-2.5-anhydro-1-(3-nitrophenyl)-1-(3.4.5-trimethoxyphenyl)-1-deoxy-3.4:6.7-di-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared using general procedure A starting from **21**



Yield: 90 % as a pale yellow solid

$C_{28}H_{33}NO_{10}$

Mol. Wt.: 543.56 g/mol

$R_f = 0.27$ (Hexane/EtOAc 7/3)

$[\alpha]_D = -232^\circ$ ($c = 0.63$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} 2991, 2938 (C-H), 1647 (C=C), 1583 (OMe), 1529 (NO₂), 1506 (OMe), 1349 (NO₂) cm^{-1}

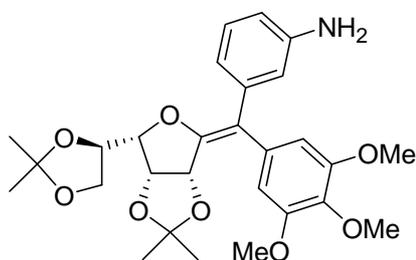
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.31 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.40 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.51 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.54 (s, 3H, C(CH₃)₂), 3.86 (dd, 1H, H-7', $J = 9.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 3.80 (s, 6H, 2 x OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.17 (dd, 1H, H-5, $J = 8.5$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 4.24 (dd, 1H, H-7, $J = 9.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.49 (dt, 1H, H-6, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.77 (dd, 1H, H-4, $J = 6.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 5.01 (d, 1H, H-3, $J = 6.0$ Hz), 6.58 (s, 2H, H-Ar), 7.43 (t, 1H, H-Ar, $J = 8.0$ Hz), 7.62 (m, 1H, H-Ar), 8.05 (ddd, 1H, H-Ar, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 8.44 (t, 1H, H-Ar, $J = 2.0$ Hz)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ 25.1 (C(CH₃)₂), 25.3 (C(CH₃)₂), 26.2 (C(CH₃)₂), 26.9 (C(CH₃)₂), 56.0 (2 x OCH₃), 60.9 (OCH₃), 65.9 (C-7), 75.4 (C-6), 78.1 (C-4), 80.4 (C-3), 85.5 (C-5), 108.1 (2 x C-Ar), 110.1 (C(CH₃)₂), 113.0 (C(CH₃)₂), 118.1 (C-1), 121.5 (C-Ar), 124.5 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 133.4 (C-Ar), 135.5 (C-Ar), 137.4 (C-Ar), 140.4 (C-Ar), 148.2 (C-Ar), 152.7 (C-2), 152.8 (2 x C-Ar)

HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₈H₃₃NNaO₁₀ [M+Na]⁺: 566.1997, found: 566.1985.

Compound 36 : (Z)-2.5-anhydro-1-(3-aminophenyl)-1-(3.4.5-trimethoxyphenyl)-1-deoxy-3.4:6.7-di-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

To a solution of nitro compound **31** (80 mg, 0.147 mmol) in EtOAc (15 mL) was added 8 mg of Pd/C (10 %). The suspension was stirred under hydrogen pressure (1 bar). After 24h, the solution was filtered through a pad of celite, the solvent was removed *in vacuo* and the resulting product was purified by chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc).



Yield: 87 % as white solid

$C_{28}H_{35}NO_8$

Mol. Wt.: 513.58 g/mol

$R_f = 0.27$ (Hexane/EtOAc 1/2)

$[\alpha]_D = -315^\circ$ (c = 0.54, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} 3369 (NH), 2987, 2938 (C-H), 1623 (C=C), 1580, 1505 (OMe) cm^{-1}

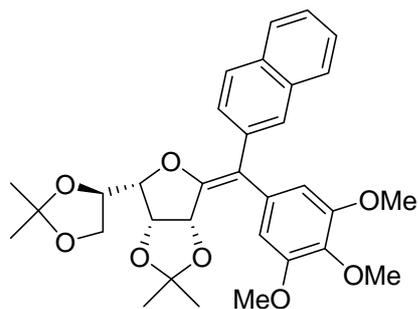
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.38 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.49 (s, 6H, $C(CH_3)_2$), 3.78 (m, 1H, $H-7'$), 3.79 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.05 (dd, 1H, $H-5$, $J = 8.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 4.23 (dd, 1H, $H-7$, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.47 (dt, 1H, $H-6$, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.69 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 4.95 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 6.54 (ddd, 1H, $H-Ar$, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 6.61 (s, 2H, $H-Ar$), 6.76 (t, 1H, $H-Ar$, $J = 2.0$ Hz), 6.83 (m, 1H, $H-Ar$), 7.08 (t, 1H, $H-Ar$, $J = 8.0$ Hz)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 25.2 ($C(CH_3)_2$), 25.3 ($C(CH_3)_2$), 26.3 ($C(CH_3)_2$), 27.0 ($C(CH_3)_2$), 56.0 (2 x OCH_3), 60.9 (OCH_3), 66.0 (C-7), 75.8 (C-6), 78.3 (C-4), 80.4 (C-3), 85.1 (C-5), 108.2 (2 x C-Ar), 109.8 ($C(CH_3)_2$), 112.5 ($C(CH_3)_2$), 113.8 (C-1), 116.6 (C-Ar), 120.4 (2 x C-Ar), 128.7 (C-Ar), 134.8 (C-Ar), 136.9 (C-Ar), 139.4 (C-Ar), 145.8 (C-Ar), 150.7 (C-2), 152.4 (2 x C-Ar)

HRMS (ESI⁺) calculated for $C_{28}H_{35}NNaO_8$ $[M+Na]^+$: 536.2255, found: 536.2254.

Compound 32 : (Z)-2.5-anhydro-1-(2-naphthyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-deoxy-3,4:6,7-di-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared using general procedure A starting from **21**



Yield: 76 % as a pale yellow solid

$C_{32}H_{36}O_8$

Mol. Wt.: 548.62 g/mol

$R_f = 0.26$ (Hexane/EtOAc 7/3)

$[\alpha]_D = -269^\circ$ ($c = 0.37$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} 2986, 2938 (C-H), 1645 (C=C), 1580, 1505 (OMe) cm^{-1}

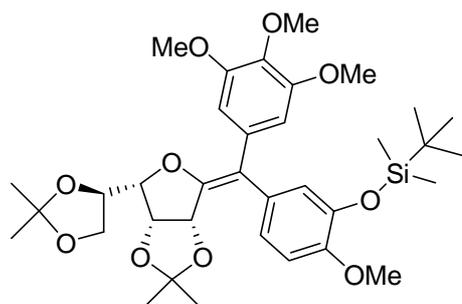
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.32 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.38 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.52 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.54 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 3.78 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.84 (dd, 1H, $H-7'$, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.15 (dd, 1H, $H-5$, $J = 8.5$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 4.24 (dd, 1H, $H-7$, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.50 (dt, 1H, $H-6$, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.77 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 5.04 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 6.67 (s, 2H, $H-Ar$), 7.40-7.43 (m, 2H, $H-Ar$), 7.59 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 7.70-7.82 (m, 4H, $H-Ar$)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 25.2 ($C(CH_3)_2$), 25.3 ($C(CH_3)_2$), 26.2 ($C(CH_3)_2$), 27.0 ($C(CH_3)_2$), 56.0 (2 x OCH_3), 60.9 (OCH_3), 66.0 (C-7), 75.7 (C-6), 78.4 (C-4), 80.4 (C-3), 85.1 (C-5), 108.2 (2 x C-Ar), 109.8 ($C(CH_3)_2$), 112.6 ($C(CH_3)_2$), 120.7 (C-1), 125.6 (C-Ar), 125.7 (C-Ar), 127.1 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 132.4 (C-Ar), 133.3 (C-Ar), 134.8 (C-Ar), 136.2 (C-Ar), 137.0 (C-Ar), 151.1 (C-2), 152.6 (2 x C-Ar)

HRMS (ESI⁺) calculated for $C_{32}H_{36}NaO_8$ $[M+Na]^+$: 571.2302, found: 571.2306.

Compound 33 : (*E*)-2.5-anhydro-1-(3-*tert*butyldiméthylsilyloxy-4-méthoxyphenyl)-1-(3,4,5-triméthoxyphenyl)-1-deoxy-3,4:6,7-di-*O*-isopropylidene-*D-gulo*-hept-1-enitol

Prepared using general procedure A starting from **22**



Yield: 45 % as a pale yellow solid

$C_{35}H_{50}O_{10}Si$

Mol. Wt.: 658.85 g/mol

$R_f = 0.44$ (Hexane/EtOAc 7/3)

$[\alpha]_D = -240^\circ$ ($c = 0.48$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} 2987, 2938, 2857 (C-H), 1654 (C=C), 1578, 1511 (OMe) cm^{-1}

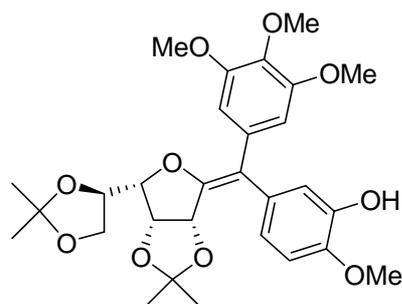
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.15 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0.16 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0.99 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.27 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.37 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.43 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.48 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 3.75 (s, 9H, 3 x OCH_3), 3.78 (dd, 1H, $H-7'$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 4.04 (dd, 1H, $H-5$, $J = 8.5$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.24 (dd, 1H, $H-7$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.50 (dt, 1H, $H-6$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.67 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.95 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 6.72 (s, 2H, $H-Ar$), 6.81 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 8.5$ Hz), 6.85 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 6.95 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 2.0$ Hz)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ - 4.7 ($Si(CH_3)_2$), 18.4 ($Si(CH_3)_2$), 25.7 ($C(CH_3)_2$), 25.2 ($C(CH_3)_2$), 25.3 ($SiC(CH_3)_3$), 26.3 ($C(CH_3)_2$), 26.8 ($C(CH_3)_2$), 55.4 (OCH_3), 55.8 (2 x OCH_3), 60.8 (OCH_3), 65.8 ($C-7$), 75.6 ($C-6$), 78.3 ($C-4$), 80.5 ($C-3$), 85.1 ($C-5$), 107.0 (2 x $C-Ar$), 109.6 ($C(CH_3)_2$), 111.4 ($C-Ar$), 112.8 ($C(CH_3)_2$), 119.4 ($C-1$), 124.0 ($C-Ar$), 124.2 ($C-Ar$), 131.4 ($C-Ar$), 134.5 ($C-Ar$), 136.6 ($C-Ar$), 144.2 ($C-Ar$), 150.2 ($C-Ar$), 150.5 ($C-2$), 152.4 (2 x $C-Ar$)

HRMS (ESI^+) calculated for $C_{35}H_{50}NaO_{10}Si$ [$M+Na$] $^+$: 681.3065, found: 681.3082.

Compound 35 : (*E*)-2.5-anhydro-1-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-1-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1-deoxy-3,4:6,7-di-*O*-isopropylidene-*D-gulo*-hept-1-enitol

Prepared using general procedure B starting from **33**



Yield: 55 % as a pale yellow solid

$C_{29}H_{36}O_{10}$

Mol. Wt.: 544.59 g/mol

$R_f = 0.27$ (Hexane/EtOAc 6/4)

$[\alpha]_D = -247^\circ$ ($c = 0.34$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} 2987, 2938, 2836 (C-H), 1642 (C=C), 1580, 1508 (OMe) cm^{-1}

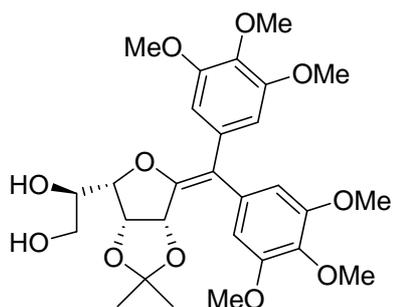
1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1.29 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.37 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.43 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.50 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 3.76 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.78 (m, 1H, $H-7'$), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.04 (dd, 1H, $H-5$, $J = 8.5$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.24 (dd, 1H, $H-7$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.50 (dt, 1H, $H-6$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.67 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.99 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 5.58 (brs, 1H, OH), 6.72 (s, 2H, $H-Ar$), 6.83 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 8.0$ Hz), 6.87 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 6.91 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 2.0$ Hz)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 25.2 ($C(CH_3)_2$), 25.4 ($C(CH_3)_2$), 26.4 ($C(CH_3)_2$), 26.8 ($C(CH_3)_2$), 55.8 (OCH_3), 55.9 (2 x OCH_3), 60.8 (OCH_3), 65.8 ($C-7$), 75.7 ($C-6$), 78.3 ($C-4$), 80.5 ($C-3$), 85.0 ($C-5$), 107.1 (2 x $C-Ar$), 109.7 ($C(CH_3)_2$), 110.0 ($C-Ar$), 112.8 ($C(CH_3)_2$), 117.0 ($C-Ar$), 119.5 ($C-1$), 122.9 ($C-Ar$), 132.0 ($C-Ar$), 134.4 ($C-Ar$), 136.8 ($C-Ar$), 144.9 ($C-Ar$), 145.7 ($C-Ar$), 150.5 ($C-2$), 152.4 (2 x $C-Ar$)

HRMS (ESI $^+$) calculated for $C_{29}H_{36}NaO_{10}$ $[M+Na]^+$: 567.2201, found: 567.2250.

Compound 37 : 2.5-anhydro-1.1-di(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-deoxy-3,4-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared using general procedure C starting from **23**



Yield: 76 % as a pale yellow solid

 $C_{28}H_{36}O_{11}$

Mol. Wt.: 548.58 g/mol

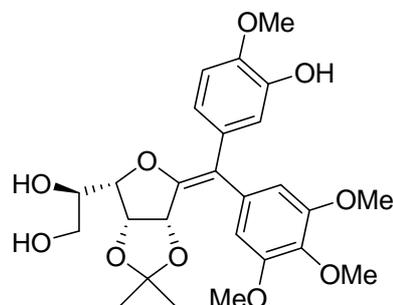
 $R_f = 0.11$ (Hexane/EtOAc 1/2) $[\alpha]_D = -288^\circ$ ($c = 0.86$, $CHCl_3$)**IR** (NaCl) ν_{max} 3466 (OH), 2997, 2938, 2835 (C-H), 1642 (C=C), 1583, 1508 (OMe) cm^{-1}

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.35 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.55 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.21 (br s, 1H, OH), 2.90 (br s, 1H, OH), 3.79 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.81-3.87 (m, 2H, $H-7$, $H-7'$), 3.82 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.13 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6.5$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.18 (m, 1H, $H-6$), 4.86 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 5.05 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 6.63 (s, 2H, $H-Ar$), 6.66 (s, 2H, $H-Ar$)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 24.9 ($C(CH_3)_2$), 26.3 ($C(CH_3)_2$), 56.0 (2 x OCH_3), 56.1 (2 x OCH_3), 60.8 (OCH_3), 60.9 (OCH_3), 63.1 ($C-7$), 70.8 ($C-6$), 78.6 ($C-4$), 80.6 ($C-3$), 82.7 ($C-5$), 107.2 (2 x $C-Ar$), 108.0 (2 x $C-Ar$), 112.5 ($C(CH_3)_2$), 121.0 ($C-1$), 134.0 ($C-Ar$), 134.2 ($C-Ar$), 137.1 ($C-Ar$), 137.2 ($C-Ar$), 150.0 ($C-2$), 152.5 (2 x $C-Ar$), 152.6 (2 x $C-Ar$)

HRMS (ESI^+) calculated for $C_{28}H_{36}NaO_{11}$ $[M+Na]^+$: 571.2150, found: 571.2164.

Compound 38 : (Z)-2.5-anhydro-1-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-deoxy-3,4-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared using general procedure C starting from **34**

Yield: 98 % as a pale yellow solid

 $C_{26}H_{32}O_{10}$

Mol. Wt.: 504.53 g/mol

 $R_f = 0.34$ (EtOAc) $[\alpha]_D = -248^\circ$ ($c = 0.23$, $CHCl_3$)**IR** (NaCl) ν_{max} 3439, 3191 (OH), 2954 (C-H), 1650 (C=C), 1580, 1508 (OMe) cm^{-1}

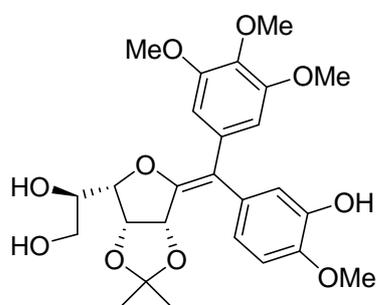
¹H NMR (CDCl₃ + MeOH d₄, 250 MHz) δ 1.29 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.49 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.87 (br s, 2H, OH), 3.75-3.85 (m, 2H, H-7, H-7'), 3.77 (s, 6H, 2 x OCH₃), 3.86 (s, 6H, 2 x OCH₃), 4.05-4.15 (m, 2H, H-5, H-6), 4.78 (dd, 1H, H-4, J = 6.0 Hz, J = 4.0 Hz), 4.99 (d, 1H, H-3, J = 6.0 Hz), 5.28 (s, 1H, OH), 6.58 (s, 2H, H-Ar), 6.67 (dd, 1H, H-Ar, J = 8.5 Hz, J = 2.0 Hz), 6.75 (d, 1H, H-Ar, J = 8.5 Hz), 7.13 (d, 1H, H-Ar, J = 2.0 Hz)

¹³C NMR (DMSO d₆, 100 MHz) δ 26.3 (C(CH₃)₂), 27.3 (C(CH₃)₂), 55.8 (2 x OCH₃), 56.4 (OCH₃), 56.6 (OCH₃), 63.6 (C-7), 71.6 (C-6), 78.8 (C-4), 81.2 (C-3), 84.6 (C-5), 108.8 (2 x C-Ar), 111.8 (C(CH₃)₂), 112.4 (C-Ar), 117.4 (C-Ar), 118.1 (C-1), 121.4 (C-Ar), 132.6 (C-Ar), 135.9 (C-Ar), 137.0 (C-Ar), 146.4 (C-Ar), 146.9 (C-Ar), 151.8 (C-2), 153.1 (2 x C-Ar)

HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₆H₃₂NaO₁₀ [M+Na]⁺: 527.1888, found: 527.1895.

Compound 39 : (E)-2.5-anhydro-1-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-1-(3.4.5-trimethoxyphényl)-1-deoxy-3.4-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared using general procedure C starting from **35**



Yield: 62 % as a pale yellow solid

C₂₆H₃₂O₁₀

Mol. Wt.: 504.53 g/mol

R_f = 0.44 (EtOAc)

[α]_D = -242° (c = 0.25, CHCl₃)

IR (NaCl) ν_{max} 3432 (O-H), 2986, 2936, 2837 (C-H), 1645 (C=C), 1585, 1510 (OMe) cm⁻¹

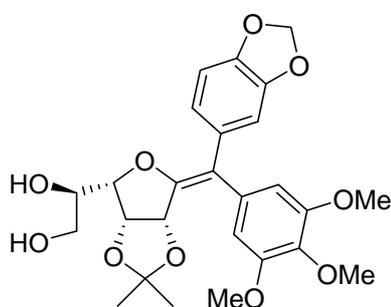
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.33 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.52 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.20 (br s, 1H, OH), 2.95 (br s, 1H, OH), 3.76 (s, 6H, 2 x OCH₃), 3.76-3.90 (m, 2H, H-7, H-7'), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (m, 1H, H-5), 4.19 (m, 1H, H-6), 4.79 (dd, 1H, H-4, J = 6.0 Hz, J = 4.0 Hz), 5.07 (d, 1H, H-3, J = 6.0 Hz), 5.61 (brs, 1H, OH), 6.59 (s, 2H, H-Ar), 6.83 (d, 1H, H-Ar, J = 8.0 Hz), 6.88 (dd, 1H, H-Ar, J = 8.0 Hz, J = 2.0 Hz), 6.91 (d, 1H, H-Ar, J = 2.0 Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 25.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 56.2 (OCH_3), 56.5 (2 x OCH_3), 61.3 (OCH_3), 63.6 (C-7), 71.3 (C-6), 79.1 (C-4), 80.9 (C-3), 82.8 (C-5), 107.4 (2 x C-Ar), 110.4 (C-Ar), 113.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 117.1 (C-Ar), 120.4 (C-1), 123.0 (C-Ar), 132.4 (C-Ar), 135.0 (C-Ar), 137.2 (C-Ar), 145.3 (C-Ar), 146.2 (C-Ar), 150.3 (C-2), 153.0 (2 x C-Ar)

HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NaO}_{10}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 527.1888, found: 527.1897.

Compound 40 : (Z)-2.5-anhydro-1-(3,4-(methylenedioxy)phenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-deoxy-3,4-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared using general procedure C starting from **30**



Yield: 99 % as a pale yellow solid

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$

Mol. Wt.: 502.51 g/mol

$R_f = 0.23$ (Hexane/EtOAc 1/2)

$[\alpha]_D = -278^\circ$ ($c = 0.63$, CHCl_3)

IR (NaCl) ν_{max} 3353 (OH), 2992, 2932, (C-H), 1645 (C=C), 1580, 1505 (OMe), 1492 (OCH_2O) cm^{-1}

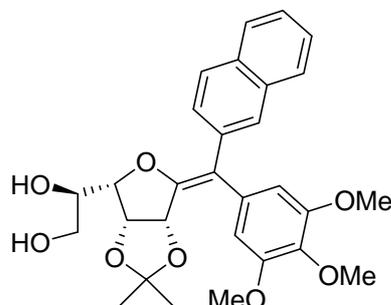
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.31 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.52 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.79 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.79-3.88 (m, 2H, $H-7$, $H-7'$), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.09 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6.5$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 4.16 (m, 1H, $H-6$), 4.82 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 5.01 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 5.93 (s, 2H, OCH_2O), 6.60 (s, 2H, $H\text{-Ar}$), 6.73 (d, 1H, $H\text{-Ar}$, $J = 8.0$ Hz), 6.78 (dd, 1H, $H\text{-Ar}$, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 6.91 (d, 1H, $H\text{-Ar}$, $J = 1.5$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ 24.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 56.0 (2 x OCH_3), 60.9 (OCH_3), 63.1 (C-7), 70.9 (C-6), 78.5 (C-4), 80.5 (C-3), 82.6 (C-5), 100.9 (OCH_2O), 107.8 (C-Ar), 107.9 (2 x C-Ar), 110.0 (C-Ar), 112.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 120.7 (C-1), 123.4 (C-Ar), 132.6 (C-Ar), 134.6 (C-Ar), 137.0 (C-Ar), 146.3 (C-Ar), 147.2 (C-Ar), 149.5 (C-2), 152.5 (2 x C-Ar)

HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NaO}_{10}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 525.1731, found: 525.1745.

Compound 41 : (Z)-2.5-anhydro-1-(2-naphtyl)-1-(3.4.5-trimethoxyphenyl)-1-deoxy-3.4-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared using general procedure C starting from **32**



Yield: 96 % as a pale yellow solid

$C_{29}H_{32}O_8$

Mol. Wt.: 508.56 g/mol

$R_f = 0.23$ (Hexane/EtOAc 1/2)

$[\alpha]_D = -282^\circ$ (c = 0.78, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} 3380 (OH), 2932 (C-H), 1648 (C=C), 1583, 1505 (OMe) cm^{-1}

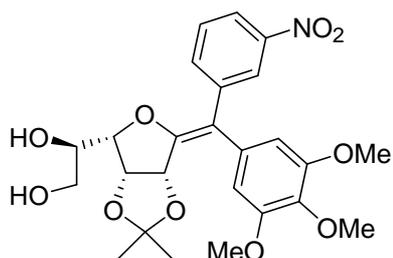
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.37 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.56 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 3.80 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.82-3.90 (m, 2H, $H-7$, $H-7'$), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 4.17-4.21 (m, 2H, $H-5$, $H-6$), 4.89 (m, 1H, $H-4$), 5.12 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 6.69 (s, 2H, $H-Ar$), 7.42-7.50 (m, 2H, $H-Ar$), 7.53 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 7.70-7.84 (m, 4H, $H-Ar$)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 24.9 ($C(CH_3)_2$), 26.3 ($C(CH_3)_2$), 56.0 (2 x OCH_3), 60.9 (OCH_3), 63.1 ($C-7$), 70.9 ($C-6$), 78.6 ($C-4$), 80.5 ($C-3$), 82.7 ($C-5$), 108.0 (2 x $C-Ar$), 112.6 ($C(CH_3)_2$), 121.2 ($C-1$), 125.9 (2 x $C-Ar$), 127.2 ($C-Ar$), 127.4 ($C-Ar$), 127.8 ($C-Ar$), 128.1 ($C-Ar$), 128.7 ($C-Ar$), 132.4 ($C-Ar$), 133.3 ($C-Ar$), 134.5 ($C-Ar$), 136.2 ($C-Ar$), 137.1 ($C-Ar$), 150.4 ($C-2$), 152.6 (2 x $C-Ar$)

HRMS (ESI^+) calculated for $C_{29}H_{32}O_8$ $[M+H]^+$: 508.2092, found: 508.2068.

Compound 42 : (Z)-2.5-anhydro-1-(3-nitrophenyl)-1-(3.4.5-trimethoxyphenyl)-1-deoxy-3.4-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared using general procedure C starting from **31**



Yield: 92 % as a pale yellow solid

 $C_{25}H_{29}NO_{10}$

Mol. Wt.: 503.50 g/mol

 $R_f = 0.18$ (Hexane/EtOAc 1/2) $[\alpha]_D = -231^\circ$ ($c = 0.50$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} 3342, 2992, 2938, 2835 (C-H), 1642 (C=C), 1580 (OMe), 1526 (NO₂), 1505 (OMe), 1349 (NO₂) cm^{-1}

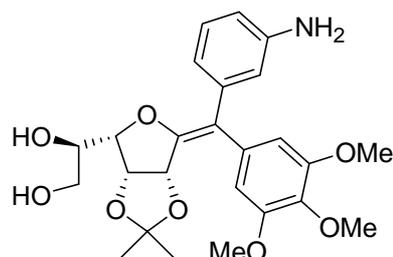
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.34 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.54 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.24 (br s, 1H, OH), 2.94 (br s, 1H, OH), 3.80 (s, 6H, 2 x OCH₃), 3.81-3.90 (m, 2H, H-7, H-7'), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.20-4.25 (m, 2H, H-5, H-6), 4.89 (dd, 1H, H-4, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 5.08 (d, 1H, H-3, $J = 6.0$ Hz), 6.58 (s, 2H, H-Ar), 7.44 (t, 1H, H-Ar, $J = 8.0$ Hz), 7.58 (m, 1H, H-Ar), 8.05 (ddd, 1H, H-Ar, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz) 8.42 (t, 1H, H-Ar, $J = 2.0$ Hz)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ 24.9 (C(CH₃)₂), 26.3 (C(CH₃)₂), 56.0 (2 x OCH₃), 60.9 (OCH₃), 63.1 (C-7), 70.7 (C-6), 78.7 (C-4), 80.5 (C-3), 82.6 (C-5), 108.0 (2 x C-Ar), 112.9 (C(CH₃)₂), 118.3 (C-1), 121.5 (C-Ar), 124.3 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 133.0 (C-Ar), 135.4 (C-Ar), 137.5 (C-Ar), 140.4 (C-Ar), 148.1 (C-Ar), 152.3 (C-2), 152.9 (2 x C-Ar)

HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₅H₂₉NNaO₁₀ [M+Na]⁺: 526.1684, found: 526.1697.

Compound 43 : (Z)-2.5-anhydro-1-(3-aminophenyl)-1-(3.4.5-trimethoxyphenyl)-1-deoxy-3.4-O-isopropylidene-D-gulo-hept-1-enitol

Prepared using general procedure C starting from **36**



Yield: 93 % as a white solid

 $C_{25}H_{31}NO_8$

Mol. Wt.: 473.52 g/mol

 $R_f = 0.16$ (EtOAc) $[\alpha]_D = -300^\circ$ ($c = 0.32$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} 3358 (O-H, N-H), 2932, 2841 (C-H), 1634 (C=C), 1577, 1505 (OMe) cm^{-1}

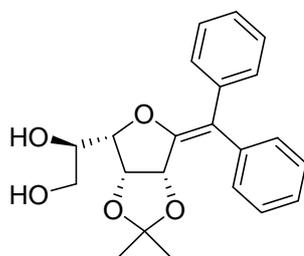
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.31 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.51 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.21 (br s, 2H, OH), 3.77-3.85 (m, 2H, $H-7$, $H-7'$), 3.79 (s, 9H, 3 x OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.05-4.16 (m, 2H, $H-5$, $H-6$), 4.79 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 5.01 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 6.52 (m, 1H, $H\text{-Ar}$), 6.61 (s, 2H, $H\text{-Ar}$), 6.71 (m, 1H, $H\text{-Ar}$), 6.74 (m, 1H, $H\text{-Ar}$), 7.07 (t, 1H, $H\text{-Ar}$, $J = 8.0$ Hz)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ 25.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 56.0 (2 x OCH_3), 60.8 (OCH_3), 63.1 ($C-7$), 70.9 ($C-6$), 78.5 ($C-4$), 80.5 ($C-3$), 82.7 ($C-5$), 107.9 (2 x $C\text{-Ar}$), 112.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 114.0 ($C\text{-Ar}$), 116.6 ($C\text{-Ar}$), 120.3 ($C\text{-Ar}$), 121.1 ($C-1$), 128.7 ($C\text{-Ar}$), 134.5 ($C\text{-Ar}$), 137.0 ($C\text{-Ar}$), 139.6 ($C\text{-Ar}$), 145.9 ($C\text{-Ar}$), 150.1 ($C-2$), 152.5 (2 x $C\text{-Ar}$)

HRMS (ESI⁺) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NNaO}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 496.1942, found: 496.1936.

Compound 44 : 2.5-anhydro-1.1-di(phenyl)-1-deoxy-3.4-O-isopropylidene-D-gulosept-1-enitol

Prepared using general procedure C starting from **6a**



Yield: 93 % as a white solid

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5$

Mol. Wt.: 368.42 g/mol

$R_f = 0.36$ (Hex/EtOAc 1/2)

$[\alpha]_D = -323^\circ$ ($c = 0.64$, CHCl_3)

IR (NaCl) ν_{max} 3342 (O-H), 3051, 2992, 2938 (C-H), 1647 (C=C) cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.32 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.54 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.36 (br s, 1H, OH), 3.02 (br s, 1H, OH), 3.80 (dd, 1H, $H-7$, $J = 11.5$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 3.86 (dd, 1H, $H-7'$, $J = 11.5$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 4.10 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6.5$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 4.15-4.21 (m, 1H, $H-6$), 4.79 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 5.07 (d, 1H, $H-3$, $J = 6.0$ Hz), 7.18-7.39 (m, 10H, $H\text{-Ar}$)

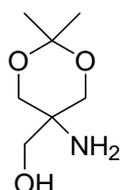
^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ 25.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 63.1 (C-7), 70.9 (C-6), 78.6 (C-4), 80.4 (C-3), 82.5 (C-5), 112.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 120.3 (C-1), 126.6 (C-Ar), 127.0 (C-Ar), 127.9 (2 x C-Ar), 128.0 (2 x C-Ar), 128.5 (2 x C-Ar), 130.5 (2 x C-Ar), 139.1 (2 x C-Ar), 150.5 (C-2)

HRMS (ESI⁺) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 391.1516, found: 391.1515

III.4- Characterisation of di(hydroxymethyl)ethylene compounds

Compound 45 : 5-amino-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-5-methanol

Prepared according to the previously described procedure⁸⁶



Yield 47 % as a colorless oil

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_3$

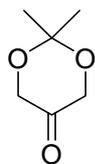
Mol. Wt.: 161.20 g/mol

$R_f = 0.35$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.40$ (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.44 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.59 (s, 2H, CH_2), 3.70 (d, 2H, CH_2 , $J = 12.0$ Hz), 3.81 (d, 2H, CH_2 , $J = 12.0$ Hz), 4.56 (br s, 3H, NH_2 , OH)

Compound 46 : 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-one

To a stirred solution of **45** (6.40 g, 39.9 mmol) and KH_2PO_4 (5.40 g, 39.9 mmol) in water (110 mL) was added dropwise a solution of NaIO_4 (8.50 g, 39.9 mmol) in water (130 mL) at 0°C . After 2 h, the mixture was warmed at room temperature. After 14 h, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3.90 g, 39.9 mmol) was added. The mixture was extract with CH_2Cl_2 (10 x 50 mL) and the combined organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The compound was used without further purification.



Yield 80 % as a colorless oil

 $C_6H_{10}O_3$

Mol. Wt.: 130.14 g/mol

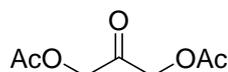
 $R_f = 0.62$ (Hex/EtOAc 6/4)**IR** (NaCl) ν 2991, 2938, 2884 (C-H), 1752 (C=O) cm^{-1} **1H NMR** ($CDCl_3$, 250 MHz): $\delta = 1.45$ (s, 6H, $C(CH_3)_2$), 4.15 (s, 4H, CH_2) **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 62.9 MHz): $\delta = 23.4$ (2 x $C(CH_3)_2$), 66.7 (2 x CH_2), 100.1 ($C(CH_3)_2$), 207.9 (C=O)**Compound 47 : 1,3-bis(acetoxy)-2-propanone**

To a stirred solution of dihydroxyacetone (20.0 g, 0.22 mol) in pyridine (300 mL) was added DMAP (1.4 g, 11.8 mmol, 5 mol%) and anhydride acetic (63 mL, 0.67 mmol, 3 eq.) under argon. After 2h30 the solvent was removed under reduced pressure and diluted with CH_2Cl_2 (300 mL). The organic layer was washed with HCl (3N) until pH = 5, with $NaHCO_3$ until pH = 7 and then with water (50 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was used without further purification.

Yield: 90 % as a pale yellow oil

 $C_7H_{10}O_5$

Mol. Wt.: 174.15 g/mol

 $R_f = 0.65$ (Hexane/EtOAc 1/1)**IR** (NaCl) ν_{max} 2997, 2927 (C-H), 1763, 1744 (C=O) cm^{-1} **1H NMR** ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 2.17 (s, 6H, $OCOCH_3$), 4.75 (s, 4H, CH_2) **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 20.3 (2 x $OCOCH_3$), 66.3 (2 x CH_2), 170.0 (2 x $OCOCH_3$), 197.9 (CO)

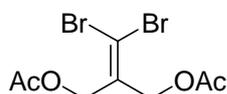
Compound 48 : 2-(1,1-dibromomethylene)-1,3-diacetatepropan-1,3-diol

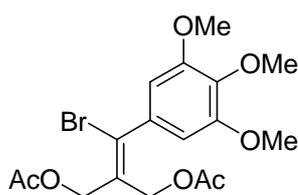
To a stirred solution of CBr_4 (11.44 g, 34.5 mmol, 3 eq.) in CH_2Cl_2 (60 mL) was added dropwise a solution of PPh_3 (18.10 g, 69 mmol, 6 eq.) in CH_2Cl_2 (45 mL) at 0°C , under argon and with exclusion of light (aluminium foil). Then a solution of **47** (2.00 g, 11.5 mmol) in CH_2Cl_2 (60 mL) was added dropwise. After 2 h stirring at room temperature, hexane (800 mL) was added. The precipitate was removed by filtration and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 8/2).

Yield: 85 % as a white solid

 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_4$

Mol. Wt.: 329.97 g/mol

 $R_f = 0.57$ (Hexane/EtOAc 7/3)**IR** (NaCl) ν_{max} 2959 (C-H), 1744 (C=O) cm^{-1} **^1H NMR** (CDCl_3 , 250 MHz) δ 2.08 (s, 6H, OCOCH_3), 4.79 (s, 4H, CH_2) **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ 20.6 (2 x OCOCH_3), 63.9 (2 x CH_2), 98.0 (C=C), 135.5 (C=C), 170.3 (2 x OCOCH_3)**HRMS** (ESI^+) calculated for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 352.8838, found: 352.8889.**Compound 49 : 2-(1-bromo-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methylene)-1,3-diacetatepropan-1,3-diol**Prepared using general procedure A starting from **48**



Yield: 40 % as a pale yellow solid

$C_{17}H_{21}BrO_7$

Mol. Wt.: 417.25 g/mol

$R_f = 0.58$ (Hexane/EtOAc 1/1)

$[\alpha]_D = -6^\circ$ ($c = 0.53$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} 2991, 2938, 2830 (C-H), 1741 (C=O), 1647 (C=C), 1577, 1502 (OMe) cm^{-1}

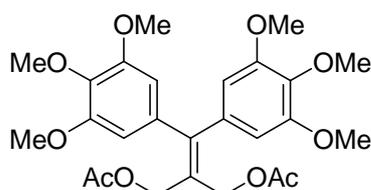
1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) 2.05 (s, 3H, $OCOCH_3$), 2.12 (s, 3H, $OCOCH_3$), 3.85 (s, 6H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.57 (s, 2H, CH_2), 4.97 (s, 2H, CH_2), 6.56 (s, 2H, $H-Ar$)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ : 20.7 (2 x $OCOCH_3$), 56.2 (OCH_3), 56.3 (OCH_3), 60.9 (OCH_3), 61.9 (CH_2), 65.1 (CH_2), 106.1 (2 x $C-Ar$), 129.3 (C=C), 130.8 ($C-Ar$), 134.0 ($C-Ar$), 137.5 (C=C), 152.9 (2 x $C-Ar$), 170.2 ($OCOCH_3$), 170.6 ($OCOCH_3$)

HRMS (ESI $^+$) calculated for $C_{17}H_{21}BrNaO_7$ $[M+Na]^+$: 439.0363, found: 441.0350.

Compound 50 : 2-(1,1-di(3,4,5-trimethoxyphenyl)methylene)-1,3-diacetate-propan-1,3-diol

Prepared using general procedure A starting from **48**



Yield: 50 % as a pale yellow solid

$C_{26}H_{32}O_{10}$

Mol. Wt.: 504.53 g/mol

$R_f = 0.33$ (Hexane/EtOAc 1/1)

IR (NaCl) ν_{max} 2992, 2933, 2836 (C-H), 1739, (C=O), 1642 (C=C), 1583 (OMe), 1505 cm^{-1} (OMe) cm^{-1}

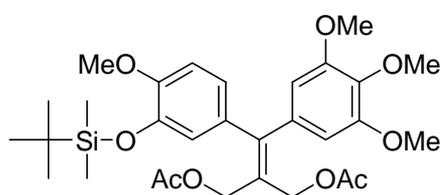
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.09 (s, 6H, $OCOCH_3$), 3.79 (s, 12H, OCH_3), 3.86 (s, 6H, OCH_3), 4.68 (s, 4H, CH_2), 6.38 (s, 4H, $H-Ar$)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ 20.9 (2 x OCOCH_3), 56.1 (4 x OCH_3), 60.9 (2 x OCH_3), 63.2 (2 x CH_2), 106.7 (4 x C-Ar), 126.9 (C=C), 135.4 (4 x C-Ar), 137.9 (2 x C-Ar), 149.4 (C=C), 152.9 (4 x C-Ar), 170.6 (2 x OCOCH_3)

HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NaO}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NaO}_{10}$, found: 527.1893.

Compound 51 : 2-(1-(3-*tert*butyldimethylsilyloxy-4-methoxyphenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methylene)-1,3-diacetate-propan-1,3-diol

Prepared using general procedure A starting from **49**



Yield: 53 % as a pale yellow solid

$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_9\text{Si}$

Mol. Wt.: 574.73 g/mol

$R_f = 0.62$ (Hexane/EtOAc 1/1)

$[\alpha]_D = 0^\circ$ ($c = 0.90$, CHCl_3)

IR (NaCl) ν_{max} 2954, 2933, 2857 (C-H), 1742, (C=O), 1642 (C=C), 1580 (OMe), 1508 cm^{-1} (OMe) cm^{-1}

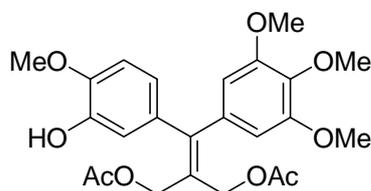
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.11 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.96 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 2.08 (s, 3H, OCOCH_3), 2.09 (s, 3H, OCOCH_3), 3.77 (s, 6H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.68 (s, 2H, CH_2), 4.70 (s, 2H, CH_2), 6.36 (s, 2H, H-Ar), 6.69 (s, 1H, H-Ar), 6.70 (m, 1H, H-Ar), 6.79 (m, 1H, H-Ar)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ -4.7 (2 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.4 (OCOCH_3), 20.9 (OCOCH_3), 21.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.6 (3 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 55.4 (OCH_3), 56.0 (2 x OCH_3), 60.9 (OCH_3), 63.3 (CH_2), 63.4 (CH_2), 106.7 (2 x C-Ar), 111.5 (C-Ar), 122.2 (C-Ar), 123.0 (C-Ar), 126.0 (C=C), 132.7 (C-Ar), 136.2 (C-Ar), 137.7 (C-Ar), 144.4 (C-Ar), 149.0 (C=C), 150.9 (C-Ar), 152.8 (2 x C-Ar), 170.7 (OCOCH_3), 170.8 (OCOCH_3)

HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{NaO}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 597.2490, found: 597.2492

Compound 54 : 2-(1-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methylene)-1,3-diacetate-propan-1,3-diol

Prepared using general procedure B starting from **51**



Yield: 90 % as a pale yellow solid

$C_{24}H_{28}O_9$

Mol. Wt.: 460.47 g/mol

$R_f = 0.25$ (Hexane/EtOAc 1/1)

$[\alpha]_D = -1^\circ$ ($c = 0.75$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} : 3418 (-OH), 2997, 2943, 2836 (C-H), 1736, (C=O), 1650 (C=C), 1580 (OMe), 1508 (OMe) cm^{-1}

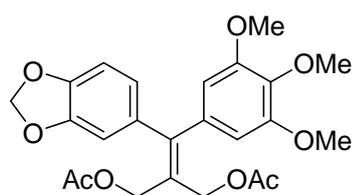
1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 2.07 (s, 3H, $OCOCH_3$), 2.09 (s, 3H, $OCOCH_3$), 3.78 (s, 6H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.67 (s, 2H, CH_2), 4.68 (s, 2H, CH_2), 5.65 (br s, 1H, OH), 6.36 (s, 2H, $H-Ar$), 6.67 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 6.72 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 2.0$ Hz), 6.79 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 8.0$ Hz)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 20.9 ($OCOCH_3$), 21.0 ($OCOCH_3$), 55.9 (OCH_3), 56.1 (2 x OCH_3), 60.8 (OCH_3), 63.1 (CH_2), 63.2 (CH_2), 106.6 (2 x $C-Ar$), 110.1 ($C-Ar$), 115.6 ($C-Ar$), 121.1 ($C-Ar$), 126.5 ($C=C$), 133.3 ($C-Ar$), 136.0 ($C-Ar$), 137.7 ($C-Ar$), 145.2 ($C-Ar$), 146.4 ($C-Ar$), 148.8 ($C=C$), 152.8 (2 x $C-Ar$), 170.7 ($OCOCH_3$), 170.8 ($OCOCH_3$)

HRMS (ESI $^+$) calculated for $C_{24}H_{28}NaO_9$ $[M+H]^+$: 483.1626, found: 483.1625.

Compound 52 : 2-(1-(3,4-(methylenedioxy)phenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methylene)-1,3-diacetate-propan-1,3-diol

Prepared using general procedure A starting from **49**



Yield: 31 % as a pale yellow solid

$C_{24}H_{26}O_9$

Mol. Wt.: 458.46 g/mol

$R_f = 0.57$ (Hexane/EtOAc 1/1)

$[\alpha]_D = -2^\circ$ ($c = 0.40$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} 3002, 2960, 2933, 2836 (CH), 1736, (C=O), 1642 (C=C), 1577 (OMe), 1505, 1486 (OMe) cm^{-1}

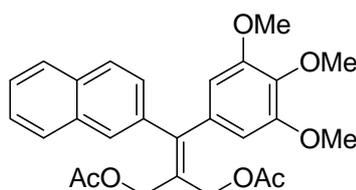
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.08 (s, 3H, $OCOCH_3$), 2.09 (s, 3H, $OCOCH_3$), 3.79 (s, 6H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.66 (s, 2H, CH_2), 4.68 (s, 2H, CH_2), 5.96 (s, 2H, OCH_2O), 6.35 (s, 2H, $H-Ar$), 6.61 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 1.5$ Hz), 6.66 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 6.76 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 8.0$ Hz)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 20.0 ($OCOCH_3$), 20.1 ($OCOCH_3$), 55.1 (2 x OCH_3), 59.9 (OCH_3), 62.1 (CH_2), 62.2 (CH_2), 100.2 (OCH_2O), 105.6 (2 x $C-Ar$), 107.0 ($C-Ar$), 108.7 ($C-Ar$), 122.0 ($C-Ar$), 125.9 (C=C), 132.8 ($C-Ar$), 134.9 ($C-Ar$), 136.8 ($C-Ar$), 146.4 ($C-Ar$), 146.5 ($C-Ar$), 147.7 (C=C), 151.9 (2 x $C-Ar$), 169.7 ($OCOCH_3$), 169.8 ($OCOCH_3$)

HRMS (ESI^+) calculated for $C_{24}H_{26}NaO_9$ $[M+H]^+$: 481.1469, found: 481.1447.

Compound 53 : 2-(1-(2-naphthyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methylene)-1,3-diacetatepropan-1,3-diol

Prepared using general procedure A starting from **49**



Yield: 48 % as a pale yellow solid

$C_{27}H_{28}O_7$

Mol. Wt.: 464.51 g/mol

$R_f = 0.59$ (Hexane/EtOAc 1/1)

$[\alpha]_D = -1^\circ$ ($c = 0.70$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} 3051, 3002, 2964, 2932, 2836 (C-H), 1739, (C=O), 1642 (C=C), 1580 (OMe), 1502 (OMe) cm^{-1}

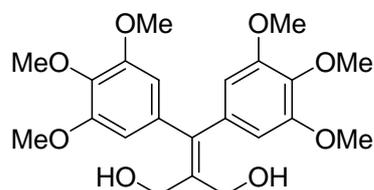
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ 2.10 (s, 3H, OCOCH_3), 2.11 (s, 3H, OCOCH_3), 3.77 (s, 6H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.74 (s, 2H, CH_2), 4.78 (s, 2H, CH_2), 6.43 (s, 2H, $H\text{-Ar}$), 7.45-7.55 (m, 3H, $H\text{-Ar}$), 7.75 (m, 1H, $H\text{-Ar}$), 7.79-7.85 (m, 3H, $H\text{-Ar}$)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ 20.9 (OCOCH_3), 21.0 (OCOCH_3), 56.1 (2 x OCH_3), 60.9 (OCH_3), 63.1 (CH_2), 63.2 (CH_2), 106.8 (2 x $C\text{-Ar}$), 126.4 ($C\text{-Ar}$), 126.5 ($C\text{-Ar}$), 127.0 ($C\text{-Ar}$), 127.6 ($C\text{-Ar}$), 127.7 ($C\text{-Ar}$), 127.9 ($C\text{-Ar}$), 128.2 ($C\text{-Ar}$), 128.3 ($C\text{-Ar}$), 132.8 ($C\text{-Ar}$), 132.9 ($C\text{-Ar}$), 135.7 ($C\text{-Ar}$), 137.4 ($C\text{-Ar}$), 137.8 ($C\text{-Ar}$), 149.0 ($C\text{-Ar}$), 153.0 (2 x $C\text{-Ar}$), 170.7 (2 x OCOCH_3)

HRMS (ESI⁺) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NaO}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 487.1727, found: 487.1725.

Compound 55 : 2-(1,1-di(3,4,5-trimethoxyphenyl)methylene)propan-1,3-diol

Prepared using general procedure D starting from **50**



Yield: 60 % as a pale yellow solid

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_8$

Mol. Wt.: 420.45 g/mol

$R_f = 0.42$ (EtOAc)

IR (NaCl) ν_{max} 3450 ($-\text{OH}$), 2938, 2836 (C-H), 1648 (C=C), 1583 (OMe), 1502 (OMe) cm^{-1}

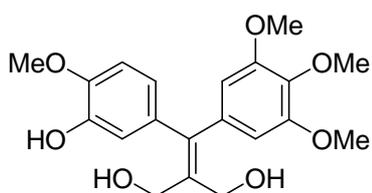
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.80 (s, 12H, OCH_3), 3.86 (s, 6H, OCH_3), 4.37 (s, 4H, CH_2), 6.41 (s, 4H, $H\text{-Ar}$)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz), δ (ppm): 56.2 (4 x OCH_3), 60.9 (2 x OCH_3), 63.7 (2 x CH_2), 106.9 (4 x $C\text{-Ar}$), 134.7 (C=C), 136.1 (2 x $C\text{-Ar}$), 137.5 (2 x $C\text{-Ar}$), 143.6 (C=C), 152.7 (4 x $C\text{-Ar}$)

HRMS (ESI⁺) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NaO}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 443.1676, found: 443.1674.

Compound 56 : 2-(1-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-di(3,4,5-trimethoxyphenyl)methylene)-propan-1,3-diol

Prepared using general procedure D starting from **54**



Yield: 65 % as a pale yellow gum

$C_{20}H_{24}O_7$

Mol. Wt.: 376.40 g/mol

$R_f = 0.28$ (EtOAc)

$[\alpha]_D = -1^\circ$ ($c = 0.76$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} : 3412 (-OH), 2930, 2841 (C-H), 1647 (C=C), 1581 (OMe), 1508 (OMe) cm^{-1}

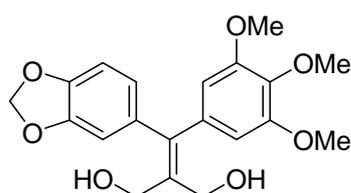
1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 3.79 (s, 6H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.36 (s, 2H, CH_2), 4.40 (s, 2H, CH_2), 5.63 (br s, 1H, OH), 6.40 (s, 2H, $H-Ar$), 6.68-6.74 (m, 2H, $H-Ar$), 6.81 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 8.0$ Hz)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 55.9 (OCH_3), 56.1 (2 x OCH_3), 60.4 (OCH_3), 60.8 (CH_2), 63.8 (CH_2), 106.9 (2 x $C-Ar$), 110.0 ($C-Ar$), 115.8 ($C-Ar$), 121.5 ($C-Ar$), 133.9 ($C-Ar$), 134.3 (C=C), 136.6 ($C-Ar$), 137.3 ($C-Ar$), 143.1 (C=C), 145.0 ($C-Ar$), 146.0 ($C-Ar$), 152.7 (2 x $C-Ar$)

HRMS (ESI⁺) calculated for $C_{20}H_{24}NaO_7$ $[M+Na]^+$: 399.1414, found: 399.1373.

Compound 57 : 2-(1-(3,4-(methylenedioxy)phenyl)-1-di(3,4,5-triméthoxyphenyl)methylene)-propan-1,3-diol

Prepared using general procedure D starting from **52**



Yield: 75 % as a pale yellow gum

 $C_{20}H_{22}O_7$

Mol. Wt.: 374.38 g/mol

 $R_f = 0.22$ (Hexane/EtOAc 1/2) $[\alpha]_D = -1^\circ$ ($c = 0.85$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} : 3401 (-OH), 2927, 2852 (C-H), 1653 (C=C), 1580 (OMe), 1502, 1489 (OMe) cm^{-1}

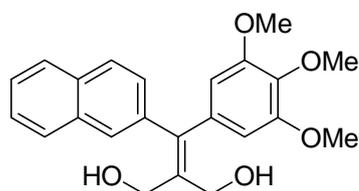
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.80 (s, 6H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.36 (s, 2H, CH_2), 4.40 (s, 2H, CH_2), 5.96 (s, 2H, OCH_2O), 6.40 (s, 2H, $H-Ar$), 6.64 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 1.5$ Hz), 6.69 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 6.78 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 8.0$ Hz)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 56.1 (2 x OCH_3), 60.8 (OCH_3), 63.8 (CH_2), 63.9 (CH_2), 101.1 (OCH_2O), 106.9 (2 x $C-Ar$), 107.8 ($C-Ar$), 110.0 ($C-Ar$), 123.2 ($C-Ar$), 134.4 ($C-Ar$), 134.5 (C=C), 136.4 ($C-Ar$), 137.4 ($C-Ar$), 143.2 (C=C), 147.0 ($C-Ar$), 147.3 ($C-Ar$), 152.8 (2 x $C-Ar$)

HRMS (ESI⁺) calculated for $C_{20}H_{22}NaO_7$ $[M+Na]^+$: 397.1258, found: 397.1247.

Compound 58 : 2-(1-(2-naphtyl)-1-di(3,4,5-trimethoxyphenyl)methylene)-propan-1,3-diol

Prepared using general procedure D starting from **53**



Yield: 83 % as a pale yellow solid

 $C_{23}H_{24}O_5$

Mol. Wt.: 380.43 g/mol

 $R_f = 0.20$ (Hexane/EtOAc 1/2) $[\alpha]_D = -1^\circ$ ($c = 0.80$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} : 3402 (-OH), 3051, 2933, 2851 (C-H), 1650 (C=C), 1580 (OMe), 1503 (OMe) cm^{-1}

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.77 (s, 6H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.45 (br s, 4H, CH₂), 6.46 (s, 2H, *H*-Ar), 7.46-7.52 (m, 3H, *H*-Ar), 7.70 (m, 1H, *H*-Ar), 7.75-7.85 (m, 3H, *H*-Ar)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ 56.1 (2 x OCH₃), 60.9 (OCH₃), 63.7 (CH₂), 63.8 (CH₂), 107.1 (2 x *C*-Ar), 126.2 (*C*-Ar), 126.3 (*C*-Ar), 127.5 (*C*-Ar), 127.6 (*C*-Ar), 127.7 (*C*-Ar), 128.1 (*C*-Ar), 128.3 (*C*-Ar), 132.6 (*C*-Ar), 132.9 (*C*-Ar), 135.3 (C=C), 136.3 (*C*-Ar), 137.4 (*C*-Ar), 138.0 (*C*-Ar), 143.5 (C=C), 152.8 (2 x *C*-Ar)

HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₃H₂₄NaO₅ [M+H]⁺: 403.1516, found: 403.1497.

IV- Synthesis of sugar based peptidomimetics

IV.1- Synthesis of compounds in *gulo* series

IV.1.1. Preparation of the bicyclic scaffold

Compound 62 : Methyl 3.6-Anhydro-2-deoxy-4.5:7.8-di-*O*-isopropylidene-*D-gulo-L-glycero*-octanoate

To a solution of **11** (100 mg, 0.32 mmol) in ethyl acetate (10 mL) was added Pd/C (10 %) (10% w/w for **11a** *E*, 40 % w/w for **11b** *Z*). The mixture was then stirred under H₂ atmosphere. After 24 h, the reaction mixture was filtered through a pad of celite and the solvent removed *in vacuo* to give **62** as a white solid. The crude product was used without further purification.

Yield 99% from *E*, 60% from *Z* as a white solid

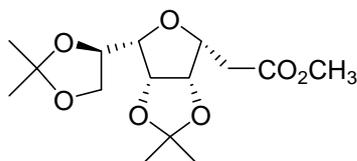
C₁₅H₂₄O₇

Mol. Wt.: 316.35 g/mol

R_f = 0.42 (Hexane/EtOAc 1/1)

[α]_D = -11° (c = 0.36, CHCl₃)

mp = 91-93 °C



IR (NaCl) ν 2980, 2930, 2873, 1787, 1742 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.29 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.39 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.45 (s, 6H, C(CH₃)₂), 2.86-2.91 (m, 2H, *H*-2), 3.52 (dd, 1H, *H*-6, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (m, 1H, *H*-8), 3.92 (ddd, 1H, *H*-3, *J* = 7.5 Hz, *J* = 6.0 Hz, *J* = 4 Hz), 4.21 (dd, 1H, *H*-8', *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.0 Hz), 4.38 (m, 1H, *H*-7), 4.62 (dd, 1H, *H*-5, *J* = 6 Hz, *J* = 4.0 Hz), 4.80 (dd, 1H, *H*-4, *J* = 6 Hz, *J*_{3,4} = 4 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 24.7 (C(CH₃)₂), 25.3 (C(CH₃)₂), 25.7 (C(CH₃)₂), 26.5 (C(CH₃)₂), 33.3 (*C*-2), 51.5 (OCH₃), 65.2 (*C*-8), 75.1, 77.3, 80.7, 80.8, 82.5 (*C*-3, *C*-4, *C*-5, *C*-6, *C*-7), 109.1 (C(CH₃)₂), 112.2 (C(CH₃)₂), 168.7 (*C*=O).

ESI-HRMS [M+Na]⁺ *m/z* = 339.1409 (calculated for C₁₅H₂₄NaO₇: 339.1414).

Compound 63 : 3.6-Anhydro-2-deoxy-4.5:7.8-di-*O*-isopropylidene-*D*-gulo-*L*-glycero-octonic acid

To a stirred solution of **62** (200 mg, 0.63 mmol) in THF (3 mL) was added 3 mL of an aqueous solution of KOH (70 mg, 1.26 mmoles, 2 eq.) at room temperature. After 24 h was added HCl (1N) until pH = 3. The solvent was removed by half *in vacuo*. The product was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure to give **63**. The crude product was used without further purification.

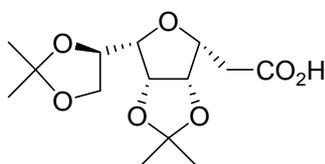
Yield 98 % as a colorless gum

C₁₄H₂₂O₇

Mol. Wt.: 302.32 g/mol

R_f = 0.46 (CH₂Cl₂/MeOH 9/1)

[α]_D = -13° (c = 1.0, CHCl₃)



IR (NaCl) ν 3473, 3182, 2986, 2930, 2868, 1790, 1725 cm⁻¹

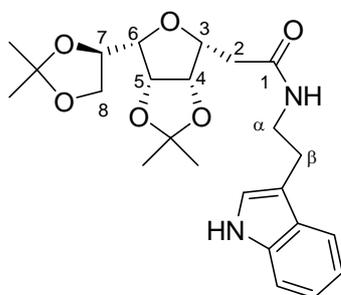
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.29 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.39 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.45 (s, 6H, C(CH₃)₂), 2.86-3.02 (m, 2H, *H*-2), 3.54 (dd, 1H, *H*-6, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz), 3.72 (m, 1H, *H*-8), 3.95 (ddd, 1H, *H*-3, *J* = 7.5 Hz, *J* = 6.0 Hz, *J* = 4.0 Hz), 4.21 (dd, 1H, *H*-8', *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.0 Hz), 4.35 (m, 1H, *H*-7), 4.64 (dd, 1H, *H*-5, *J* = 6.0 Hz, *J* = 4.0 Hz), 4.79 (dd, 1H, *H*-4, *J* = 6.0 Hz, *J* = 4.0 Hz)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 25.0 (C(CH₃)₂), 25.4 (C(CH₃)₂), 25.9 (C(CH₃)₂), 26.8 (C(CH₃)₂), 33.2 (C-2), 66.1 (C-8), 75.5 (C-7), 77.3 (C-3), 81.1, 81.1 (C-4, C-5), 83.6 (C-6), 110.0 (C(CH₃)₂), 113.1 (C(CH₃)₂), 176.3 (C=O)

ESI-HRMS [M+Na]⁺ *m/z* = 325.1245 (calculated for C₁₄H₂₂NaO₇: 325.1258).

Compound 64 : 3.6-Anhydro-2-deoxy-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4.5:7.8-di-*O*-isopropylidene-*D*-gulo-*L*-glycero-octonamide

To a stirred solution of **63** (570 mg, 1.9 mmol) in THF (2 mL) was added under argon *N,N*-carbonyldiimidazole (306 mg, 1.9 mmol) at room temperature. After 30 min, was added the appropriate amine (1.9 mmol). After 12 h under argon atmosphere, the solvent was removed under reduced pressure. The coupled product was purified by preparative high pressure column chromatography.



Yield 80% as a pale yellow solid

$C_{24}H_{32}N_2O_6$

Mol. Wt.: 444.52 g/mol

$R_f = 0.57$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9/1)

$[\alpha]_D = -18^\circ$ ($c = 1.0, CHCl_3$)

mp = 67-69°C

IR (NaCl) ν 3333, 2980, 2930, 2874, 1706, 1650 cm^{-1}

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): $\delta = 1.24$ (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.40 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.43 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.47 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.63 (d, 2H, $H-2$, $J = 7.5$ Hz), 2.99 (t, 2H, $H-\beta$, $J = 6.5$ Hz), 3.48-3.56 (m, 2H, $H-6$, $H-\alpha$), 3.63 (m, 1H, $H-\alpha'$), 3.73 (m, 1H, $H-8$), 3.95 (td, 1H, $H-3$, $J = 7.5$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 4.21 (dd, 1H, $H-8'$, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz), 4.35 (m, 1H, $H-7$), 4.58 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 4.63 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 5.93 (t, 1H, CONH, $J = 5.0$ Hz), 7.07-7.24 (m, 3H, $H-Ar$), 7.37 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 7.0$ Hz), 7.61 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 7.0$ Hz), 8.38 (s, 1H, NHindol)

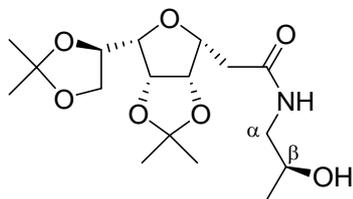
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz): $\delta = 25.1$ ($C(CH_3)_2$), 25.3 ($C(CH_3)_2$), 26.0 ($C(CH_3)_2$), 26.2 ($C(CH_3)_2$), 27.2 ($C-\beta$), 36.4 ($C-2$), 40.1 ($C-\alpha$), 66.5 ($C-8$), 76.1 ($C-7$), 79.0 ($C-3$), 81.4 ($C-5$), 81.7 ($C-4$), 83.9 ($C-6$), 110.2 ($C(CH_3)_2$), 111.6 ($C-h$), 113.0 ($C(CH_3)_2$), 113.1 ($C-c$), 119.0 ($C-e$), 119.7 ($C-g$), 122.4 ($C-b$), 123.2 ($C-f$), 127.8 ($C-d$), 136.8 ($C-i$), 170.6 ($C=O$)

ESI-BRMS $[M+Na]^+$ $m/z = 467.45$ (calculated for $C_{24}H_{32}N_2NaO_6$: 467.22)

Compound 65 : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[(2-(*R*)-hydroxy)propyl]-4.5:7.8-di-O-isopropylidene-D-gulo-L-glycero-octonamide

To a stirred solution of **63** (570 mg, 1.9 mmol) in THF (2 mL) was added under argon *N,N*-carbonyldiimidazole (306 mg, 1.9 mmol) at room temperature. After 30 min, was added the

appropriate amine (1.9 mmol). After 12 h under argon atmosphere, the solvent was removed under reduced pressure. The coupled product was purified by preparative high pressure column chromatography.



Yield 75 % as a colorless liquid

$C_{17}H_{29}NO_7$

Mol. Wt.: 359.41 g/mol

$R_f = 0.55$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9/1)

$[\alpha]_D = -9^\circ$ ($c = 1.0, CHCl_3$)

IR (NaCl) 3428, 2981, 2927, 2873, 1661 cm^{-1}

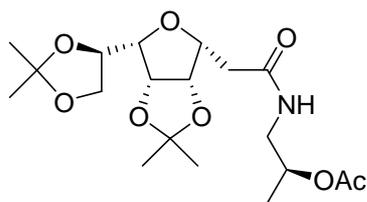
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 1.17$ (d, 3H, CH_3 , $J = 6.0$ Hz), 1.28 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.38 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.44 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.46 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.63 (dd, 1H, $H-2$, $J = 14.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 2.74 (dd, 1H, $H-2$, $J = 14.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 3.02 (m, 1H, $H-\alpha$), 3.47 (ddd, 1H, $H-\alpha$, $J = 14.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz), 3.52 (dd, 1H, $H-6$, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 3.72 (dd, 1H, $H-8$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 3.89 (ddd, 1H, $H-\beta$, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz), 3.96 (ddd, 1H, $H-3$, $J = 7.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.21 (dd, 1H, $H-8'$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.37 (dt, 1H, $H-7$, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 4.63 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 4.71 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 6.47 (t, 1H, CONH, $J = 6.0$ Hz)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz): $\delta = 20.9$ (CH_3), 24.8 ($C(CH_3)_2$), 25.5 ($C(CH_3)_2$), 26.0 ($C(CH_3)_2$), 26.9 ($C(CH_3)_2$), 36.3 ($C-2$), 47.3 ($C-\alpha$), 66.1 ($C-8$), 67.2 ($C-\beta$), 75.5 ($C-7$), 78.6 ($C-3$), 81.1 ($C-5$), 81.6 ($C-4$), 83.5 ($C-6$), 110.0 ($C(CH_3)_2$), 113.0 ($C(CH_3)_2$), 171.5 ($C=O$)

ESI-HRMS $[M+Na]^+$ $m/z = 382.1834$ (calculated for $C_{17}H_{29}NO_7Na$: 382.1836)

Compound 66 : 3,6-Anhydro-2-deoxy-N-[(2-(R)-acetoxypentyl)-4,5:7,8-di-O-isopropylidene-D-gulo-L-glycero-octonamide]

To a stirred solution of **65** (206 mg, 0.57 mmol) in pyridine (6 mL) was added under argon, 120 mg of anhydrid acetic (1.14 mmol, 2 eq). After stirring 12h at room temperature, the solvent was co-evaporated with toluene and CH_2Cl_2 *in vacuo*. The crude product was used without further purification.



Yield 95 % as a colorless liquid

$C_{19}H_{31}NO_8$

Mol. Wt.: 401.45 g/mol

$R_f = 0.42$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 95/5)

$[\alpha]_D = +4^\circ$ ($c = 1.0, CHCl_3$)

IR (NaCl) ν 3336, 2981, 2932, 2867, 1736, 1656 cm^{-1}

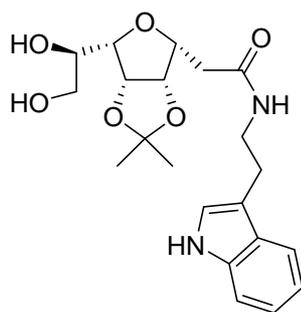
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 1.23$ (d, 3H, CH_3 , $J = 6.0$ Hz), 1.28 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.38 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.43 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.45 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.06 (s, 3H, $COOCH_3$), 2.66 (dd, 1H, $H-2$, $J = 14.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 2.76 (dd, 1H, $H-2'$, $J = 14.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 3.37 (m, 1H, $H-\alpha$), 3.45 (m, 1H, $H-\alpha$), 3.53 (dd, 1H, $H-6$, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 3.70 (dd, 1H, $H-8$, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 3.94 (ddd, 1H, $H-3$, $J = 7.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.21 (dd, 1H, $H-8'$, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.36 (m, 1H, $H-7$), 4.62 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 4.71 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 5.00 (m, 1H, $H-\beta$), 6.21 (t, 1H, $CONH$, $J = 6.0$ Hz)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 17.8$ ($COOCH_3$), 21.7 (CH_3), 25.2 ($C(CH_3)_2$), 25.8 ($C(CH_3)_2$), 26.3 ($C(CH_3)_2$), 27.1 ($C(CH_3)_2$), 36.2 ($C-2$), 44.1 ($C-\alpha$), 66.4 ($C-8$), 70.2 ($C-\beta$), 75.9 ($C-7$), 78.8 ($C-3$), 81.4 ($C-5$), 81.7 ($C-4$), 84.0 ($C-6$), 110.2 ($C(CH_3)_2$), 113.1 ($C(CH_3)_2$), 170.7 ($C=O$), 171.1 ($C=O$)

ESI-HRMS $[M+Na]^+$ $m/z = 424.1940$ (calculated for $C_{19}H_{31}NO_8Na$: 424.1942)

Compound 67 : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-4.5-O-isopropylidene-D-gulo-L-glycero-octonamide

To a stirred solution of **64** (1.0 mmol) in methanol (20 mL) at $0^\circ C$, was added an aqueous solution of HCl 1N (7mL). After stirring at room temperature (24h for **5**, 6h for **6**) was added a sat. aqueous solution of $NaHCO_3$ until $pH = 7$. The solvent was removed by half *in vacuo*. The product was extract with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure to give the corresponding diol used without further purification.



Yield 80 % as a beige solid

$C_{21}H_{28}N_2O_6$

Mol. Wt.: 404.46 g/mol

$R_f = 0.42$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9/1)

$[\alpha]_D = -1^\circ$ ($c = 1.0, CHCl_3$)

mp = 103-104°C

IR (NaCl) ν 3299, 2980, 2930, 2870, 1641 cm^{-1}

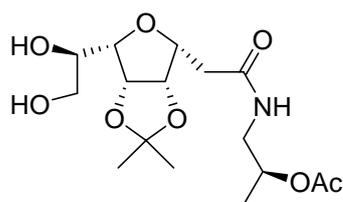
1H NMR (Acetone d_6 , 400 MHz): $\delta = 1.27$ (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.39 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.57 (d, 2H, $H-2$, $J = 7.5$ Hz), 2.96 (t, 2H, $H-\beta$, $J = 6.5$ Hz), 3.45-3.55 (m, 3H, $H-\alpha$, $H-6$), 3.62 (m, 1H, $H-8$), 3.73 (m, 1H, $H-8'$), 3.82 (td, 1H, $H-3$, $J = 7.5$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 3.89 (m, 1H, $H-7$), 4.72 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 4.76 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 7.02 (t, 1H, $H-f$, $J = 7.5$ Hz), 7.10 (t, 1H, $H-g$, $J = 7.5$ Hz), 7.20 (s, 1H, $H-b$), 7.40 (d, 1H, $H-h$, $J = 7.5$ Hz), 7.61 (d, 1H, $H-e$, $J = 7.5$ Hz), 10.02 (s, 1H, $NH-a$)

^{13}C NMR (Acetone d_6 , 100 MHz): $\delta = 24.5$ ($C(CH_3)_2$), 25.6 ($C(CH_3)_2$), 25.8 ($C-\beta$), 35.9 ($C-2$), 40.0 ($C-\alpha$), 63.5 ($C-8$), 71.5 ($C-7$), 78.3 ($C-3$), 81.4 ($C-5$), 82.3 ($C-4$), 82.4 ($C-6$), 111.6 ($C(CH_3)_2$), 111.7 ($C-h$), 112.8 ($C-c$), 118.8 ($C-g$), 118.9 ($C-e$), 121.5 ($C-b$), 123.1 ($C-f$), 128.1 ($C-d$), 137.2 ($C-i$), 170.1 ($C=O$)

ESI-BRMS $[M+Na]^+$ $m/z = 427.27$ (calculated for $C_{21}H_{28}N_2NaO_6$: 427.18).

Compound 68 : 3,6-Anhydro-2-deoxy-N-[(2-(R)-acetoxy)propyl]-4,5-O-isopropylidene-D-gulo-L-glycero-octonamide

To a stirred solution of **66** (1.0 mmol) in methanol (20 mL) at 0°C, was added an aqueous solution of HCl 1N (7mL). After stirring at room temperature (24h for **5**, 6h for **6**) was added a sat. aqueous solution of $NaHCO_3$ until pH = 7. The solvent was removed by half *in vacuo*. The product was extract with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure to give the corresponding diol used without further purification.



Yield 80 % as a pale yellow
amorphous solid

$C_{16}H_{27}NO_8$

Mol. Wt.: 361.39 g/mol

$R_f = 0.42$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9/1)

$[\alpha]_D = +10^\circ$ ($c = 1.0, CHCl_3$)

IR (NaCl) ν 3369, 2986, 2943, 2878, 1728, 1653 cm^{-1}

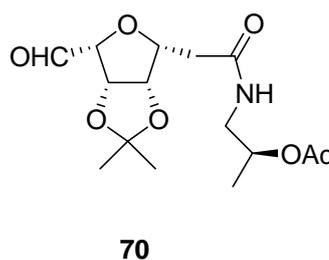
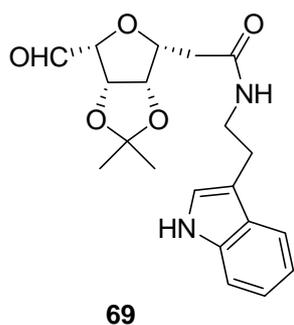
1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): $\delta = 1.23$ (d, 3H, CH_3 , $J = 6.5$ Hz), 1.29 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.45 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.06 (1s, 3H, $COOCH_3$), 2.57 (dd, 1H, $H-2$, $J = 15.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 2.66 (dd, 1H, $H-2'$, $J = 15.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz), 3.32 (m, 1H, $H-\alpha$), 3.43 (m, 1H, $H-\alpha'$), 3.58 (dd, 1H, $H-6$, $J = 7.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 3.70 (dd, 1H, $H-8$, $J = 11.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 3.80 (dd, 1H, $H-8'$, $J = 11.0$ Hz, $J_{7,8'} = 4.0$ Hz), 3.86 (m, 1H, $H-3$), 4.05 (m, 1H, $H-7$), 4.66 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.72 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 5.04 (m, 1H, $H-\beta$), 6.55 (br s, 1H, CONH)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz): $\delta = 17.9$ (CH_3), 21.4 ($COOCH_3$), 24.6 ($C(CH_3)_2$), 25.9 ($C(CH_3)_2$), 36.2 ($C-2$), 44.4 ($C-\alpha$), 66.3 ($C-8$), 70.1 ($C-\beta$), 70.7 ($C-7$), 77.9 ($C-3$), 81.0 ($C-5$), 81.8 ($C-4$), 81.9 ($C-6$), 112.6 ($C(CH_3)_2$), 170.9 ($C=O$), 171.7 ($C=O$)

ESI-HRMS $[M+Na]^+$ $m/z = 384.1635$ (calculated for $C_{16}H_{27}NO_8Na$: 384.1629).

Generale procedure of aldehyde synthesis

To a stirred solution of diol **67** or **68** (1.51 mmol) in methanol (32 mL), was added $NaIO_4$ (646 mg, 3.02 mmol, 2 eq.) under argon. After stirring 14 h at room temperature, the solvent was removed by half *in vacuo*. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (80 mL). The organic layer was washed with water (3 x 10 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Aldehydes **69** and **70** were used without further purification.



IV.1.2- Synthesis of amine partners

Compound 71 : 1*H*-Benzimidazole-2-ethanamine, dihydrochloride

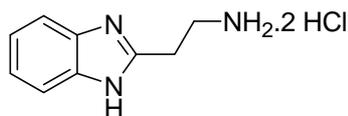
To a stirred solution of 2-amino-aniline (2.16 g, 20 mmol) in HCl (6N, 20 mL) was added β -alanine (2.25 g, 30 mmol, 1.5 eq.). After 24 h, the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was triturated in Et₂O, filtered and the resulting powder was washed several times with Et₂O.

Yield 78 % as a green powder

C₉H₁₃Cl₂N₃

Mol. Wt.: 234.13 g/mol

R_f = 0.04 (CH₂Cl₂/MeOH 9/1)

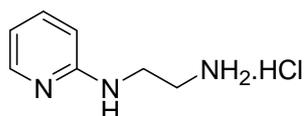


¹H NMR (D₂O, 250 MHz): δ = 3.54-3.70 (m, 4H, CH₂), 7.16 (br s, 1H, NH), 1.53 (s, 3H, C(CH₃)₂), 7.58 (dd, 2H, *H*-Ar, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.0 Hz), 7.76 (dd, 2H, *H*-Ar, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.0 Hz)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 27.1 (CH₂), 39.2 (CH₂), 116.5 (C-Ar), 129.2 (C-Ar), 133.3 (C-Ar), 151.1 (C-Ar)

Compound 72 : *N*-2-pyridinyl-1,2-ethanediamine, monohydrochloride

2-chloro-pyridine (5.00 g, 43.6 mmol) was dissolved in 1,2-diaminoethane (15.7 g, 261.2 mmol, 6 eq.) under stirring at 100°C under argon. After 16 h, the mixture was evaporated under reduced pressure. The crude product was recrystallized in H₂O/EtOH with 5 drops of HCl (12N).



Yield 30 % as a yellow solid

 $C_7H_{12}ClN_3$

Mol. Wt.: 173.64 g/mol

mp = 218-220°C

1H NMR (D_2O , 250 MHz): δ = 3.35 (t, 2H, CH_2 , J = 6.0 Hz), 3.78 (t, 2H, CH_2 , J = 6.0 Hz), 7.01 (t, 1H, H -Ar, J = 6.0 Hz), 7.13 (d, 1H, H -Ar, J = 8.5 Hz), 7.89 (d, 1H, H -Ar, J = 6.0 Hz), 8.01 (t, 1H, H -Ar, J = 8.5 Hz)

Compound 73 : N-2-pyrimidinyl-1,2-ethanediamine, monohydrochloride

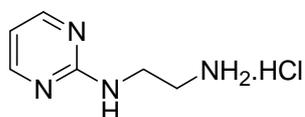
2-chloro-pyrimidine (5.00 g, 43.6 mmol) was dissolved in 1,2-diaminoethane (15.7 g, 261.2 mmol, 6 eq.) under stirring at 100°C under argon. After 16 h, the mixture was evaporated under reduced pressure. The crude product was recrystallized in EtOH with 5 drops of HCl (12N).

Yield 34 % as a yellow solid

 $C_6H_{11}ClN_4$

Mol. Wt.: 174.63 g/mol

mp = 211-213 °C

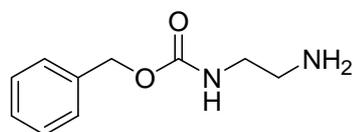


1H NMR (D_2O , 250 MHz): δ = 3.25 (t, 2H, CH_2 , J = 6.0 Hz), 3.67 (t, 2H, CH_2 , J = 6.0 Hz), 6.78 (t, 1H, H -Ar, J = 6.0 Hz), 8.33 (d, 2H, H -Ar, J = 5.0 Hz)

Compound 74 : N-Benzoyloxycarbonyl-1,2-ethanediamine

To a stirred solution of benzyloxycarbonyl chloride (9.38 g, 55 mmol) in dioxane (120 mL) and HCl (3N, 10 mL) was added dropwise a solution of 1,2-diaminoethane (20.0 g, 333 mmol, 6 eq.) in dioxane (80 mL) at 0°C under argon. After 20 h at room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was solubilised in an aqueous solution of NaOH (1N, 150 mL) and the precipitate corresponding to the diprotected product was filtered. The monoprotected product was extract from the filtrate

with CH₂Cl₂ (5 x 100 mL). The combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure.



Yield 30 % as a yellow oil

C₁₀H₁₄N₂O₂

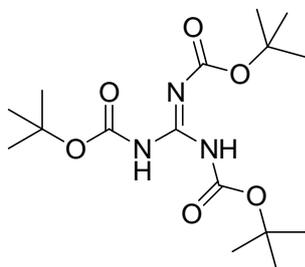
Mol. Wt.: 194.23 g/mol

R_f = 0.11 (CH₂Cl₂/MeOH 9/1)

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.26 (br s, 2H, NH₂), 2.82 (t, 2H, CH₂, J = 5.5 Hz), 3.18-3.26 (m, 2H, CH₂), 5.11 (s, 1H, OCH₂Ph), 5.20 (br s, 1H, NH), 7.28-7.38 (m, 5H, H-Ar)

Compound : tris-*tert*butoxycarbonylguanidine

To a mixture of finely crushed powder of Na₂CO₃ (2.20 g, 20.94 mmol) and KOH (1.173, 20.94 mmol) dissolved in DMSO (21 mL) was added guanidine hydrochloride (2.00 g, 20.94 mmol). After 5 min, Boc₂O (21.68 g, 94.23 mmol, 4.5 eq.) was added and then the mixture was warmed at 40°C. After 3 days, water (500 mL) was added and the mixture was filtered. The crude product was dried under reduced pressure and recrystallized in CH₃CN.



Yield 53 % as a white solid

C₁₆H₂₉N₃O₆

Mol. Wt.: 359.42 g/mol

R_f = 0.31 (Hex/EtOAc 9/1)

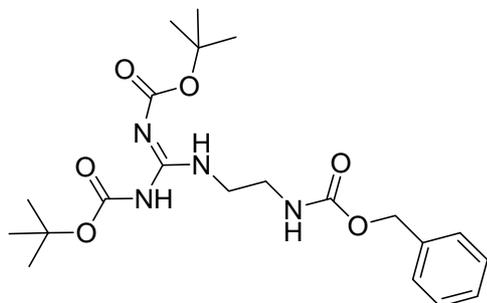
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.50 (s, 18H, C(CH₃)₃)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28.1 (9 x C(CH₃)₃), 83.6 (3 x C(CH₃)₃), 152.7 (C-gua)

Compound 91 : [(2-benzyloxycarbonylaminoethyl)carbonimidoyl]-bis(1,1-dimethylethyl) ester carbamic acid

To a stirred solution of amine **74** (4.00 g, 20 mmol) in DMF (60 mL) was added *N,N'*-bis(*tert*-butoxycarbonyl)-*S*-methylisothiourea (6.6 g, 22 mmol, 1.1 eq.), HgCl₂ (5.6 g, 20 mmol, 1 eq.) and Et₃N (4.2 g, 41 mmol, 2 eq.) under argon at room temperature. After

stirring 6 h at room temperature, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in EtOAc (140 mL). The organic layer was washed with water (40 mL) and brine (40 mL) and then dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The compound was purified by column chromatography.



Yield 72 % as a white solid

C₂₁H₃₂N₄O₆

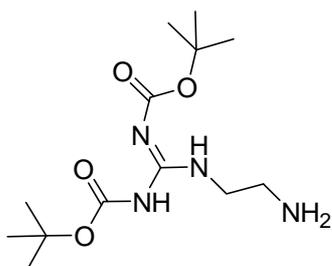
Mol. Wt.: 436.50 g/mol

R_f = 0.76 (Hex/EtOAc 9/1)

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.35-3.44 (m, 2H, CH₂), 3.52-3.62 (m, 2H, CH₂), 5.10 (s, 2H, CH₂Bn), 5.85 (br s, 1H, NH), 7.28-7.38 (m, 5H, H-Ar), 8.54 (br s, 1H, NH), 11.44 (br s, 1H, NH)

Compound 92 : [(2-aminoethyl)carbonimidoyl]-bis(1,1-dimethylethyl) ester carbamic acid

To a solution of **91** (1.00 g, 2.28 mmol) in EtOAc (50 mL) was added Pd/C (10%) (15% w/w). The mixture was stirred under H₂ atmosphere. After 24 h the reaction mixture was filtered through a pad of celite and the solvent removed *in vacuo*.



Yield 85 % as a gum

C₁₃H₂₆N₄O₄

Mol. Wt.: 302.37 g/mol

R_f = 0.11 (EtOAc/MeOH 9/1)

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.51 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.86-2.93 (m, 2H, CH₂), 3.44-3.53 (m, 2H, CH₂), 8.65 (br s, 1H, NH), 11.51 (br s, 1H, NH)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 28.1 (2 x C(CH₃)₃), 28.2 (2 x C(CH₃)₃), 28.3 (2 x C(CH₃)₃), 41.0 (CH₂), 43.4 (CH₂), 79.2 (C(CH₃)₃), 83.0 (C(CH₃)₃), 153.2 (C-gua), 156.4 (OCO), 163.6 (OCO)

IV.1.3- General procedures for arginine mimetics introduction

A : Generale procedure for reductive amination

To a stirred solution of **69** or **70** (0.50 mmol, 1 eq.) in a mixture of methanol (7 mL) and acetic acid (0.5 mL), was added at 0°C under argon the appropriate nucleophile (0.60 mmol, 1.2 eq) and NaBH₃CN (1.1 eq.). After 24 h at room temperature, the solvent was removed *in vacuo* and the mixture was diluted with CH₂Cl₂ (50 mL), washed with water (5 mL) and a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2 x 5 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The compound was purified by column chromatography

B : General procedure for Zemplén reaction

To a solution of amides **76** (0.15 mmol) in methanol (6 mL) was added a catalytic amount of sodium. The mixture was stirred for 20 min at room temperature. Amberlite IR-120 was added until pH = 4 and then filtered. The solvent was removed under reduced pressure. When necessary, the compound was purified by column chromatography.

C : General procedure for Mitsunobu reaction

To a solution cooled to 0°C of alcohol compound (0.384 mmol), *N,N',N''*-tri-(*tert*-butoxycarbonyl)guanidine (413 mg, 1.151 mmol) and PPh₃ (151 mg, 0.576 mmol) in dry THF (10 mL) under argon was added dropwise *via* syringe diisopropyl azodicarboxylate (98 µL, 0.576 mmol) over 5 min. The reaction was stirred at room temperature for 18 h. The solvent was evaporated *in vacuo*. The compound was purified by column chromatography.

D : Generale procedure for Cbz deprotection

To a solution of Cbz protected amines (0.145 mmol) in methanol (6 mL) was added Pd/C (10%) (15% w/w). The mixture was stirred under H₂ atmosphere. After 24 h the reaction mixture was filtered through a pad of celite and the solvent removed *in vacuo*. Then a guanidine is functionalized, the mixture was purified by column chromatography on C18 silica gel (eluant H₂O/CH₃CN 7/3 with 0.1% of TFA) and the product was lyophilised.

E : Generale procedure for guanidinylation

To a stirred solution of amine (0.108 mmol) in DMF (3 mL) was added *N,N'*-bis(dibenzyloxycarbonyl)-*S*-methylisothiurea (77 mg, 0.216 mmol, 2eq.), HgCl₂ (29 mg, 0.108 mmol, 1 eq.) and Et₃N (33 mg, 0.324 mmol, 3 eq.) under argon at room temperature. After stirring 14 h at room temperature, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in EtOAc (40 mL). The organic layer was washed with water (5 mL) and brine (5 mL) and then dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The compound was purified by column chromatography.

***F* : Generale procedure for Boc deprotection**

To a stirred solution of Boc protected guanidine (0.1 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added 1 mL of TFA at 0°C. After stirring for 14h at room temperature, the solvent were removed *in vacuo* and coevaporated with Et₂O. The residue was chromatographed on C18 silica gel (eluant H₂O/CH₃CN 7/3 with 0.1% of TFA) and the product was lyophilised.

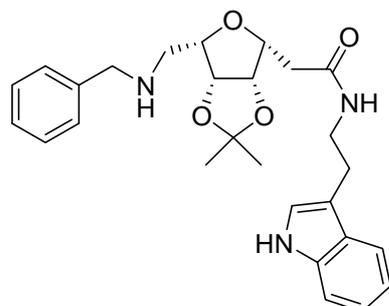
***G* : Generale procedure for saponification.**

To a stirred solution of arginine methyl ester compounds (0.11 mmol) in THF/H₂O (6 mL/2 mL) was added LiOH (3eq for **97**, 5 eq for **98**). After stirring for 14h at room temperature, a solution of HCl (3N) was added dropwise until pH = 6-7. The solvent were removed *in vacuo* and the residue was chromatographed on C18 silica gel (eluant H₂O/CH₃CN 7/3 with 0.1% of TFA) and the product was lyophilised

IV.1.4- Compounds characterisation

Compound 75a : 3.6-Anhydro-2-deoxy-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4.5-*O*-isopropylidene-7-[(phenylmethyl)amino]-*L*-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure A starting from **69**



Yield 55 % as a colorless gum

C₂₇H₃₃N₃O₄

Mol. Wt.: 463.57 g/mol

R_f = 0.37 (AcOEt/MeOH 9/1)

[α]_D = +11° (c = 1.0, CHCl₃)

IR (NaCl) ν 3283, 3053, 2986, 2924, 2851, 1650 cm⁻¹

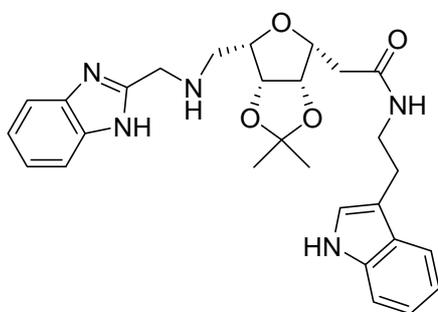
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.27 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.40 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.55 (d, 2H, *H*-2, *J* = 6.5 Hz), 2.88 (t, 2H, *H*-7, *J* = 6.0 Hz), 2.98 (t, 2H, *H*- β , *J* = 6.5 Hz), 3.53-3.70 (m, 3H, *H*- α , *H*-6), 3.75 (m, 1H, *H*-3), 3.82 (s, 2H, *H*-8), 4.57 (dd, 1H, *H*-4, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.5 Hz), 4.63 (dd, 1H, *H*-5, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.5 Hz), 6.11 (t, 1H, CONH, *J* = 5.0 Hz), 6.99 (d, 1H, *H*-b, *J* = 2.0 Hz), 7.15-7.25 (m, 2H, *H*-g, *H*-f), 7.28 (d, 1H, *H*-h, *J* = 7.0 Hz), 7.35-7.45 (m, 5H, *H*-Ar), 7.60 (d, 1H, *H*-e, *J* = 7.0 Hz), 8.04 (s, 1H, NH-a)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 25.2 (C(CH₃)₂), 25.5 (C(CH₃)₂), 26.2 (C- β), 36.7 (C-2), 40.0 (C- α), 48.0 (C-7), 54.5 (C-8), 78.4 (C-3), 81.3 (C-6), 81.4 (C-5), 81.9 (C-4), 111.6 (C-h), 112.7, 113.3 (C-c), 119.1 (C-e), 119.3 (C-f), 122.4 (C-g), 122.5 (C-b), 127.6 (C-Ar), 127.8 (C-d), 128.7 (2 x C-Ar), 128.9 (2 x C-Ar), 136.7 (C-i), 140.4 (C-Ar), 170.9 (C-Ar)

ESI-HRMS [M+H]⁺ *m/z* = 464.2539 (calculated for C₂₇H₃₄N₃O₄: 464.2544).

Compound 75c : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4.5-*O*-isopropylidene-7-[(1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)amino]-*L*-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure A starting from **69**



Yield 50 % as colorless gum

C₂₈H₃₃N₅O₄

Mol. Wt.: 503.59 g/mol

R_f = 0.18 (AcOEt/MeOH 9/1)

[α]_D = +12° (c = 1.0, CHCl₃)

IR (NaCl) ν 3255, 3059, 2980, 2924, 2851, 1647 cm⁻¹

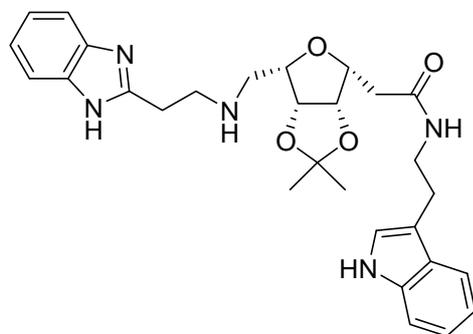
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.28 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.35 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.54 (d, 2H, *H*-2, *J* = 5.5 Hz), 2.89 (t, 2H, *H*-7, *J* = 6 Hz), 2.98 (t, 2H, *H*- β , *J* = 6.5 Hz), 3.43 (m, 1H, *H*-6), 3.52-3.70 (m, 2H, *H*- α), 3.75 (m, 1H, *H*-3), 4.07 (d, 1H, *H*-8, *J* = 15.5 Hz), 4.15 (d, 1H, *H*-8, *J* = 15.5 Hz), 4.52 (m, 1H, *H*-4), 4.57 (m, 1H, *H*-5), 6.28 (t, 1H, CONH, *J* = 5 Hz), 7.01 (s, 1H, *H*-b), 7.10 (t, 1H, *H*-f, *J* = 7.5 Hz), 7.16 (t, 1H, *H*-g, *J* = 7.5 Hz), 7.24 (m, 2H, *H*-Ar), 7.34 (d, 1H, *H*-h, *J* = 7.5 Hz), 7.59 (m, 3H, *H*-Ar, *H*-e), 9.47 (s, 1H, NH-a)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 25.2 (C(CH₃)₂), 25.4 (C- β), 26.2 (C(CH₃)₂), 36.7 (C-2), 40.0 (C- α), 47.7 (C-8), 48.1 (C-7), 78.4 (C-3), 81.0 (C-6), 81.4 (C-5), 81.9 (C-4), 111.8 (C-h), 112.8 (C-c), 112.9 (C(CH₃)₂), 119.0 (C-e), 119.6 (C-f), 122.3 (2 x C-Ar), 122.8 (2 x C-Ar, C-b, C-g), 127.8 (C-d), 136.9 (C-i), 154.2 (3 x C-Ar), 171.1 (C=O)

ESI-HRMS [M+H]⁺ m/z = 504.2623 (calculated for C₂₈H₃₄N₅O₄: 504.2605)

Compound 75d : 3,6-Anhydro-2-deoxy-N-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-4,5-O-isopropylidene-7-[2-(1H-benzimidazol-2-yl)ethylamino]-L-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure A starting from **69**



Yield 55 % as colorless gum

C₂₉H₃₅N₅O₄

Mol. Wt.: 517.62 g/mol

R_f = 0.12 (AcOEt/MeOH 9/1)

[α]_D = +12° (c = 1.0, CHCl₃)

IR (NaCl) ν 3234, 3051, 2927, 2851, 1648 cm⁻¹

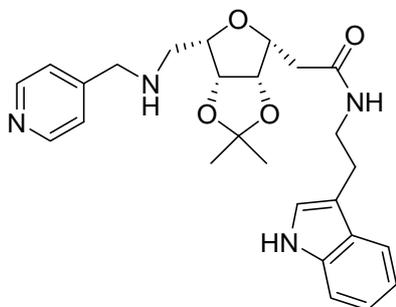
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.29 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.38 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.55-2.55 (m, 2H, H-2), 2.95-3.00 (m, 4H, H-7, H- β), 3.05-3.15 (m, 4H, H-8, H-9), 3.50-3.55 (m, 2H, H-6, H- α), 3.66 (m, 1H, H- α'), 3.82 (m, 1H, H-3), 4.58 (dd, 1H, H-4, J = 6.0 Hz, J = 3.5 Hz), 4.64 (dd, 1H, H-5, J = 3.5 Hz), 6.27 (t, 1H, CONH, J = 5 Hz), 7.02 (s, 1H, H-b), 7.11 (t, 1H, H-f, J = 7.5 Hz), 7.18 (t, 1H, H-g, J = 7.5 Hz), 7.22 (dd, 2H, H-Ar, J = 6.0 Hz, J = 3.0 Hz), 7.37 (d, 1H, H-h), 7.55-7.60 (m, 3H, H-Ar, H-e), 9.07 (s, 1H, NHa)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 25.1 (C(CH₃)₂), 25.5 (C(CH₃)₂), 26.2 (C- β), 28.4 (C-9), 36.6 (C-2), 40.1 (C- α), 47.7 (C-7, C-8), 78.4 (C-3), 80.4 (C-6), 81.4 (C-5), 81.9 (C-4), 111.7 (C-h), 112.9 (C(CH₃)₂), 113.1 (C-c), 115.1 (2 x C-Ar), 119.1 (C-e), 119.7 (C-f), 122.4 (C-g), 122.5 (C-b), 122.6 (2 x C-Ar), 127.9 (C-d), 136.9 (C-i), 138.6 (2 x C-Ar), 154.4 (C-Ar), 170.9 (C=O)

ESI-HRMS [M+H]⁺ m/z = 518.2758 (calculated for C₂₉H₃₆N₅O₄: 518.2767)

Compound 75b : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4.5-*O*-isopropylidene-7-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]-L-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure A starting from **69**



Yield 55 % as colorless gum

$C_{26}H_{32}N_4O_4$

Mol. Wt.: 464.56 g/mol

$R_f = 0.12$ (AcOEt/MeOH 9/1)

$[\alpha]_D = +13^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν 3283, 1650 cm^{-1}

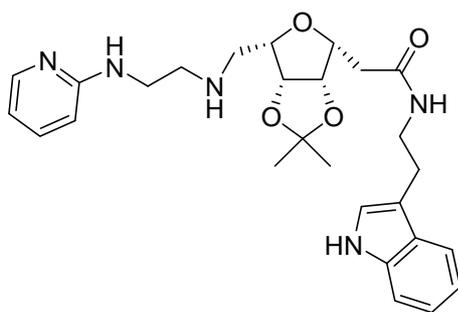
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1.27 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.41 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.58 (d, 2H, *H*-2, $J = 5.5$ Hz), 2.86 (t, 2H, *H*-7, $J = 6.0$ Hz), 2.98 (t, 2H, *H*- β , $J = 6.5$ Hz), 3.60-3.70 (m, 3H, *H*- α , *H*-6), 3.80-3.95 (m, 3H, *H*-8, *H*-3), 4.60 (dd, 1H, *H*-4, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.64 (dd, 1H, *H*-5, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 6.10 (br s, 1H, CONH), 7.03 (s, 1H, *H*-b), 7.13 (t, 1H, *H*-f, $J = 7.5$ Hz), 7.20 (t, 1H, *H*-g, $J = 7.5$ Hz), 7.26 (d, 2H, *H*-Ar, $J = 5.0$ Hz), 7.35 (d, 1H, *H*-h, $J = 7.5$ Hz), 7.61 (d, 1H, *H*-e, $J = 7.5$ Hz), 8.54 (d, 2H, *H*-Ar, $J = 5$ Hz)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 25.1 ($C(CH_3)_2$), 25.6 (*C*- β), 26.2 ($C(CH_3)_2$), 36.6 (*C*-2), 40.2 (*C*- α), 48.0 (*C*-7), 53.1 (*C*-8), 78.4 (*C*-3), 81.1 (*C*-6), 81.4 (*C*-5), 81.8 (*C*-4), 111.6 (*C*-h), 112.7, 113.4 (*C*-c), 119.1 (*C*-e), 119.8 (*C*-f), 122.5 (*C*-b, *C*-g), 123.4 (2 x *C*-Ar), 127.8 (*C*-d), 136.8 (*C*-i), 149.6 (*C*-Ar), 150.1 (2 x *C*-Ar), 170.7 (*C*=O)

ESI-HRMS $[M+H]^+$ $m/z = 465.2532$ (calculated for $C_{26}H_{33}N_4O_4$: 465.2596)

Compound 75e : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4.5-*O*-isopropylidene-7-[2-(pyridin-2-ylamino)ethylamino]-L-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure A starting from **69**



Yield 47 % as colorless gum

 $C_{27}H_{35}N_5O_4$

Mol. Wt.: 493.60 g/mol

 $R_f = 0.08$ (AcOEt/MeOH 9/1) $[\alpha]_D = +2^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$)**IR** (NaCl) ν_{max} 3283, 3051, 2927, 2857, 1723, 1653 cm^{-1}

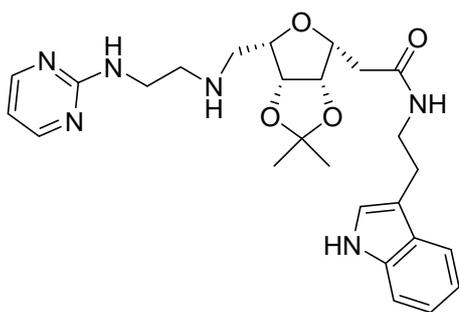
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 1.25$ (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.38 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.50-2.60 (m, 2H, $H-2$), 2.85-2.95 (m, 4H, $H-7$, $H-8$), 2.98 (t, 2H, $H-\beta$, $J = 6$ Hz), 3.41 (t, 2H, $H-9$, $J = 5.5$ Hz), 3.45-3.60 (m, 2H, $H-\alpha$, $H-6$), 3.65-3.75 (m, 2H, $H-\alpha'$, $H-3$), 4.53 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.58 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 5.20 (br s, 1H, CONH), 6.36 (t, 1H, NH, $J = 5.0$ Hz), 6.43 (t, 1H, $H-Ar$, $J = 7.5$ Hz), 6.58 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 7.5$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 7.07 (s, 1H, $H-b$), 7.10 (t, 1H, $H-f$, $J = 7.5$ Hz), 7.17 (t, 1H, $H-g$, $J = 7.5$ Hz), 7.37 (d, 1H, $H-h$, $J = 7.5$ Hz), 7.42 (m, 1H, $H-Ar$), 7.60 (d, 1H, $H-e$, $J = 7.5$ Hz), 8.07 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 4.0$ Hz), 9.58 (s, 1H, NHa)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 25.1$ ($C(CH_3)_2$), 25.4 ($C-\beta$), 26.2 ($C(CH_3)_2$), 36.7 ($C-2$), 40.0 ($C-\alpha$), 41.6 ($C-8$), 47.9 ($C-9$), 49.2 ($C-7$), 78.4 ($C-3$), 80.9 ($C-6$), 81.3 ($C-5$), 81.9 ($C-4$), 108.2 ($C-Ar$), 111.8 ($C-h$), 112.7, 113.1 ($C-c$), 113.3 ($C-e$), 119.1 ($C-f$), 119.6 ($C-g$), 122.3 ($C-b$), 122.7 ($C-d$), 127.9 ($C-i$), 137.0 ($C-Ar$), 138.1 ($C-Ar$), 147.9 ($C-Ar$), 159.0 ($C-Ar$), 171.0 ($C=O$)

ESI-HRMS $[M+H]^+$ $m/z = 494.2786$ (calculated for $C_{27}H_{36}N_5O_4$: 494.2762)

Compound 75f : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-4.5-O-isopropylidene-7-[2-(pyrimidin-2-ylamino)ethylamino]-L-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure A starting from **69**



Yield 45 % as colorless gum

 $C_{26}H_{34}N_6O_4$

Mol. Wt.: 494.59 g/mol

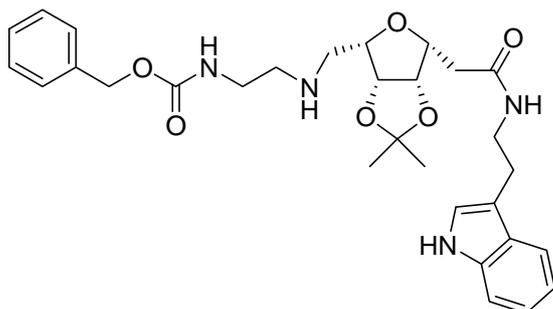
 $R_f = 0.08$ (AcOEt/MeOH 9/1) $[\alpha]_D = +4^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$)IR (NaCl) ν 3288, 3045, 2927, 2857, 1650 cm^{-1}

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 1.26$ (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.39 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.50-2.55 (m, 2H, $H-2$), 2.85-2.90 (m, 4H, $H-7$, $H-8$), 2.99 (t, 2H, $H-\beta$, $J = 6.0$ Hz), 3.50-3.65 (m, 4H, $H-9$, $H-6$, $H-\alpha$), 3.59 (m, 1H, $H-\alpha'$), 3.68 (m, 1H, $H-3$), 4.56 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.60 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 5.66 (t, 1H, CONH, $J = 5.0$ Hz), 6.33 (t, 1H, NH, $J = 5.0$ Hz), 6.55 (t, 1H, $H-Ar$, $J = 5.0$ Hz), 7.09 (s, 1H, $H-b$), 7.11 (t, 1H, $H-f$, $J = 7.5$ Hz), 7.19 (t, 1H, $H-g$, $J = 7.5$ Hz), 7.38 (d, 1H, $H-h$, $J = 7.5$ Hz), 7.60 (d, 1H, $H-e$, $J = 7.5$ Hz), 8.28 (d, 2H, $H-Ar$, $J = 5.0$ Hz), 9.18 (s, 1H, NH-a)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 25.1$ ($C(CH_3)_2$), 25.4 ($C-\beta$), 26.2 ($C(CH_3)_2$), 36.8 ($C-2$), 40.0 ($C-\alpha$), 41.1 ($C-9$), 47.9 ($C-7$), 49.2 ($C-8$), 78.5 ($C-3$), 81.1 ($C-6$), 81.3 ($C-5$), 81.9 ($C-4$), 111.1 ($C-Ar$), 111.7 ($C-h$), 112.7 ($C(CH_3)_2$), 113.3 ($C-c$), 119.1 ($C-e$), 119.7 ($C-f$), 122.4 ($C-g$), 122.6 ($C-b$), 127.9 ($C-d$), 136.9 ($C-i$), 158.5 (2 x $C-Ar$), 162.7 ($C-Ar$), 171.0 ($C=O$)

ESI-HRMS $[M+H]^+$ $m/z = 495.2722$ (calculated for $C_{26}H_{35}N_6O_4$: 495.2720)

Compound 75g : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-4.5-O-isopropylidene-7-[2-(N-benzyloxycarbonylamino)ethylamino]-L-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure A starting from **69**

Yield 50 % as colorless gum

 $C_{30}H_{38}N_4O_6$

Mol. Wt.: 550.65 g/mol

 $R_f = 0.12$ (AcOEt/MeOH 9/1) $[\alpha]_D = +7^\circ$ (c = 1.5, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν 3315, 2927, 1704, 1650 cm^{-1}

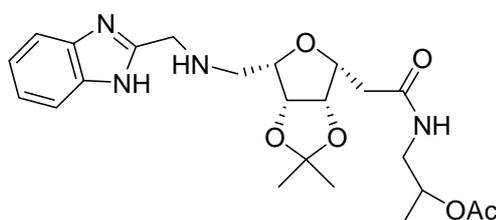
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.24 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.00 (br s, 1H, NH), 2.56 (d, 2H, H-2, J = 6.5 Hz), 2.70-2.75 (m, 2H, H-8), 2.80 (d, 2H, H-7, J = 6.0 Hz), 2.96 (t, 2H, H- β , J = 6.5 Hz), 3.20-3.25 (m, 2H, H-9), 3.44 (m, 1H, H-6), 3.50-3.65 (m, 2H, H- α), 3.76 (m, 1H, H-3), 4.55-4.60 (m, 2H, H-4, H-5), 5.11 (s, 2H, H-10), 5.40 (t, 1H, CONH, J = 5.0 Hz), 6.18 (t, 1H, OCONH, J = 5.0 Hz), 7.02 (d, 1H, H-b, J = 2 Hz), 7.10 (td, 1H, H-f, J = 7.5 Hz, J = 2 Hz), 7.18 (td, 1H, H-g, J = 7.5 Hz, J = 2 Hz), 7.25-7.40 (m, 6H, H-h, H-Ar), 7.59 (d, 1H, H-e, J = 7.5 Hz), 8.82 (s, 1H, NH-a)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 24.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.3 (C- β), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 36.4 (C-2), 39.9 (C- α), 40.6 (C-8), 47.6 (C-9), 49.1 (C-7), 66.9 (C-10), 78.1 (C-3), 80.9 (C-6), 81.1 (C-5), 81.6 (C-4), 111.5 (C-h), 112.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 113.0 (C-c), 118.9 (C-e), 119.5 (C-f), 122.2 (C-g), 122.4 (C-b), 127.6 (C-d), 128.3 (3 x C-Ar), 128.7 (2 x C-Ar), 136.6 (C-i), 136.7 (C-Ar), 156.9 (OCONH), 171.0 (CONH)

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z = 551.2859 (calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_6$: 551.2864)

Compound 76c : 3,6-Anhydro-2-deoxy-N-[(2-(R)-acetoxy)propyl]-4,5-O-isopropylidene-7-[1H-benzimidazol-2-ylmethyl)amino]-L-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure A starting from **70**



Yield 45 % as colorless gum

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$

Mol. Wt.: 460.52 g/mol

R_f = 0.12 (AcOEt/MeOH 9/1)

$[\alpha]_D = +21^\circ$ (c = 1.0, CHCl_3)

IR (NaCl) ν 3261, 3061, 2986, 2927, 1734, 1658 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.23 (d, 3H, CH_3 , J = 6.0 Hz), 1.37 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.43 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.05 (1s, 3H, OCOCH_3), 2.61 (dd, 1H, H-2, J = 15.0 Hz, J = 5.0 Hz), 2.66 (dd, 1H, H-2', J = 14.0 Hz, J = 7.0 Hz), 2.99 (dd, 1H, H-7, J = 12.5 Hz, J = 5.5 Hz), 3.08

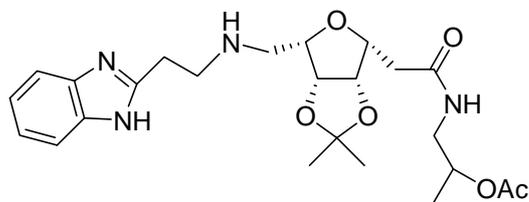
(dd, 1H, *H*-7', *J* = 12.5 Hz, *J* = 7.0 Hz), 3.37 (m, 1H, *H*-α), 3.46 (m, 1H, *H*-α'), 3.67 (ddd, 1H, *H*-6, *J* = 7.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, *J* = 4.0 Hz), 3.93 (ddd, 1H, *H*-3, *J* = 7.0 Hz, *J* = 5.0 Hz, *J* = 3.5 Hz), 4.14 (d, 1H, *H*-8, *J* = 16.0 Hz), 4.25 (d, 1H, *H*-8', *J* = 16.0 Hz), 4.69 (dd, 1H, *H*-5, *J* = 6.0 Hz, *J* = 4.0 Hz), 4.75 (dd, 1H, *H*-4, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.5 Hz), 5.02 (m, 1H, *H*-β), 6.29 (t, 1H, CONH, *J* = 6.0 Hz), 7.24 (dd, 2H, *H*-Ar, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.0 Hz), 7.58 (dd, 2H, *H*-Ar, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.0 Hz)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 18.0 (OCOCH₃), 21.6 (CH₃), 25.4 (C(CH₃)₂), 26.3 (C(CH₃)₂), 36.5 (C-2), 44.4 (C-α), 47.9 (C-8), 48.2 (C-7), 70.4 (C-β), 78.4 (C-3), 81.0 (C-6), 81.6 (C-5), 81.8 (C-4), 112.9 (C(CH₃)₂), 115.5 (2 x C-Ar), 122.6 (2 x C-Ar), 138.7 (C-Ar), 154.4 (2 x C-Ar), 171.0 (C=O), 171.4 (C=O)

ESI-HRMS [M+H]⁺ *m/z* = 461.2389 (calculated. for C₂₃H₃₃N₄O₆: 461.2395).

Compound 76d : 3.6-Anhydro-2-deoxy-*N*-[(2-(*R*-acetoxy)propyl]-4.5-*O*-isopropylidene-7-[2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)ethylamino]-*L*-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure A starting from **70**



Yield 50 % as colorless gum

C₂₄H₃₄N₄O₆

Mol. Wt.: 474.55 g/mol

R_f = 0.10 (AcOEt/MeOH 9/1)

[α]_D = +15° (c = 1.0, CHCl₃)

IR (NaCl) ν 3256, 2986, 2943, 1734, 1650 cm⁻¹

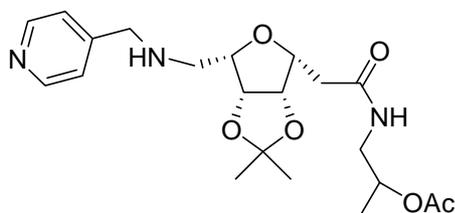
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.20 (d, 3H, CH₃, *J* = 6.0 Hz), 1.33 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.42 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.06 (1s, 3H, OCOCH₃), 2.61 (d, 2H, *H*-2, *J* = 6.5 Hz), 3.02 (d, 2H, *H*-9, *J* = 6.0 Hz), 3.05-3.15 (m, 4H, *H*-7, *H*-8), 3.35-3.45 (m, 2H, *H*-α), 3.67 (td, 1H, *H*-6, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.0 Hz), 3.93 (td, 1H, *H*-3, *J* = 6.5 Hz, *J* = 3.0 Hz), 4.65-4.60 (m, 2H, *H*-4, *H*-5), 4.95 (m, 1H, *H*-β), 6.37 (t, 1H, CONH, *J* = 6.0 Hz), 7.18 (dd, 2H, *H*-Ar, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.0 Hz), 7.52 (dd, 2H, *H*-Ar, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.0 Hz)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 17.8 (OCOCH₃), 21.4 (CH₃), 25.0 (C(CH₃)₂), 26.0 (C(CH₃)₂), 28.6 (C-9), 36.2 (C-2), 44.1 (C- α), 47.7 (C-7, C-8), 70.1 (C- β), 78.1 (C-3), 80.6 (C-6), 81.4 (C-5), 81.6 (C-4), 112.7 (C(CH₃)₂), 114.9 (2 x C-Ar), 122.1 (2 x C-Ar), 138.5 (C-Ar), 154.7 (2 x C-Ar), 170.7 (C=O), 171.0 (C=O)

ESI-HRMS [M+H]⁺ m/z = 475.2521 (calculated for C₂₄H₃₅N₄O₆: 475.2551)

Compound 76b : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[(2-(R)-acetoxy)propyl]-4.5-O-isopropylidene-7-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]-L-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure A starting from **70**



Yield 25 % as colorless gum

C₂₁H₃₁N₃O₆

Mol. Wt.: 421.49 g/mol

R_f = 0.10 (AcOEt/MeOH 9/1)

[α]_D = +13° (c = 1.0, CHCl₃)

IR (NaCl) ν_{\max} 3294, 2932, 1734, 1656 cm⁻¹

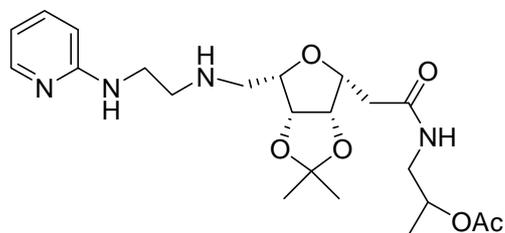
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.21 (d, 3H, CH₃), J = 6.0 Hz), 1.30 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.43 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.01 (1s, 3H, OCOCH₃), 2.28 (br s, 1H, NH), 2.61 (d, 2H, H-2, J = 5.0 Hz), 2.91 (d, 2H, H-7, J = 6.5 Hz), 3.35-3.50 (m, 2H, H- α), 3.68 (td, 1H, H-6, J = 6.5 Hz, J = 3.0 Hz), 3.84 (d, 1H, H-3, J = 5.0 Hz), 3.90 (s, 2H, H-8), 4.63-4.70 (m, 2H, H-4, H-5), 4.97 (m, 1H, H- β), 6.31 (t, 1H, CONH, J = 6.0 Hz), 7.27 (d, 2H, H-Ar, J = 6 Hz), 8.52 (d, 2H, H-Ar, J = 6.0 Hz)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 17.8 (OCOCH₃), 21.4 (CH₃), 25.0 (C(CH₃)₂), 26.0 (C(CH₃)₂), 36.4 (C-2), 44.1 (C- α), 47.9 (C-8), 52.9 (C-7), 70.1 (C- β), 78.3 (C-3), 81.0 (C-6), 81.3 (C-5), 81.6 (C-4), 112.5 (C(CH₃)₂), 123.2 (2 x C-Ar), 149.4 (C-Ar), 149.9 (2 x C-Ar), 170.7 (C=O), 170.9 (C=O)

ESI-HRMS [M+H]⁺ m/z = 422.2287 (calculated for C₂₁H₃₂N₃O₆: 422.2286)

Compound 76e : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[(2-(R)-acetoxy)propyl]-4.5-O-isopropylidene-7[2-(pyridin-2-ylamino)ethylamino]-L-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure A starting from **70**



Yield 25 % as colorless gum

$C_{22}H_{34}N_4O_6$

Mol. Wt.: 450.53 g/mol

$R_f = 0.22$ (AcOEt/MeOH 2/1)

$[\alpha]_D = +15^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν 3321, 3067, 2927, 1731, 1658 cm^{-1}

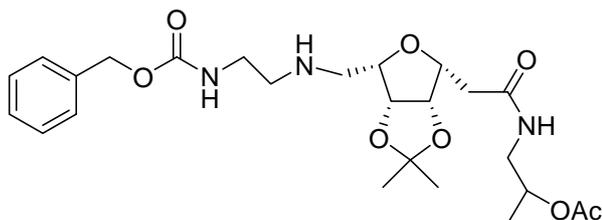
1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): $\delta = 1.22$ (d, 3H, CH_3 , $J = 6.0$ Hz), 1.29 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.42 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.03 (1s, 3H, $OCOCH_3$), 2.39 (br s, 1H, NH), 2.57 (dd, 1H, $H-2$, $J = 13.5$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 2.65 (dd, 1H, $H-2'$, $J = 13.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz), 2.94 (m, 4H, $H-7$, $H-8$), 3.30-3.45 (m, 4H, $H-\alpha$, $H-9$), 3.66 (td, 1H, $H-6$, $J = 6.0$ Hz, $J = 3$ Hz), 3.93 (td, 1H, $H-3$, $J = 7.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz), 4.60-4.70 (m, 2H, $H-4$, $H-5$), 4.98 (m, 1H, $H-\beta$), 5.08 (br s, 1H, NH), 6.40 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 8.5$ Hz), 6.45 (t, 1H, $CONH$, $J = 6.0$ Hz), 6.55 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 6.5$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 7.39 (ddd, 1H, $H-Ar$, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 7.58 (dd, 1H, $H-Ar$, $J = 5.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz): $\delta = 17.8$ ($OCOCH_3$), 21.4 (CH_3), 25.0 ($C(CH_3)_2$), 26.0 ($C(CH_3)_2$), 36.4 ($C-2$), 41.6 ($C-9$), 44.0 ($C-\alpha$), 47.8 ($C-7$), 49.0 ($C-8$), 70.1 ($C-\beta$), 78.2 ($C-3$), 81.0 ($C-6$), 81.3 ($C-5$), 81.6 ($C-4$), 107.4 ($C-Ar$), 112.5 ($C(CH_3)_2$), 112.9 ($C-Ar$), 137.5 ($C-Ar$), 148.2 ($C-Ar$), 159.0 ($C-Ar$), 170.8 ($C=O$), 171.0 ($C=O$)

ESI-HRMS $[M+H]^+$ $m/z = 451.2525$ (calculated for $C_{22}H_{35}N_4O_6$: 451.2551)

Compound 76g : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[(2-(R)-acetoxy)propyl]-4.5-O-isopropylidene-7[2-(N-benzyloxycarbonylamino)ethylamino]-L-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure A starting from **70**



Yield 75 % as colorless gum

 $C_{25}H_{37}N_3O_8$

Mol. Wt.: 507.58 g/mol

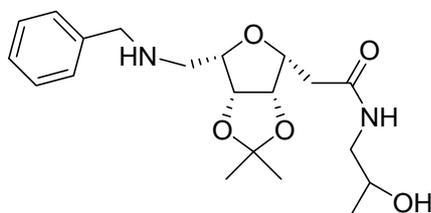
 $R_f = 0.14$ (AcOEt/MeOH 9/1) $[\alpha]_D = +10^\circ$ ($c = 0.71$, $CHCl_3$)**IR** (NaCl) ν 3315, 2976, 2933, 2868, 1715, 1656 cm^{-1}

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): $\delta = 1.21$ (d, 3H, $J = 6$ Hz), 1.29 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.44 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.04 (s, 3H, $OCOCH_3$), 2.56-2.65 (m, 2H, $H-2$), 2.75-2.95 (m, 4H, $H-7$, $H-8$), 3.23-3.45 (m, 4H, $H-\alpha$, $H-9$), 3.62 (m, 1H, $H-6$), 3.86 (m, 1H, $H-3$), 4.61-4.70 (m, 2H, $H-4$, $H-5$), 4.96 (m, 1H, $H-\beta$), 5.10 (s, 2H, $H-10$), 5.38 (br s, 1H, NH), 5.50 (br s, 1H, $CONH$), 6.27 (br s, 1H, $CONH$), 7.30-7.40 (m, 5H, $H-Ar$)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz): $\delta = 17.5$ ($OCOCH_3$), 21.2 (CH_3), 24.7 ($C(CH_3)_2$), 25.8 ($C(CH_3)_2$), 36.1 ($C-2$), 43.9 ($C-9$), 47.5 ($C-\alpha$), 49.0 ($C-7$), 50.5 ($C-8$), 66.6 ($C-10$), 69.9 ($C-\beta$), 77.9 ($C-3$), 80.8 ($C-6$), 81.1 ($C-5$), 81.4 ($C-4$), 112.3 ($C(CH_3)_2$), 128.0 (3 x $C-Ar$), 128.5 (2 x $C-Ar$), 136.6 ($C-Ar$), 156.5 ($CONH$), 170.6 ($C=O$), 170.8 ($C=O$)

ESI-HRMS $[M+H]^+$ $m/z = 508.2641$ (calculated for $C_{25}H_{38}N_3O_8$: 508.2653).

Compound 77a : 3,6-Anhydro-2-deoxy-N-[(2-(*R*)-hydroxy)propyl]-4,5-*O*-isopropylidene-7-[(phenylmethyl)amino]-L-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure A starting from **70**

Yield 40 % (for 2 step) as a colorless gum

 $C_{20}H_{30}N_2O_5$

Mol. Wt.: 378.46 g/mol

 $R_f = 0.10$ (AcOEt/MeOH 9/1) $[\alpha]_D = +5^\circ$ ($c = 0.85$, $CHCl_3$)**IR** (NaCl) ν 3315, 2927, 2852, 1650 cm^{-1}

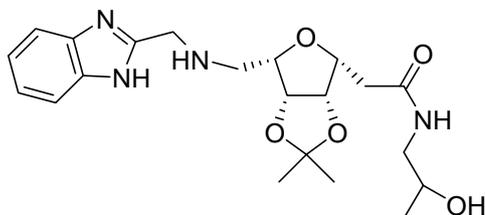
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.08 (d, 3H, CH₃, J = 6.5 Hz), 1.25 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.40 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.52 (dd, 1H, H -2, J = 15.5 Hz, J = 6 Hz), 2.61 (dd, 1H, H -2', J = 15.5 Hz, J = 9 Hz), 2.87 (d, 2H, H -7, J = 6 Hz), 2.95 (m, 1H, H - α), 3.37 (ddd, 1H, H - α' , J = 13.5 Hz, J = 6.5 Hz, J = 3 Hz), 3.62 (td, 1H, H -6, J = 6 Hz, J = 3 Hz), 3.75 (s, 2H, H -8), 3.78-3.88 (m, 2H, H -3, H - β), 4.58-4.65 (m, 2H, H -4, H -5), 6.69 (t, 1H, CONH, J = 5.5 Hz), 7.25-7.30 (m, 5H, H -Ar)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 21.0 (CH₃), 24.9 (C(CH₃)₂), 26.0 (C(CH₃)₂), 36.4 (C-2), 47.2 (C- α), 47.8 (C-7), 54.1 (C-8), 66.7 (C- β), 78.2 (C-3), 80.7 (C-6), 81.4 (C-5), 81.6 (C-4), 112.5 (C(CH₃)₂), 127.3 (C-Ar), 128.4 (2 x C-Ar), 128.6 (2 x C-Ar), 139.6 (C-Ar), 171.7 (C=O)

ESI-HRMS [M+H]⁺ m/z = 379.2226 (calculated for C₂₀H₃₁N₂O₅: 379.2227).

Compound 77c : 3.6-Anhydro-2-deoxy-*N*-[(2-(*R*)-hydroxy)propyl]-4.5-*O*-isopropylidene-7-[1*H*-benzoimidazol-2-ylmethyl]amino]-*L*-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure B starting from **76c**



Yield : 85 % as a colorless gum

C₂₁H₃₀N₄O₅

Mol. Wt.: 418.49 g/mol

R_f = 0.35 (AcOEt/MeOH 2/1)

[α]_D = +7° (c = 1.0, CHCl₃)

IR (NaCl) ν 3288, 2981, 2932, 1648 cm⁻¹

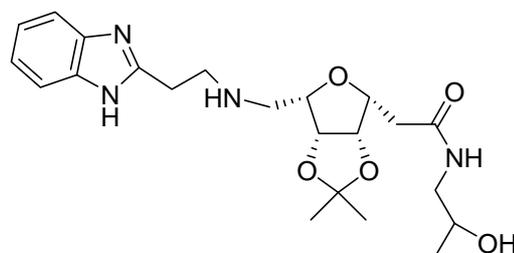
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.29 (d, 3H, CH₃, J = 6.5 Hz), 1.30 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.39 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.51 (dd, 1H, H -2, J = 14.0 Hz, J = 3.5 Hz), 2.66 (dd, 1H, H -2', J = 14.0 Hz, J = 10.0 Hz), 2.87 (m, 1H, H - α), 2.95-3.05 (m, 2H, H -7), 3.60-3.71 (m, 2H, H -6, H - α'), 3.88 (dt, 1H, H -3, J = 10.0 Hz, J = 3.0 Hz), 4.06 (m, 1H, H - β), 4.13 (s, 2H, H -8), 4.62 (dd, 1H, H -4, J = 6.0 Hz, J = 4.0 Hz), 4.68 (dd, 1H, H -5, J = 6.0 Hz, J = 3.0 Hz), 6.74 (br s, 1H, NH), 7.24 (dd, 2H, H -Ar, J = 6.0 Hz, J = 3.0 Hz), 7.57 (dd, 2H, H -Ar, J = 6.0 Hz, J = 3.0 Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 21.0$ (CH_3), 24.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 36.8 ($\text{C}-2$), 47.4 ($\text{C}-\alpha$), 47.8 ($\text{C}-8$), 48.6 ($\text{C}-7$), 66.1 ($\text{C}-\beta$), 78.6 ($\text{C}-3$), 80.7 ($\text{C}-6$), 81.5 ($\text{C}-5$), 81.6 ($\text{C}-4$), 112.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 115.1 (2 x $\text{C}-\text{Ar}$), 122.6 (2 x $\text{C}-\text{Ar}$), 138.5 ($\text{C}-\text{Ar}$), 153.1 (2 x $\text{C}-\text{Ar}$), 171.9 ($\text{C}=\text{O}$)

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 419.2289$ (calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_5$: 419.2289)

Compound 77d : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[(2-(*R*)-hydroxy)propyl]-4.5-*O*-isopropylidene-7-[2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)ethylamino]-L-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure B starting from **76d**



Yield : 80 % as a colorless gum

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$

Mol. Wt.: 432.51 g/mol

$R_f = 0.20$ (AcOEt/MeOH 3/2)

$[\alpha]_D = 0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

IR (NaCl) ν 3283, 2981, 2932, 1648 cm^{-1}

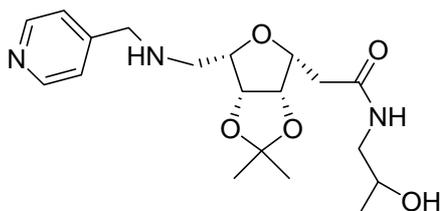
^1H NMR ($\text{MeOH } d_4$, 250 MHz): $\delta = 1.15$ (d, 3H, CH_3 , $J = 6.5$ Hz), 1.29 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.40 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.59 (dd, 1H, $H-2$, $J = 14.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz), 2.67 (dd, 1H, $H-2'$, $J = 14.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 3.04 (d, 2H, $H-7$, $J = 6.0$ Hz), 3.10-3.25 (m, 6H, $H-\alpha$, $H-8$, $H-9$), 3.74 (td, 1H, $H-6$, $J_{6,7} = 6.0$ Hz, $J_{5,6} = 3.0$ Hz), 3.78-3.87 (m, 1H, $H-\beta$), 3.88 (ddd, 1H, $H-3$, $J = 7.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz), 4.71 (dd, 1H, $H-4$, $J = 5.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz), 4.74 (dd, 1H, $H-5$, $J = 5.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz), 7.22 (dd, 2H, $H-\text{Ar}$, $J = 6$ Hz, $J = 3$ Hz), 7.54 (dd, 2H, $H-\text{Ar}$, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz)

^{13}C NMR ($\text{MeOH } d_4$, 62.9 MHz): $\delta = 21.0$ (CH_3), 24.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 29.4 ($\text{C}-9$), 36.6 ($\text{C}-2$), 45.3 ($\text{C}-\alpha$), 47.8 ($\text{C}-8$), 48.5 ($\text{C}-7$), 67.4 ($\text{C}-\beta$), 79.5 ($\text{C}-3$), 81.1 ($\text{C}-6$), 82.7 ($\text{C}-5$), 83.0 ($\text{C}-4$), 113.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 115.6 (2 x $\text{C}-\text{Ar}$), 123.4 (2 x $\text{C}-\text{Ar}$), 139.6 ($\text{C}-\text{Ar}$), 154.5 (2 x $\text{C}-\text{Ar}$), 173.6 ($\text{C}=\text{O}$)

ESI-HRMS $[M+H]^+$ $m/z = 433.2445$ (calculated for $C_{22}H_{33}N_4O_5$: 433.2445)

Compound 77b : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[(2-(*R*)-hydroxy)propyl]-4.5-*O*-isopropylidene-7-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]-L-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure B starting from **76b**



Yield : 70 % as a colorless gum

$C_{19}H_{29}N_3O_5$

Mol. Wt.: 379.45 g/mol

$R_f = 0.24$ (AcOEt/MeOH 2/1)

$[\alpha]_D = -9^\circ$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν 3315, 1650 cm^{-1}

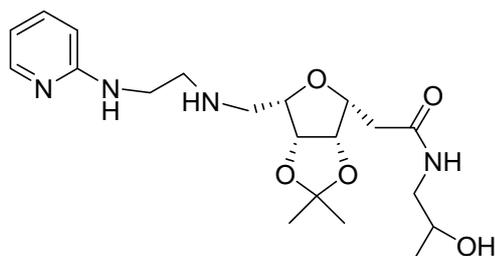
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 1.18$ (d, 3H, CH_3 , $J = 6.5$ Hz), 1.32 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.46 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.56 (dd, 1H, $H-2$, $J = 14.5$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 2.66 (dd, 1H, $H-2'$, $J = 14.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz), 2.96 (d, 2H, $H-7$, $J = 6.0$ Hz), 3.05 (ddd, 1H, $H-\alpha$, $J = 13.5$ Hz, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz), 3.43 (ddd, 1H, $H-\alpha'$, $J = 13.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz), 3.76 (td, 1H, $H-6$, $J = 6.5$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 3.88-3.96 (m, 4H, $H-3$, $H-\beta$, $H-8$), 4.64-4.69 (m, 2H, $H-4$, $H-5$), 6.72 (t, 1H, CONH, $J = 6.0$ Hz), 7.34 (d, 2H, $H-Ar$, $J = 5.5$ Hz), 8.57 (d, 2H, $H-Ar$, $J = 5.5$ Hz)

^{13}C NMR (MeOH d_4 , 62.9 MHz): $\delta = 21.0$ (CH_3), 25.0 ($C(CH_3)_2$), 26.3 ($C(CH_3)_2$), 30.9 ($C-2$), 36.5 ($C-\alpha$), 47.9 ($C-8$), 52.7 ($C-7$), 67.4 ($C-\beta$), 79.6 ($C-3$), 80.7 ($C-6$), 82.7 ($C-5$), 83.1 ($C-4$), 113.6 ($C(CH_3)_2$), 125.3 (2 x $C-Ar$), 149.4 ($C-Ar$), 150.4 (2 x $C-Ar$), 173.6 ($C=O$)

ESI-HRMS $[M+H]^+$ $m/z = 380.2183$ (calculated for $C_{19}H_{30}N_3O_5$: 380.2180)

Compound 77e : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[(2-(*R*)-hydroxy)propyl]-4.5-*O*-isopropylidene-7[2-(pyridin-2-ylamino)ethylamino]-L-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure B starting from **76e**



Yield : 82 % as a colorless gum

$C_{20}H_{32}N_4O_5$

Mol. Wt.: 408.49 g/mol

$R_f = 0.15$ (AcOEt/MeOH 2/1)

$[\alpha]_D = +10^\circ$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν 3310, 1650 cm^{-1}

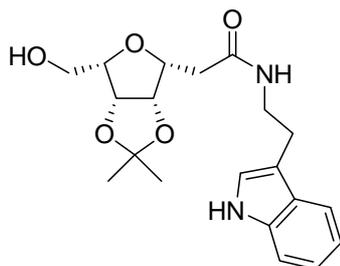
1H NMR (MeOH d_4 , 400 MHz): $\delta = 1.16$ (d, 3H, CH_3 , $J = 6.5$ Hz), 1.32 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.44 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.60-2.72 (m, 2H, $H-2$), 3.05 (dd, 2H, $H-8$, $J = 11.0$ Hz, $J = 6$ Hz), 3.13 (d, 2H, $H-7$, $J = 6.0$ Hz), 3.15 (dd, 1H, $H-\alpha$, $J = 13.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 3.21 (dd, 1H, $H-\alpha'$, $J = 13.5$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 3.50 (t, 2H, $H-9$, $J = 6$ Hz), 3.78 (td, 1H, $H-6$, $J = 6$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 3.84 (m, 1H, $H-\beta$), 3.99 (ddd, 1H, $H-3$, $J = 7.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.74 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.77 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 6.60 (m, 2H, $H-Ar$), 7.47 (ddd, 1H, $H-Ar$, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 2$ Hz), 7.98 (m, 1H, $H-Ar$)

^{13}C NMR (MeOH d_4 , 100 MHz): $\delta = 21.0$ (CH_3), 24.9 ($C(CH_3)_2$), 26.3 ($C(CH_3)_2$), 36.5 ($C-2$), 41.4 ($C-9$), 47.8 ($C-\alpha$), 48.4 ($C-8$), 50.4 ($C-7$), 67.4 ($C-\beta$), 79.6 ($C-3$), 80.2 ($C-6$), 82.6 ($C-5$), 83.0 ($C-4$), 110.5 ($C-Ar$), 113.6 ($C(CH_3)_2$), 113.7 ($C-Ar$), 139.1 ($C-Ar$), 147.9 ($C-Ar$), 160.4 ($C-Ar$), 173.5 ($C=O$)

ESI-HRMS $[M+H]^+$ $m/z = 409.2444$ (calculated for $C_{20}H_{33}N_4O_5$: 409.2445).

Compound 78 : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-4.5-O-isopropylidene-D-galacto-heptonamide

To a stirred solution of aldehyde **69** (3.13 g, 8.40 mmol) in MeOH (190 mL) was added $NaBH_4$ (320 mg, 8.40 mmol) at $0^\circ C$. After 1 h, at room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was diluted in CH_2Cl_2 (300 mL) and the organic layer was washed with a solution of HCl (pH = 2) until pH = 5 and then with water until pH = 7. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was used without further purification.



Yield 90 % as a pale yellow powder

$C_{20}H_{26}N_2O_5$

Mol. Wt.: 374.43 g/mol

$R_f = 0.38$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9/1)

$[\alpha]_D = 3^\circ$ ($c = 1.50, CHCl_3$)

mp = 94°C

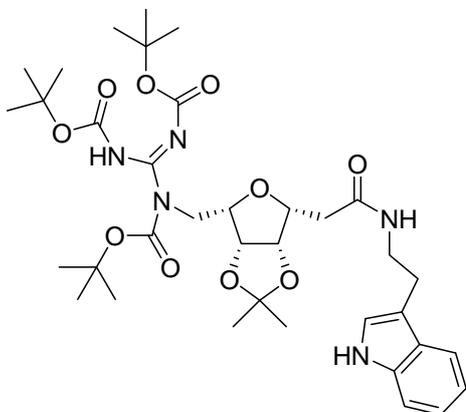
IR (NaCl) ν 3327 (-OH), 1645 (-CO) cm^{-1}

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): $\delta = 1.27$ (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.43 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.58 (d, 2H, $H-2$, $J = 7.5$ Hz), 2.98 (t, 2H, $H-\beta$, $J = 6.5$ Hz), 3.56 (m, 3H, $H-6$, $2H-\alpha$), 3.86 (m, 3H, $H-3$, $H-7$, $H-7'$), 4.60 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6$ Hz), 4.70 (dd, 1H, $H-4$), 6.12 (t, 1H, CONH, $J = 5$ Hz), 7.14 (m, 3H, $H-Ar$), 7.38 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 7.0$ Hz), 7.61 (d, 1H, $H-Ar$, $J = 7.0$ Hz), 8.30 (s, 1H, NH-a)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz): $\delta = 24.6$ ($C(CH_3)_2$), 25.1 ($C(CH_3)_2$), 25.8 ($C-\beta$), 35.2 ($C-2$), 39.9 ($C-\alpha$), 60.8 ($C-7$), 78.1 ($C-3$), 81.3 ($C-5$), 81.4 ($C-4$), 81.6 ($C-6$), 111.5 ($C(CH_3)_2$), 112.5 ($C-Ar$), 118.7 ($C-Ar$), 119.3 ($C-Ar$), 122.0 ($C-Ar$), 122.8 ($C-Ar$), 127.5 ($C-Ar$), 136.6 (2 x $C-Ar$), 170.9 (CO)

Compound 80 : 3,6-Anhydro-2-deoxy-N-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-4,5-O-isopropylidene-7-[N-[tris(tert-butyloxy)carbonyl]aminoiminomethyl]-D-galactose heptonamide

Prepared using general procedure C starting from **78**



Yield 20 % as a gum

$C_{36}H_{53}N_5O_{10}$

Mol. Wt.: 715.83 g/mol

$R_f = 0.38$ (Hex/AcOEt 1/2)

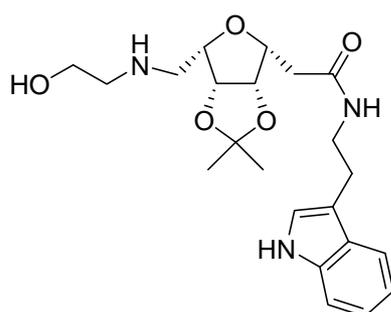
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.23 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.37 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.52 (s, 27H, C(CH₃)₃), 2.43 (dd, 1H, *H*-2, *J* = 16.0 Hz, *J* = 2.5 Hz), 2.55 (dd, 1H, *H*-2, *J* = 16.0 Hz, *J* = 9.5 Hz), 2.92-3.08 (m, 2H, *H*-β), 3.30-3.41 (m, 2H, *H*-3, *H*-α), 3.75-3.85 (m, 2H, *H*-6, *H*-α'), 3.94 (dd, 1H, *H*-7, *J* = 14.0 Hz, *J* = 7.5 Hz), 4.09 (dd, 1H, *H*-7', *J* = 14.0 Hz, *J* = 6.0 Hz), 4.44 (dd, 1H, *H*-4, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.5 Hz), 4.64 (dd, 1H, *H*-5, *J* = 6.0 Hz, *J* = 4.0 Hz), 5.32 (br s, 1H, CONH), 7.03 (d, 1H, *H*-Ar, *J* = 1.5 Hz), 7.09 (t, 1H, *H*-Ar, *J* = 7.5 Hz), 7.17 (t, 1H, *H*-Ar, *J* = 7.5 Hz), 7.36 (d, 1H, *H*-Ar, *J* = 7.5 Hz), 7.59 (d, 1H, *H*-Ar, *J* = 7.5 Hz), 9.36 (s, 1H, NH-indole)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 24.9 (C(CH₃)₂), 25.2 (C-β), 25.8 (C(CH₃)₂), 28.2 (9 x C(CH₃)₃), 36.6 (C-2), 39.2 (C-α), 46.3 (C-7), 77.9 (C-3), 79.1 (C-5), 80.6 (C-4), 81.9 (C-6), 84.0 (3 x C(CH₃)₃), 111.8 (C-Ar), 112.6 (C(CH₃)₂), 119.0 (C-Ar), 119.4 (C-Ar), 122.1 (C-Ar), 122.7 (C-Ar), 129.0 (C-Ar), 132.5 (C-Ar), 137.0 (C-Ar), 152.5 (C-gua), 154.3 (3 x C(CH₃)₃), 170.9 (CO)

ESI-MS [M+H]⁺ *m/z* = 716.23 (calculated for C₃₆H₅₄N₅O₁₀: 716.39)

Compound 81 : 3.6-Anhydro-2-deoxy-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4.5-*O*-isopropylidene-7-[(2-hydroxy)ethylamino]-*L*-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure A starting from **69**



Yield 45% as a colorless gum

C₂₂H₃₁N₃O₅

Mol. Wt.: 417.50 g/mol

R_f = 0.10 (AcOEt/MeOH 2/1)

[α]_D = +7° (c = 0.55, CHCl₃)

IR (NaCl) ν 3297, 2986, 2934, 2857, 1652 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.23 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.39 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.52 (m, 2H, *H*-2), 2.70-2.98 (m, 8H, *H*-7, *H*-8, *H*-9, *H*-β), 3.42-3.68 (m, 3H, *H*-6, *H*-α), 3.73 (td, 1H, *H*-3, *J* = 6.5 Hz, *J* = 3.5 Hz), 4.49 (dd, 1H, *H*-5, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.5 Hz), 4.54 (dd, 1H, *H*-4, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.5 Hz), 6.25 (t, 1H, CONH, *J* = 5.5 Hz), 7.01 (s, 1H, *H*-Ar), 7.08 (ddd,

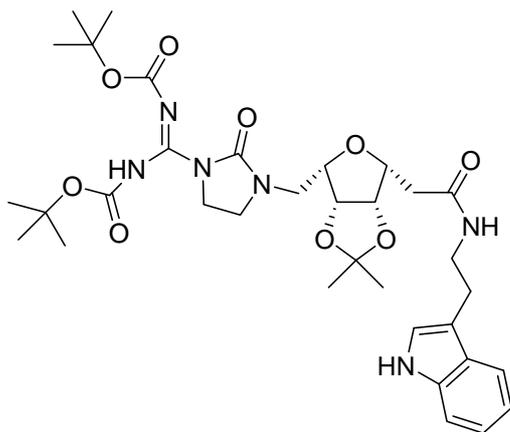
^1H , *H*-Ar, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 7.16 (ddd, 1H, *H*-Ar, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 7.36 (br d, 1H, *H*-Ar, $J = 8.0$ Hz), 7.56 (br d, 1H, *H*-Ar, $J = 7.5$ Hz), 9.10 (br s, 1H, NH)

^{13}C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): $\delta = 24.7$ (C(CH₃)₂), 25.0 (C- β), 25.8 (C(CH₃)₂), 36.2 (C-2), 39.7 (C-8), 47.7 (C- α), 51.3 (C-7), 60.7 (C-9), 77.9 (C-3), 80.8 (C-6), 81.0 (C-5), 81.4 (C-4), 111.3 (C(CH₃)₂), 112.2 (C-Ar), 112.6 (C-Ar), 118.6 (C-Ar), 119.2 (C-Ar), 121.9 (C-Ar), 122.3 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 136.5 (C-Ar), 170.6 (C=O)

ESI-HRMS [M+Na]⁺ $m/z = 440.2156$ (calculated for C₂₂H₃₁N₃NaO₅: 440.2156)

Compound 82 : 3,6-Anhydro-2-deoxy-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4,5-*O*-isopropylidene-7-[3-[*N*-[bis(*tert*-butyloxy)carbonyl]aminoiminomethyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-*L*-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure C starting from **81**



Yield 35 % as a white solid

C₃₄H₄₈N₆O₉

Mol. Wt.: 684.78 g/mol

$R_f = 0.34$ (AcOEt)

$[\alpha]_D = +8^\circ$ ($c = 0.45$, CHCl₃)

IR (NaCl) ν_{max} 3320, 2975, 2932, 2873, 1763, 1709, 1650 cm⁻¹

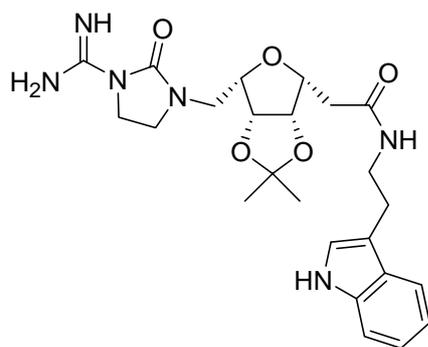
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.24$ (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.38 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.50 (s, 18H, 2 x C(CH₃)₃), 2.50 (dd, 1H, *H*-2, $J = 13.5$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 2.58 (dd, 1H, *H*-2', $J = 13.5$ Hz, $J = 5.5$ Hz), 2.94 (t, 2H, *H*- β , $J = 6.5$ Hz), 3.20-3.53 (m, 6H, *H*-6, *H*- α , *H*-7, *H*-9), 3.60-3.80 (m, 4H, *H*-3, *H*- α' , *H*-8), 4.50-4.60 (m, 2H, *H*-4, *H*-5), 6.24 (t, 1H, CONH, $J = 5.5$ Hz), 7.01 (d, 1H, *H*-Ar, $J = 2$ Hz), 7.05 (t, 1H, *H*-Ar, $J = 7.5$ Hz), 7.14 (t, 1H, *H*-Ar, $J = 7.5$ Hz), 7.35 (d, 1H, *H*-Ar, $J = 7.5$ Hz), 7.55 (d, 1H, *H*-Ar, $J = 7.5$ Hz), 9.12 (br s, 1H, NH), 10.54 (br s, 1H, NH)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz): δ = 24.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.2 ($\text{C}-\beta$), 25.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.10 (2 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.1 ($\text{C}-2$), 40.1 ($\text{C}-\alpha$), 41.1 ($\text{C}-8$), 42.3 ($\text{C}-9$), 42.8 ($\text{C}-7$), 78.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 78.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{C}-3$), 79.3 ($\text{C}-6$), 80.6 ($\text{C}-5$), 81.4 ($\text{C}-4$), 111.4 ($\text{C}-\text{Ar}$), 112.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 112.7 ($\text{C}-\text{Ar}$), 118.6 ($\text{C}-\text{Ar}$), 119.1 ($\text{C}-\text{Ar}$), 121.8 ($\text{C}-\text{Ar}$), 122.4 ($\text{C}-\text{Ar}$), 127.4 ($\text{C}-\text{Ar}$), 136.5 ($\text{C}-\text{Ar}$), 144.7 (2 x OCON), 156.7 ($\text{C}-\text{gua}$, NCON), 170.2 ($\text{C}=\text{O}$)

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z = 707.3411 (calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{NaO}_9$: 707.3375)

Compound 83 : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4.5-*O*-isopropylidene-7-[3-[*N*-(aminoiminomethyl)]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-*L*-galactose heptonamide

Prepared using general procedure F starting from **82**



Yield 72 % as a white solid

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5$

Mol. Wt.: 484.55 g/mol

R_f = 0.26 ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{TFA}$ 6/4/0.1)

on C18 silica

$[\alpha]_D^{25} = +8^\circ$ ($c = 0.65$, MeOH)

IR (NaCl) ν_{max} 3353, 2986, 2932, 1739, 1681 cm^{-1}

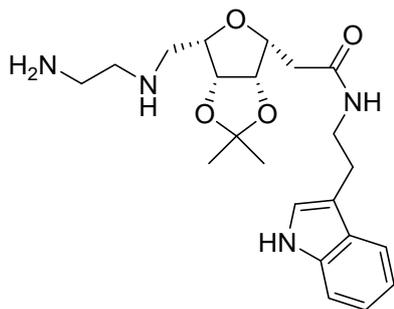
^1H NMR (MeOH d_4 , 250 MHz): δ = 1.27 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.43 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.51 (dd, 1H, $H-2$, $J = 13$ Hz, $J = 4$ Hz), 2.59 (dd, 1H, $H-2'$, $J = 13$ Hz, $J = 6$ Hz), 2.92 (t, 2H, $H-\beta$, $J = 7$ Hz), 3.39-3.80 (m, 9H, $H-6$, $H-\alpha$, $H-7$, $H-8$, $H-9$), 3.86 (ddd, 1H, $H-3$, $J = 7.5$ Hz, $J = 5.5$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.61 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.68 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 6.99 (ddd, 1H, $H-\text{Ar}$, $J = 8$ Hz, $J = 7$ Hz, $J = 1$ Hz), 7.06 (s, 1H, $H-\text{Ar}$), 7.07 (ddd, 1H, $H-\text{Ar}$, $J = 8$ Hz, $J = 7$ Hz, $J = 1$ Hz), 7.32 (d, 1H, $H-\text{Ar}$, $J = 7$ Hz), 7.55 (d, 1H, $H-\text{Ar}$, $J = 8$ Hz)

^{13}C NMR (MeOH d_4 , 62.9 MHz): δ = 23.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}-\beta$), 35.2 ($\text{C}-2$), 40.0 ($\text{C}-9$, $\text{C}-\alpha$), 41.7 ($\text{C}-7$), 42.7 ($\text{C}-8$), 78.1 ($\text{C}-3$), 78.6 ($\text{C}-6$), 81.0 ($\text{C}-5$), 81.5 ($\text{C}-4$), 110.8 ($\text{C}-\text{Ar}$), 111.9 ($\text{C}-\text{Ar}$), 112.2 ($\text{C}-\text{Ar}$), 117.9 ($\text{C}-\text{Ar}$), 118.2 ($\text{C}-\text{Ar}$), 120.9 ($\text{C}-\text{Ar}$), 122.1 ($\text{C}-\text{Ar}$), 127.4 ($\text{C}-\text{Ar}$), 136.7 ($\text{C}-\text{Ar}$), 154.9 ($\text{C}-\text{gua}$), 155.1 ($\text{C}-\text{gua}$), 171.7 ($\text{C}=\text{O}$)

ESI-HRMS $[M+H]^+$ $m/z = 485.2503$ (calculated for $C_{24}H_{33}N_6O_5$: 485.2512)

Compound 84 : 3,6-Anhydro-2-deoxy-N-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4,5-*O*-isopropylidene-7-[2-(amino)ethylamino]-L-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure D starting from **75g**



Yield : 90 % as a colorless liquid

$C_{22}H_{32}N_4O_4$

Mol. Wt.: 416.51 g/mol

$R_f = 0.08$ (AcOEt/MeOH 2/1)

$[\alpha]_D = +8^\circ$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν 3251, 2976, 2933, 2857, 1645 cm^{-1}

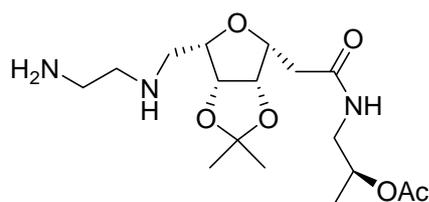
1H NMR (MeOH d_4 , 250 MHz): $\delta = 1.30$ (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.44 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.59 (m, 2H, *H*-2), 2.85-3.00 (m, 8H, *H*-7, *H*- β , *H*-8, *H*-9), 3.51 (m, 2H, *H*- α), 3.61 (m, 1H, *H*-6), 3.86 (m, 1H, *H*-3), 4.62 (m, 1H, *H*-4), 4.69 (m, 1H, *H*-5), 7.00 (td, 1H, *H*-f, $J = 7.5$ Hz, $J = 1$ Hz), 7.06 (td, 1H, *H*-g, $J = 7.5$ Hz, $J = 1$ Hz), 7.10 (s, 1H, *H*-b), 7.37 (br d, 1H, *H*-h, $J = 7.5$ Hz), 7.59 (br d, 1H, *H*-e, $J = 7.5$ Hz)

^{13}C NMR (MeOH d_4 , 62.9 MHz): $\delta = 25.1$ ($C(CH_3)_2$), 26.3 (*C*- β), 26.4 ($C(CH_3)_2$), 36.7 (*C*-2), 40.3 (*C*-8), 41.6 (*C*- α), 45.5 (*C*-9), 47.2 (*C*-7), 79.5 (*C*-3), 81.7 (*C*-6), 82.6 (*C*-5), 83.0 (*C*-4), 112.4 ($C(CH_3)_2$, *C*-h), 113.4 (*C*-c), 119.5 (*C*-e), 119.7 (*C*-f), 122.5 (*C*-g), 123.7 (*C*-b), 128.9 (*C*-d), 138.2 (*C*-i), 173.3 (*C*=O)

ESI-HRMS $[M+H]^+$ $m/z = 417.2523$ (calculated for $C_{22}H_{33}N_4O_4$: 417.2496)

Compound 85 : 3,6-Anhydro-2-deoxy-N-[(2-(*R*-acetoxy)propyl]-4,5-*O*-isopropylidene-7-[2-(amino)ethylamino]-L-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure D starting from **76g**



Yield : 99 % as a colorless gum

 $C_{17}H_{31}N_3O_6$

Mol. Wt.: 373.44 g/mol

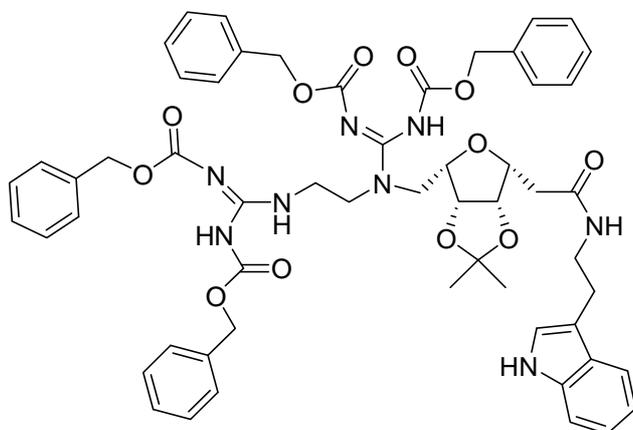
 $R_f = 0.08$ (AcOEt/MeOH 2/1) $[\alpha]_D = -26^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$)IR (NaCl) ν_{max} 3277, 2981, 2933, 2873, 1734, 1650 cm^{-1}

1H NMR (MeOH d_4 , 250 MHz): $\delta = 1.20$ (d, 3H, CH_3 , $J = 6.0$ Hz), 1.31 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.44 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.03 (1s, 3H, $OCOCH_3$), 2.57-2.65 (m, 2H, $H-2$), 2.82-2.97 (m, 4H, $H-7$, $H-8$), 3.23-3.45 (m, 4H, $H-\alpha$, $H-9$), 3.66 (m, 1H, $H-6$), 3.91 (m, 1H, $H-3$), 4.67-4.77 (m, 2H, $H-4$, $H-5$), 4.96 (m, 1H, $H-\beta$)

^{13}C NMR (MeOH d_4 , 62.9 MHz): $\delta = 17.9$ ($OCOCH_3$), 21.3 (CH_3), 25.1 ($C(CH_3)_2$), 26.4 ($C(CH_3)_2$), 36.5 ($C-2$), 41.4 ($C-9$), 44.6 ($C-\alpha$), 49.0 ($C-8$), 51.9 ($C-7$), 71.0 ($C-\beta$), 79.4 ($C-3$), 81.6 ($C-6$), 82.7 ($C-5$), 83.1 ($C-4$), 113.4 ($C(CH_3)_2$), 172.5 ($C=O$), 173.6 ($C=O$)

ESI-HRMS $[M+H]^+$ $m/z = 374.2285$ (calculated for $C_{17}H_{32}N_3O_6$: 374.2286)

Compound 86 : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-4.5-O-isopropylidene-7-[[N-[bis[(phenylmethoxy)carbonyl]]aminoiminomethyl]-N-[2-bis[(phenylmethoxy)carbonyl]]guanidinoethyl]amino]-L-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure E starting from **84**

Yield : 35 % as a colorless gum

 $C_{56}H_{60}N_8O_{12}$

Mol. Wt.: 1037.12 g/mol

 $R_f = 0.62$ (AcOEt) $[\alpha]_D = +12^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$)IR (NaCl) ν_{max} 3349, 2924, 2853, 1734, 1643 cm^{-1}

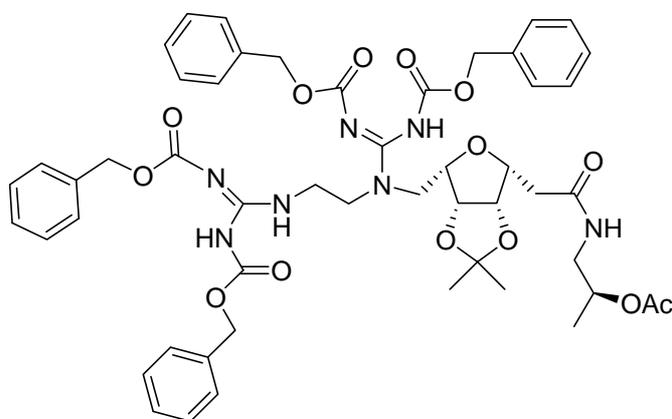
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 1.24 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.27 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.30-2.42 (m, 2H, $H-2$), 2.75-3.00 (m, 2H, $H-\beta$), 3.22-3.36 (m, 2H, $H-\alpha$), 3.50-3.70 (m, 6H, $H-7$, $H-8$, $H-9$), 3.78 (m, 1H, $H-3$), 3.90 (m, 1H, $H-6$), 4.30-4.38 (m, 2H, $H-4$, $H-5$), 5.05 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.12 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.19 (s, 4H, 2x OCH_2Ph), 6.95 (d, 1H, $H\text{-Ar}$, $J = 2$ Hz), 7.04-7.18 (m, 2H, $H\text{-Ar}$), 7.26-7.38 (m, 20H, $H\text{-Ar}$), 7.42 (m, 1H, $H\text{-Ar}$), 7.55 (d, 1H, $H\text{-Ar}$, $J = 7.5$ Hz), 8.45 (br s, 1H, NH_{gua}), 9.04 (br s, 1H, NH_{gua}), 9.50 (br s, 1H, NH_{gua})

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz): δ = 24.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 29.9 ($\text{C}-\beta$), 36.4 ($\text{C}-2$, $\text{C}-7$), 39.6 ($\text{C}-\alpha$, $\text{C}-8$, $\text{C}-9$), 67.4 (2 x OCH_2Ph), 68.0 (OCH_2Ph), 68.5 (OCH_2Ph), 78.7 ($\text{C}-3$), 79.2 ($\text{C}-6$), 80.7 ($\text{C}-5$), 82.0 ($\text{C}-4$), 111.6 ($\text{C}\text{-Ar}$), 112.2 ($\text{C}\text{-Ar}$), 112.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 118.7 ($\text{C}\text{-Ar}$), 119.2 ($\text{C}\text{-Ar}$), 121.9 ($\text{C}\text{-Ar}$), 123.0 ($\text{C}\text{-Ar}$), 127.7 ($\text{C}\text{-Ar}$), 128.3 (4 x $\text{C}\text{-Ar}$), 128.6 (4 x $\text{C}\text{-Ar}$), 128.7 (4 x $\text{C}\text{-Ar}$), 128.9 (4 x $\text{C}\text{-Ar}$), 129.0 (4 x $\text{C}\text{-Ar}$), 134.8 (2 x $\text{C}\text{-Ar}$), 136.7 ($\text{C}\text{-Ar}$), 136.8 (2 x $\text{C}\text{-Ar}$), 153.7 (2 x $\text{C}\text{-gua}$), 156.5 (2 x OCONH), 163.6 (2 x OCONH), 170.1 ($\text{C}=\text{O}$)

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z = 1037.4390 (calculated for $\text{C}_{56}\text{H}_{61}\text{N}_8\text{O}_{12}$: 1037.4392)

Compound 87 : 3.6-Anhydro-2-deoxy-*N*-[(2-(*R*-acetoxy)propyl]-4.5-*O*-isopropylidene-7-[[*N*-[bis[(phenylmethoxy)carbonyl]]aminoiminomethyl]-*N*-[2-bis[(phenylmethoxy)carbonyl]]guanidinoethyl]amino]-*L*-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure E starting from **85**



Yield : 25 % as a colorless gum

$\text{C}_{51}\text{H}_{59}\text{N}_7\text{O}_{14}$

Mol. Wt.: 994.05 g/mol

$R_f = 0.51$ (AcOEt)

$[\alpha]_D = -2^\circ$ ($c = 0.75$, CHCl_3)

IR (NaCl) ν_{max} 3332, 2981, 2938, 1734, 1642, 1618 cm^{-1}

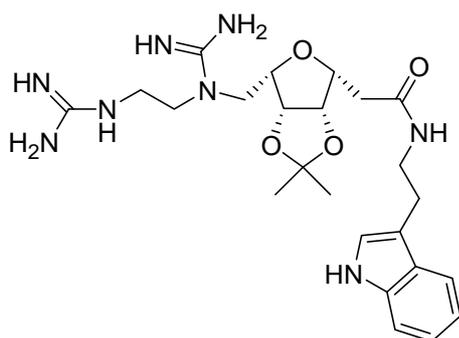
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.21 (d, 3H, CH₃, J = 6.0 Hz), 1.21 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.33 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.04 (1s, 3H, OCOCH₃), 2.50 (d, 2H, H-2, J = 6.0 Hz), 3.36 (m, 1H, H- α), 3.43 (m, 1H, H- α'), 3.55-3.70 (m, 6H, H-7, H-8, H-9), 3.87 (m, 1H, H-3), 3.96 (m, 1H, H-6), 4.35-4.45 (m, 2H, H-4, H-5), 4.96 (m, 1H, H- β), 5.10 (s, 4H, OCH₂Ph), 5.16 (s, 4H, OCH₂Ph), 6.05 (br s, 1H, CONH), 7.35-7.40 (m, 20H, H-Ar), 8.49 (br s, 1H, NH_{gua}), 9.34 (br s, 1H, NH_{gua}), 11.63 (br s, 1H, NH_{gua})

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 17.9 (OCOCH₃), 21.6 (CH₃), 25.1 (C(CH₃)₂), 26.1 (C(CH₃)₂), 36.4 (C-2), 39.1 (C-9), 44.2 (C- α), 48.0 (C-7), 49.5 (C-8), 67.6 (2 x OCH₂Ph), 68.7 (2 x OCH₂Ph), 70.2 (C- β), 78.9 (C-3), 79.2 (C-6), 81.1 (C-4), 81.8 (C-5), 113.0 (C(CH₃)₂), 128.5 (2 x C-Ar), 128.7 (4 x C-Ar), 128.9 (4 x C-Ar), 128.9 (4 x C-Ar), 129.1 (4 x C-Ar), 129.2 (2 x C-Ar), 135.0 (2 x C-Ar), 137.0 (2 x C-Ar), 153.9 (2 x C-gua), 156.7 (2 x OCONH), 163.9 (2 x OCONH), 170.5 (C=O), 171.0 (C=O)

ESI-HRMS [M+H]⁺ m/z = 994.4187 (calculated for C₅₁H₆₀N₇O₁₄: 994.4198)

Compound 88 : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-4.5-O-isopropylidene-7-[N-(aminoiminomethyl)-N-(2-guanidinoethyl)amino]-L-galactonamide

Prepared using general procedure D starting from **86**



Yield 90 % as a white solid

C₂₄H₃₆N₈O₄

Mol. Wt.: 500.59 g/mol

R_f = 0.24 (H₂O/CH₃CN/TFA 6/4/0.1)

on C18 silica

[α]_D = +9° (c = 0.30, MeOH)

IR (NaCl) ν_{\max} 3363, 2927, 2851, 1672 cm⁻¹

¹H NMR (MeOH d₄, 400 MHz): δ = 1.32 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.47 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.52-2.66 (m, 2H, H-2), 2.96 (t, 2H, H- β , J = 7 Hz), 3.36-3.42 (m, 2H, H-7), 3.43-3.65 (m, 6H, H- α , H-8, H-9), 3.75 (m, 1H, H-6), 3.92 (ddd, 1H, H-3, J = 8 Hz, J = 5.5 Hz, J = 3.5 Hz), 4.69 (dd, 1H, H-4, J = 6 Hz, J = 3.5 Hz), 4.77 (dd, 1H, H-5, J = 6 Hz, J = 3.5 Hz), 7.02 (t,

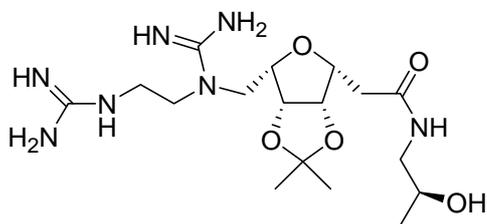
^1H , $H\text{-Ar}$, $J = 7.5$ Hz), 7.07-7.12 (m, 2H, $H\text{-Ar}$), 7.35 (d, 1H, $H\text{-Ar}$, $J = 7.5$ Hz), 7.58 (d, 1H, $H\text{-Ar}$, $J = 7.5$ Hz)

^{13}C NMR (MeOH d_4 , 100 MHz): $\delta = 23.8$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.2 ($\text{C-}\beta$), xxxxx 35.5 (C-2), 39.6 (C-7), 40.5 ($\text{C-}\alpha$), 48.9 (C-8), 49.1 (C-9), 78.8 (C-3), 79.4 (C-6), 81.3 (C-5), 81.9 (C-4), 111.3 (C-Ar), 112.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 112.7 (C-Ar), 118.3 (C-Ar), 118.6 (C-Ar), 121.3 (C-Ar), 122.5 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 137.1 (C-Ar), 158.3, (C-gua) 159.5 (C-gua), 172.0 (C=O)

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 501.2943$ (calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_8\text{O}_4$: 501.2932)

Compound 89 : 3.6-Anhydro-2-deoxy- N -[(2- R)-hydroxypropyl]-4.5- O -isopropylidene-7-[[N -(aminoiminomethyl)- N -(2-guanidinoethyl)amino]- L -galactose]heptonamide

Prepared using general procedure D starting from **87**



Yield 90 % as a white solid

$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_5$

Mol. Wt.: 415.49 g/mol

$R_f = 0.35$ ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{TFA}$ 6/4/0.1)

on C18 silica

$[\alpha]_D = -5^\circ$ ($c = 0.55$, MeOH)

IR (NaCl) ν 3342, 2976, 2927, 1674 cm^{-1}

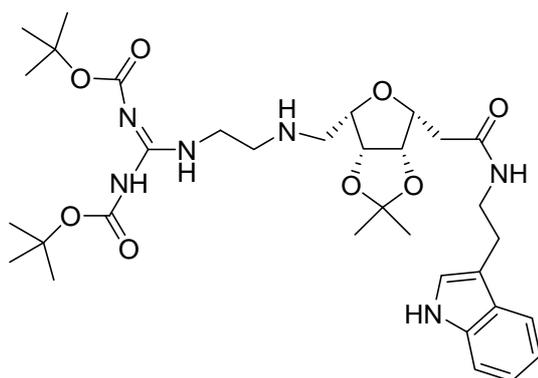
^1H NMR (MeOH d_4 , 400 MHz): $\delta = 1.17$ (d, 3H, CH_3 , $J = 6$ Hz), 1.34 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.49 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.61-2.72 (m, 2H, $H\text{-2}$), 3.14 (dd, 1H, $H\text{-}\alpha$, $J = 13.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 3.25 (dd, 1H, $H\text{-}\alpha'$, $J = 13.5$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 3.52 (t, 2H, $H\text{-9}$, $J = 6.0$ Hz), 3.60-3.71 (m, 4H, $H\text{-7}$, $H\text{-8}$), 3.79-3.87 (m, 2H, $H\text{-6}$, $H\text{-}\beta$), 4.00 (m, 1H, $H\text{-3}$), 4.76 (dd, 1H, $H\text{-5}$, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.82 (dd, 1H, $H\text{-4}$, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz)

^{13}C NMR (MeOH d_4 , 100 MHz): $\delta = 19.9$ (CH_3), 23.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 35.3 (C-2), 38.7 (C-9), 46.7 ($\text{C-}\alpha$), 48.7 (C-8), 49.6 (C-7), 66.4 ($\text{C-}\beta$), 78.9 (C-3 , C-6), 81.2 (C-5), 81.9 (C-4), 112.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 157.8 (C-gua), 158.2 (C-gua), 172.4 (C=O)

ESI-HRMS $[M+H]^+$ $m/z = 416.2622$ (calculated for $C_{17}H_{34}N_7O_5$: 416.2621)

Compound 93 : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4.5-*O*-isopropylidene-7-[N-[2-[bis(*tert*-butyloxy)carbonyl]]guanidinoethyl]amino]-L-galactoseptonamide

Prepared using general procedure A starting from **69**



Yield 40 % as a white solid

$C_{33}H_{50}N_6O_8$

Mol. Wt.: 658.79 g/mol

$R_f = 0.14$ (AcOEt/MeOH 9/1)

$[\alpha]_D = +9^\circ$ ($c = 0.45$, $CHCl_3$)

IR (NaCl) ν_{max} 3326, 2975, 2932, 1720, 1642 cm^{-1}

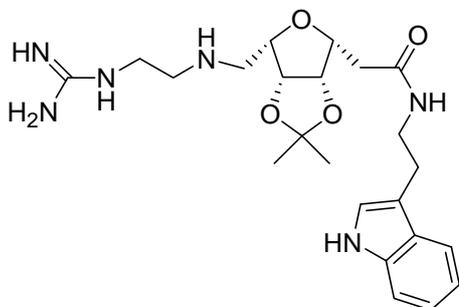
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 1.24$ (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.37 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.45 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.50 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.48 (m, 1H, $H-2$), 2.60 (m, 1H, $H-2'$), 2.60-2.80 (m, 4H, $H-7$, $H-8$), 2.97 (t, 2H, $H-\beta$, $J = 6.5$ Hz), 3.32-3.50 (m, 4H, $H-\alpha$, $H-9$), 3.56-3.70 (m, 2H, $H-3$, $H-6$), 4.52 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.57 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 6.32 (br t, 1H, CONH, $J = 5.5$ Hz), 7.03-7.16 (m, 3H, $H-Ar$), 7.36 (br d, 1H, $H-Ar$, $J = 7.5$ Hz), 7.58 (br d, 1H, $H-Ar$, $J = 7.5$ Hz), 8.61 (br t, 1H, NH, $J = 5.0$ Hz), 9.20 (br s, 1H, NH_{gua}), 11.54 (br s, 1H, NH_{gua})

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz): $\delta = 24.8$ ($C(CH_3)_2$), 25.2 ($C-\beta$), 25.9 ($C(CH_3)_2$), 28.2 (3 x $C(CH_3)_3$), 28.3 (3 x $C(CH_3)_2$), 36.4 ($C-2$), 39.8 ($C-\alpha$), 40.5 ($C-8$), 47.4 ($C-9$), 48.3 ($C-7$), 77.9 ($C(CH_3)_3$), 79.5 ($C(CH_3)_3$), 81.0 ($C-3$), 81.2 ($C-6$), 81.6 ($C-5$), 83.3 ($C-4$), 111.5 ($C-Ar$), 112.3 ($C(CH_3)_2$), 112.8 ($C-Ar$), 118.7 ($C-Ar$), 119.2 ($C-Ar$), 121.9 ($C-Ar$), 122.2 ($C-Ar$), 127.6 ($C-Ar$), 136.6 ($C-Ar$), 153.3 (COONH), 156.4 (COONH), 163.6 ($C-gua$), 170.7 ($C=O$)

ESI-HRMS $[M+H]^+$ $m/z = 659.3724$ (calculated for $C_{33}H_{51}N_6O_8$: 659.3763)

Compound 95 : 3,6-Anhydro-2-deoxy-N-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4,5-*O*-isopropylidene-7-[N-[2 guanidinoethyl]amino]-L-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure F starting from **93**



Yield 80 % as a white solid

$C_{23}H_{34}N_6O_4$

Mol. Wt.: 458.55 g/mol

$R_f = 0.31$ ($H_2O/CH_3CN/TFA$ 6/4/0.1)
on C18 silica

$[\alpha]_D = +10^\circ$ ($c = 0.80$, MeOH)

IR (NaCl) ν_{max} 3348, 2986, 2922, 2852, 1669 cm^{-1}

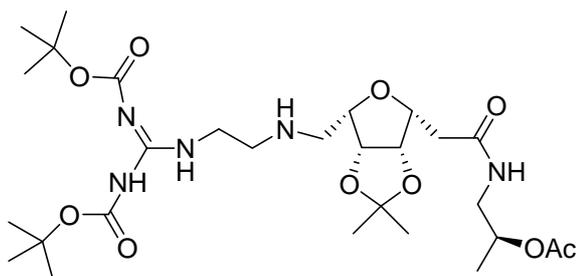
1H NMR (MeOH d_4 , 250 MHz): $\delta = 1.29$ (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.44 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.60 (m, 2H, *H*-2), 2.95 (t, 2H, *H*- β , $J = 7$ Hz), 3.22-3.28 (m, 2H, *H*-7), 3.34-3.58 (m, 6H, *H*- α , *H*-8, *H*-9), 3.82-3.96 (m, 2H, *H*-3, *H*-6), 4.69 (dd, 1H, *H*-5, $J = 6$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.76 (dd, 1H, *H*-4, $J = 6$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 6.99 (ddd, 1H, *H*-Ar, $J = 8$ Hz, $J = 7$ Hz, $J = 1$ Hz), 7.05-7.12 (m, 2H, *H*-Ar), 7.33 (br d, 1H, *H*-Ar, $J = 7$ Hz), 7.56 (br d, 1H, *H*-Ar, $J = 8$ Hz).

^{13}C NMR (MeOH d_4 , 62.9 MHz): $\delta = 23.2$ (C(CH₃)₂), 24.6 (C- β), 24.7 (C(CH₃)₂), 34.8 (C-2), 37.4 (C-9), 40.1 (C- α), 46.2 (C-7), 46.7 (C-8), 76.1 (C-3), 78.6 (C-6), 80.8 (C-5), 81.6 (C-4), 110.8 (C(CH₃)₂), 111.8 (C-Ar), 112.6 (C-Ar), 117.8 (C-Ar), 118.2 (C-Ar), 120.9 (C-Ar), 122.0 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 136.7 (C-Ar), 157.6 (C-gua), 171.6 (C=O)

ESI-HRMS [M+H]⁺ $m/z = 459.2762$ (calculated for $C_{23}H_{35}N_6O_4$: 459.2714)

Compound 94 : 3,6-Anhydro-2-deoxy-N-[(2-(*R*-acetoxy)propyl]-4,5-*O*-isopropylidene-7-[N-[2-[bis[(*tert*-butyloxy)carbonyl]]guanidinoethyl]amino]-L-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure A starting from **70**



Yield 40 % as a white solid

 $C_{28}H_{49}N_5O_{10}$

Mol. Wt.: 615.72 g/mol

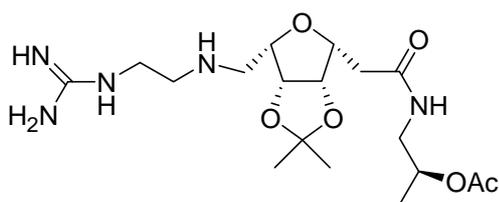
 $R_f = 0.11$ (AcOEt/MeOH 9/1) $[\alpha]_D = -5^\circ$ (c = 0.35, $CHCl_3$)**IR** (NaCl) ν_{max} 3349, 2979, 2934, 1732, 1645, 1592 cm^{-1}

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): $\delta =$ 1.20 (d, 3H, CH_3 , $J = 6.5$ Hz), 1.24 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.30 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.46 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.49 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.05 (s, 3H, $OCOCH_3$), 2.52-2.66 (m, 2H, $H-2$), 2.96 (t, 2H, $H-7$, $J = 6.5$ Hz), 3.30-3.70 (m, 6H, $H-\alpha$, $H-\alpha'$, $H-8$, $H-9$), 3.80-4.00 (m, 2H, $H-3$, $H-6$), 4.60-4.75 (m, 2H, $H-4$, $H-5$), 4.98 (m, 1H, $H-\beta$), 6.29 (br t, 1H, $CONH$, $J = 6.0$ Hz), 7.91 (br s, 1H, NH), 8.62 (br s, 1H, NH), 11.47 (br s, 1H, NH)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz): $\delta =$ 17.5 ($OCOCH_3$), 21.2 ($C(CH_3)_2$), 24.8 (CH_3), 25.8 ($C(CH_3)_2$), 28.2 ($C(CH_3)_3$), 28.4 ($C(CH_3)_3$), 36.2 ($C-2$), 40.3 ($C-9$), 40.7 ($C-\alpha$), 47.3 ($C-7$), 48.3 ($C-8$), 69.9 ($C-\beta$), 77.9 ($C(CH_3)_3$), 78.1 ($C(CH_3)_3$), 78.3 ($C-3$), 81.0 ($C-6$), 81.2 ($C-4$), 81.4 ($C-5$), 112.3 ($C(CH_3)_2$), 153.0 ($OCOO$), 156.2 ($OCOO$), 163.5 ($C-gua$), 170.5 ($CONH$), 171.1 ($OCOCH_3$)

ESI-BRMS $[M+H]^+$ $m/z = 616.38$ (calculated for $C_{28}H_{50}N_5O_{10}$: 616.36)

Compound 96 : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[(2-(R)-acetoxy)propyl]-4.5-O-isopropylidene-7[N-[2-guanidinoethyl]amino]-L-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure F starting from **94**

Yield 38 % as a white solid

 $C_{18}H_{33}N_5O_6$

Mol. Wt.: 415.48 g/mol

 $R_f = 0.31$ ($H_2O/CH_3CN/TFA$ 6/4/0.1)

on C18 silica

 $[\alpha]_D = -3^\circ$ (c = 0.35, MeOH)

IR (NaCl) ν_{\max} 3347, 3181, 2992, 2938, 1672 cm^{-1}

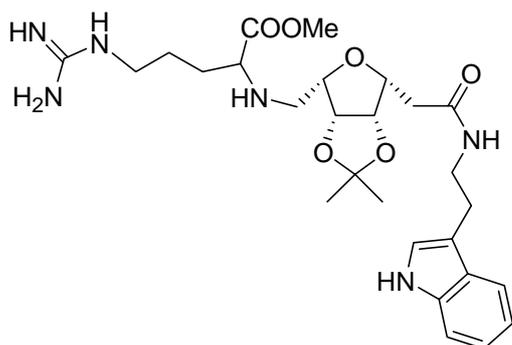
^1H NMR (MeOH d_4 , 250 MHz): δ = 1.20 (d, 3H, CH_3 , J = 6.5 Hz), 1.31 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.45 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.04 (s, 3H, OCOCH_3), 2.63 (m, 2H, $H-2$), 3.16-3.26 (m, 2H, $H-7$), 3.32-3.39 (m, 2H, $H-8$), 3.41-3.49 (m, 2H, $H-\alpha$, $H-\alpha'$), 3.60 (t, 2H, $H-9$, J = 6 Hz), 3.89 (dt, 1H, $H-3$, J = 9 Hz, J = 3 Hz), 4.00 (td, 1H, $H-6$, J = 6.5 Hz, J = 3 Hz), 4.73-4.82 (m, 2H, $H-4$, $H-5$), 4.92-5.05 (m, 1H, $H-\beta$)

^{13}C NMR (MeOH d_4 , 62.9 MHz): δ = 17.7 (OCOCH_3), 21.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.7 (CH_3), 26.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 36.0 ($C-2$), 38.9 ($C-9$), 44.7 ($C-\alpha$), 47.6 ($C-7$), 48.2 ($C-8$), 70.9 ($C-\beta$), 77.6 ($C-3$), 80.0 ($C-6$), 82.3 ($C-5$), 83.0 ($C-4$), 114.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 159.0 ($C\text{-gua}$), 172.8 (CONH), 173.4 (OCOCH_3)

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z = 416.2470 (calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_6$: 416.2504)

Compound 97 : 3.6-Anhydro-2-deoxy-*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4.5-*O*-isopropylidene-7-(*L*-arginyl methyl ester)-*L*-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure A with *L*-arginine methyl ester and starting from **69**



Yield 75 % as a white solid

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_6$

Mol. Wt.: 544.64 g/mol

R_f = 0.34 ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{TFA}$ 6/4/0.1)

on C18 silica

$[\alpha]_D = +10^\circ$ (c = 0.86, CHCl_3)

IR (NaCl) ν_{\max} 3353, 3180, 2991, 2943, 2884, 1747, 1669 cm^{-1}

^1H NMR (MeOH d_4 , 400 MHz): δ = 1.32 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.47 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.64 (m, 1H, $H-10$), 1.74 (m, 1H, $H-10'$), 1.93-2.10 (m, 2H, $H-9$), 2.57-2.67 (m, 2H, $H-2$), 2.97 (t, 2H, $H-\beta$, J = 7 Hz), 3.24 (t, 2H, $H-11$, J = 7 Hz), 3.36 (m, 1H, $H-7$), 3.43-3.58 (m, 3H, $H-7$, $H-\alpha$, $H-\alpha'$), 3.86 (m, 1H, $H-6$), 3.87 (s, 3H, COOCH_3), 3.96 (ddd, 1H, $H-3$, J = 7.5 Hz, J =

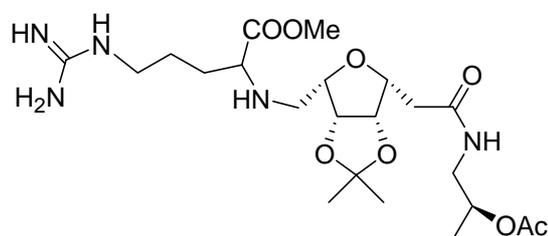
6 Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.19 (dd, 1H, $H-8$, $J = 7.5$ Hz, $J = 5$ Hz), 4.73 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.79 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 7.02 (ddd, 1H, $H-g$, $J = 8$ Hz, $J = 7$ Hz, $J = 1$ Hz), 7.09 (s, 1H, $H-b$), 7.11 (ddd, 1H, $H-f$, $J = 8$ Hz, $J = 7$ Hz, $J = 1$ Hz), 7.35 (d, 1H, $H-e$, $J = 7$ Hz), 7.59 (d, 1H, $H-h$, $J = 8$ Hz)

^{13}C NMR (MeOH d_4 , 62.9 MHz): $\delta = 23.3$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.2 ($C-9$), 24.7 ($C-10$), 24.8 ($C-\beta$), 26.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 34.9 ($C-2$), 40.1 ($C-\alpha$), 40.3 ($C-11$), 45.5 ($C-7$), 52.4 ($C-8$), 59.3 (COOCH_3), 76.3 ($C-6$), 78.6 ($C-3$), 81.0 ($C-4$), 81.6 ($C-5$), 110.8 ($C-h$), 111.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 112.6 ($C-c$), 117.8 ($C-e$), 118.2 ($C-f$), 120.9 ($C-g$), 122.0 ($C-b$), 127.4 ($C-d$), 136.7 ($C-i$), 157.3 ($C\text{-gua}$), 169.1 (CONH), 171.7 (COOCH_3)

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 545.3087$ (calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_6$: 545.3082)

Compound 98 : 3.6-Anhydro-2-deoxy-*N*-[(2-(*R*)-acetoxy)propyl]-4.5-*O*-isopropylidene-7-(*L*-arginyl methyl ester)-*L*-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure A with *L*-arginine methyl ester and starting from **70**



Yield 68 % as a white solid

$\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_8$

Mol. Wt.: 501.57 g/mol

$R_f = 0.37$ ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{TFA}$ 6/4/0.1)

on C18 silica

$[\alpha]_D = +6^\circ$ ($c = 0.24$, MeOH)

IR (NaCl) ν_{max} 3347, 3164, 2986, 2943, 1736, 1658 cm^{-1}

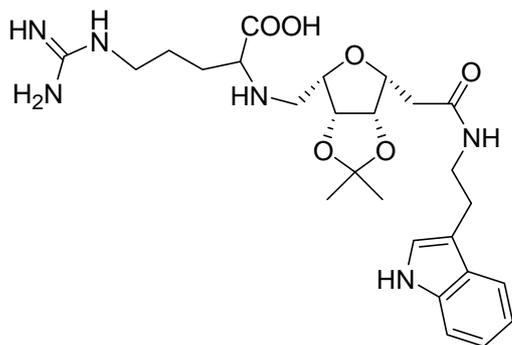
^1H NMR (MeOH d_4 , 250 MHz): $\delta = 1.21$ (d, 3H, CH_3 , $J = 6.5$ Hz), 1.31 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.45 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.60-1.80 (m, 2H, $H-9$), 1.90-2.05 (m, 2H, $H-10$), 2.05 (s, 3H, OCOCH_3), 2.63 (d, 2H, $H-2$, $J = 6.5$ Hz), 3.24 (m, 4H, $H-\alpha$, $H-\alpha'$, $H-7$), 3.35-3.45 (m, 2H, $H-11$), 3.84 (m, 1H, $H-6$), 3.87 (s, 3H, COOCH_3), 3.99 (td, 1H, $H-3$, $J = 6.5$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.13 (dd, 1H, $H-8$, $J = 7.0$ Hz, $J = 5.5$ Hz), 4.75 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.80 (m, 1H, $H-5$), 5.00 (m, 1H, $H-\beta$)

^{13}C NMR (MeOH d_4 , 62.9 MHz, 62.9 MHz): δ = 16.3 (OCOCH₃), 19.8 (C-9), 23.3 (C(CH₃)₂), 24.2 (C-10), 24.7 (CH₃), 26.4 (C(CH₃)₂), 34.6 (C-2), 40.3 (C- α), 43.3 (C-11), 45.6 (C-7), 52.4 (C-8), 59.4 (COOCH₃), 69.5 (C- β), 76.3 (C-6), 78.5 (C-3), 81.0 (C-5), 81.6 (C-4), 112.6 (C(CH₃)₂), 157.3 (C-gua), 169.2 (OCOCH₃), 171.3 (CONH), 172.0 (COOCH₃)

ESI-HRMS [M+H]⁺ m/z = 502.2886 (calculated for C₂₂H₄₀N₅O₈: 502.2871)

Compound 99 : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-4.5-O-isopropylidene-7-(L-arginyl)-L-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure G starting from **97**



Yield 68 % as a white solid

C₂₆H₃₈N₆O₆

Mol. Wt.: 530.62 g/mol

R_f = 0.44 (H₂O/CH₃CN/TFA 6/4/0.1)
on C18 silica

[α]_D = +13° (c = 0.99, MeOH)

IR (NaCl) ν_{max} 3353, 3185, 2986, 2932, 2852, 1696, 1664 cm⁻¹

^1H NMR (MeOH d_4 , 400 MHz): δ = 1.32 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.47 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.68 (m, 1H, H-10), 1.82 (m, 1H, H-10'), 1.92-2.09 (m, 2H, H-9), 2.62 (m, 2H, H-2), 2.97 (t, 2H, H- β , J = 7.5 Hz), 3.24 (t, 2H, H-11, J = 7 Hz), 3.36-3.59 (m, 4H, H-7, H- α , H- α'), 3.87 (dt, 1H, H-6, J = 8.0 Hz, J = 3.0 Hz), 3.96 (td, 1H, H-3, J = 6.0 Hz, J = 3.5 Hz), 4.01 (dd, 1H, H-8, J = 7.0 Hz, J = 5.0 Hz), 4.73 (dd, 1H, H-4, J = 6.0 Hz, J = 3.5 Hz), 4.80 (dd, 1H, H-5, J = 6.0 Hz, J = 3.5 Hz), 7.02 (t, 1H, H-g, J = 7.5 Hz), 7.09 (s, 1H, H-b), 7.10 (t, 1H, H-f, J = 7.5 Hz), 7.35 (d, 1H, H-e, J = 7.5 Hz), 7.58 (d, 1H, H-h, J = 7.5 Hz)

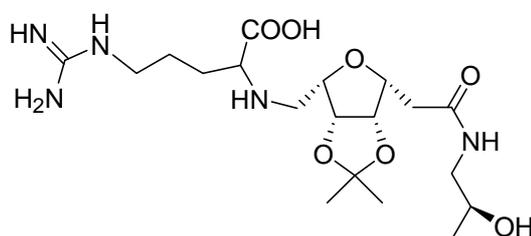
^{13}C NMR (MeOH d_4 , 62.9 MHz): δ = 23.6 (C(CH₃)₂), 24.7 (C-9), 25.1 (C- β), 25.2 (C-10), 26.5 (C(CH₃)₂), 35.2 (C-2), 40.6 (C-11), 40.7 (C- α), 45.8 (C-7), 60.1 (C-8), 76.3 (C-6), 79.0 (C-3), 81.4 (C-5), 82.1 (C-4), 111.3 (C-h), 112.2 (C(CH₃)₂), 113.1 (C-c), 118.2 (C-e),

118.6 (C-f), 121.3 (C-g), 122.4 (C-b), 127.8 (C-d), 137.2 (C-i), 157.7 (C-gua), 170.3 (CONH), 172.1 (COOH)

ESI-HRMS $[M+H]^+$ $m/z = 531.2905$ (calculated for $C_{26}H_{39}N_6O_6$: 531.2926)

Compound 100 : 3,6-Anhydro-2-deoxy-N-[(2-(R)-hydroxy)propyl]-4,5-O-isopropylidene-7-(L-arginyl)-L-galacto-heptonamide

Prepared using general procedure G starting from **98**



Yield 87 % as a white solid

$C_{19}H_{35}N_5O_7$

Mol. Wt.: 445.51 g/mol

$R_f = 0.60$ ($H_2O/CH_3CN/TFA$ 6/4/0.1)

on C18 silica

$[\alpha]_D = +5^\circ$ ($c = 0.45$, MeOH)

IR (NaCl) ν_{max} 3358, 3185, 2981, 2943, 2884, 1674 cm^{-1}

1H NMR (MeOH d_4 , 400 MHz): $\delta = 1.17$ (d, 3H, CH_3 , $J = 6.5$ Hz), 1.33 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.48 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.62 (m, 1H, $H-10$), 1.70-1.96 (m, 3H, $H-10'$, $H-9$), 2.60-2.74 (m, 2H, $H-2$), 3.10-3.30 (m, 3H, $H-11$, $H-\beta$), 3.34-3.44 (m, 2H, $H-7$), 3.60 (m, 1H, $H-\alpha$), 3.68 (m, 1H, $H-\alpha'$), 3.82-3.92 (m, 2H, $H-6$, $H-3$), 4.02 (m, 1H, $H-8$), 4.78 (dd, 1H, $H-5$, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.82 (dd, 1H, $H-4$, $J = 6$ Hz, $J = 3.5$ Hz)

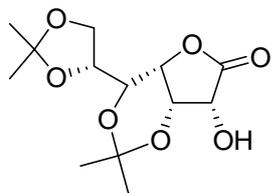
^{13}C NMR (MeOH d_4 , 62.9 MHz): $\delta = 19.6$ (C-9), 23.2 ($C(CH_3)_2$), 24.5 (C-10), 24.7 (CH_3), 26.6 ($C(CH_3)_2$), 34.9 (C-2), 40.4 (C-11), 45.6 (C-11), 46.4 (C-7), 46.6 (C- α), 65.9 (C- β), 76.0 (C-6), 78.5 (C-3), 81.1 (C-4), 81.7 (C-5), 112.6 ($C(CH_3)_2$), 157.3 (C-gua), 171.9 (CONH), 172.1 (COOH)

ESI-HRMS $[M+H]^+$ $m/z = 446.2626$ (calculated for $C_{19}H_{36}N_5O_7$: 446.2609)

IV.2- Synthesis of compounds in heptonogluco series

Compound 101 : 3,5:6,7-di-O-isopropylidene-D-glycero-D-gulo-1,4-heptonolactone

Prepared as the following procedure in 166



Yield 40 % as a white solid

$C_{13}H_{20}O_7$

Mol. Wt.: 288.29 g/mol

$R_f = 0.32$ (Hexane/EtOAc 1/1)

$[\alpha]_D = -77^\circ$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$)

mp = 142-144°C

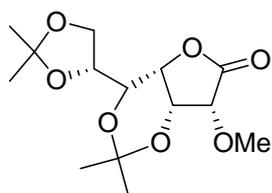
IR (NaCl) ν 3444 (O-H), 2992, 2938, 2879 (C-H), 1790 (C=O) cm^{-1}

1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): $\delta = 1.35$ (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.40 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.43 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.50 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.81 (br s, 1H, OH), 3.83 (dd, 1H, H-5, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 3.92 (dd, 1H, H-7, $J = 9.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 4.09 (dd, 1H, H-7', $J = 9.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz), 4.30 (m, 1H, H-6), 4.34 (t, 1H, H-4, $J = 2.0$ Hz), 4.49 (d, 1H, H-2, $J = 4.0$ Hz), 4.61 (dd, 1H, H-3, $J = 4.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz): $\delta = 19.8$ ($C(CH_3)_2$), 25.1 ($C(CH_3)_2$), 27.2 ($C(CH_3)_2$), 29.1 ($C(CH_3)_2$), 67.2 (C-7), 68.4 (C-3), 69.0 (C-4), 69.7 (C-5), 71.9 (C-6), 73.3 (C-2), 99.8 ($C(CH_3)_2$), 109.9 ($C(CH_3)_2$), 175.0 (C=O)

Compound 103 : 2-O-methyl-3,5:6,7-di-O-isopropylidene-D-glycero-D-gulo-1,4-heptonolactone

To a solution of **101** (1.15 g, 4.00 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added Ag_2O (2.25 g, 10 mmol, 2.5 eq.) and CH_3I (2.6 mL, 40 mmol, 10 eq.) with exclusion of light (aluminium foil) and under argon. After stirring 24 h, the reaction mixture was filtered through a pad of celite and the solvent removed *in vacuo*. The crude product was used without further purification.



Yield 96 % as a white solid

$C_{14}H_{22}O_7$

Mol. Wt.: 302.32 g/mol

$R_f = 0.22$ (Hexane/EtOAc 1/1)

$[\alpha]_D = -74^\circ$ ($c = 1.05$, $CHCl_3$)

mp = 145-147 °C

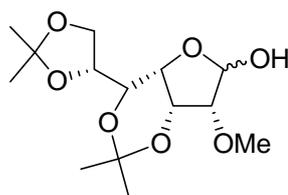
IR (NaCl) ν 2997, 2943, 2884 (C-H), 1793 (C=O) cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 1.36 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.44 (s, 6H, $2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.50 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (dd, 1H, $H-5$, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 3.93 (dd, 1H, $H-7$, $J = 9.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 4.07-4.15 (m, 2H, $H-2$, $H-7'$), 4.27 (t, 1H, $H-4$, $J = 2.0$ Hz), 4.35 (ddd, 1H, $H-6$, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 4.72 (dd, 1H, $H-3$, $J = 4.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz): δ = 19.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 29.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 59.3 (OCH_3), 67.1 ($C-7$), 67.7 ($C-3$), 68.7 ($C-4$), 69.7 ($C-5$), 73.2 ($C-6$), 79.2 ($C-2$), 98.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 109.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 172.7 (C=O)

Compound 104 : 2-*O*-methyl-3,5:6,7-di-*O*-isopropylidene-D-glycero-D-gulo-1,4-heptonolactol

To a stirred solution of **103** (4.00 g, 13.24 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) was added under argon, dropwise DIBAL (15 mL, 22.5 mmol, 1.7 éq.) at -78°C . After 5 hours, Rochelle's salt saturated solution (40 mL) was added at 0°C . The separated organic layer was washed with water (2 x 10 mL), dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to give **104** as a colorless oil. The crude product was used without further purification.



Yield 85 % as a colorless gum

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_7$

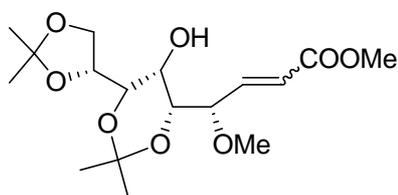
Mol. Wt.: 304.34 g/mol

$R_f = 0.29$ (Hexane/EtOAc 1/2)

Compound 105

To a solution of **104** (3.36 g, 11.05 mmol) in toluene (34 mL) was added methoxymethylene(triphenyl)phosphorane (4.06 g, 12.15 mmol, 1.1 eq.). The mixture was then warmed under microwave irradiation (300 W, 110°C). After 1h30, the solvent was

removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 6/4) to give **105** as a white solid.



Yield 80 % as a white solid

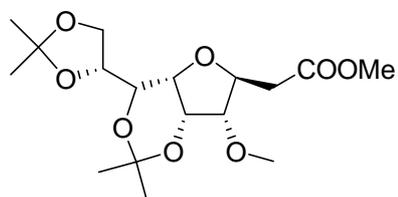
$C_{17}H_{28}O_8$

Mol. Wt.: 360.40 g/mol

$R_f = 0.73$ (Hexane/EtOAc 1/2)

Compound 106 : Methyl 3.6-Anhydro-2-deoxy-4-O-methyl-5.7:8.9-di-O-isopropylidene-D-gluco-D-erythro-nonanoate

To a solution of **105** (200 mg, 0.55 mmol) in THF (6 mL) was added DBU (9 mg, 0.5 mmol, 10 mol%), the the mixture was warmed at 65°C. After 30 h, the solvent was removed under reduce pressure and the residue was purified by chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 3/1) to give **106** as a white solid.



Yield 82 % as a white solid

$C_{17}H_{28}O_8$

Mol. Wt.: 360.40 g/mol

$R_f = 0.38$ (Hexane/EtOAc 1/1)

$[\alpha]_D = -78^\circ$ (c = 1.03, $CHCl_3$)

mp = 109-111 °C

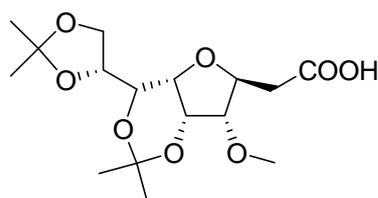
IR (NaCl) ν 2981, 2933, 2900 (C-H), 1742 (C=O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 1.35$ (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.41 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.45 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.46 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.64 (dd, 1H, $H-2$, $J = 14.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 2.70 (dd, 1H, $H-2$, $J = 14.0$ Hz, $J = 5.5$ Hz), 3.43 (s, 1H, OCH_3), 3.68 (s, 1H, CO_2CH_3), 3.73 (dd, 1H, $H-4$, $J = 9.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 3.77 (dd, 1H, $H-7$, $J = 7.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 3.90 (t, 1H, $H-6$, $J = 2.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 3.97 (dd, 1H, $H-9$, $J = 9.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 4.03 (dd, 1H, $H-9'$, $J = 9.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz), 4.31 (ddd, 1H, $H-8$, $J = 7.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 4.40 (ddd, 1H, $H-3$, $J = 9.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 5.5$ Hz), 4.45 (dd, 1H, $H-5$, $J = 3.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 19.8$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 29.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 38.7 ($\text{C}-2$), 51.8 (CO_2CH_3), 58.3 (OCH_3), 66.7 ($\text{C}-9$), 68.1 ($\text{C}-5$), 70.4 ($\text{C}-6$), 70.5 ($\text{C}-7$), 74.2 ($\text{C}-8$), 76.4 ($\text{C}-3$), 85.6 ($\text{C}-4$), 98.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 109.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 171.4 ($\text{C}=\text{O}$)

Compound 107 : 3.6-Anhydro-2-deoxy-4-O-methyl-5.7:8.9-di-O-isopropylidene-D-gluco-D-erythro-nonanic acid

To a stirred solution of **106** (2.520 g, 7.00 mmol) in THF (50 mL) was added at room temperature 50 mL of an aqueous solution of KOH (784 mg, 14.0 mmoles, 2 eq.). After 24 h HCl (1N) was added until pH = 3. The solvent was removed by half *in vacuo*. The product was extracted with CH_2Cl_2 (5 x 70 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure to give **107**. The crude product was used without further purification.



Yield 99 % as a white solid

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_8$

Mol. Wt.: 346.37 g/mol

$R_f = 0.42$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

$[\alpha]_D = -71^\circ$ ($c = 1.03$, CHCl_3)

mp = 192-194 °C

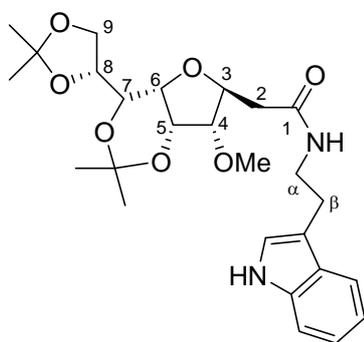
IR (NaCl) ν 3207 (O-H), 2992, 2933, 1733 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.36$ (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.42 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.45 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.47 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.65 (dd, 1H, $H-2$, $J = 15.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 2.78 (dd, 1H, $H-2$, $J = 15.5$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 3.44 (s, 1H, OCH_3), 3.73 (dd, 1H, $H-4$, $J = 9.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 3.77 (dd, 1H, $H-7$, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 3.94 (t, 1H, $H-6$, $J = 2.0$ Hz), 3.99 (dd, 1H, $H-9$, $J = 9.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 4.05 (dd, 1H, $H-9'$, $J = 9.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz), 4.31 (ddd, 1H, $H-8$, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 4.41 (ddd, 1H, $H-3$, $J = 9.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 4.47 (dd, 1H, $H-5$, $J = 3.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 19.8$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 29.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 38.4 ($\text{C}-2$), 58.4 (OCH_3), 66.7 ($\text{C}-9$), 68.0 ($\text{C}-5$), 70.4 ($\text{C}-6$), 70.5 ($\text{C}-7$), 74.1 ($\text{C}-8$), 76.1 ($\text{C}-3$), 85.4 ($\text{C}-4$), 98.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 109.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 175.7 ($\text{C}=\text{O}$).

Compound 108 : 3,6-Anhydro-2-deoxy-N-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4-*O*-methyl-5,7:8,9-di-*O*-isopropylidene-*D*-gluco-*D*-erythro-nonanamide

To a solution under argon of **107** (570 mg, 1.9 mmol) in THF (2 mL) was added at room temperature *N,N*-carbonyldiimidazole (306 mg, 1.9 mmol). After 30 min, the appropriate amine (1.9 mmol) was added. The solution was stirred 24 h, then the solvent was removed under reduced pressure. The coupled product was purified by preparative high pressure column chromatography.



Yield 74 % as a pale yellow solid

$C_{26}H_{36}N_2O_7$

Mol. Wt.: 488.57 g/mol

$R_f = 0.40$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9/1)

$[\alpha]_D = -40^\circ$ ($c = 1.00, CHCl_3$)

mp = 91-93 °C

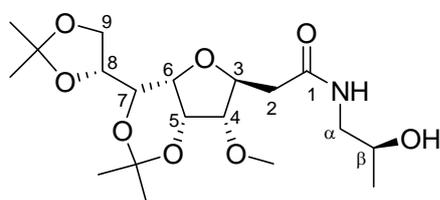
IR (NaCl) ν 3337 (N-H), 2992, 2927 (C-H), 1650 (C=O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 1.31$ (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.42 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.45 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.46 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.46 (dd, 1H, *H*-2, $J = 15.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 2.70 (dd, 1H, *H*-2, $J = 15.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 3.00 (m, 2H, *H*- β), 3.40 (s, 1H, OCH_3), 3.44 (dd, 1H, *H*-4, $J = 9.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 3.57 (m, 1H, *H*- α), 3.63-3.68 (m, 2H, *H*-6, *H*-7), 3.72 (m, 1H, *H*- α), 3.91 (dd, 1H, *H*-9, $J = 8.5$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 3.98 (dd, 1H, *H*-9', $J = 8.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz), 4.02-4.10 (m, 2H, *H*-5, *H*-8), 4.26 (m, 1H, *H*-3), 6.51 (t, 1H, CONH, $J = 5.5$ Hz), 7.11-7.14 (m, 2H, *H*-Ar), 7.21 (td, 1H, *H*-Ar, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 7.38 (d, 1H, *H*-Ar, $J = 8.0$ Hz), 7.61 (d, 1H, *H*-Ar, $J = 8.0$ Hz), 8.31 (s, 1H, NHindol)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 19.9$ ($C(CH_3)_2$), 25.5 ($C(CH_3)_2$), 25.6 (*C*- β), 27.4 ($C(CH_3)_2$), 29.8 ($C(CH_3)_2$), 39.6 (*C*- α), 40.4 (*C*-2), 58.7 (OCH_3), 67.3 (*C*-9), 68.3 (*C*-5), 70.7 (*C*-6), 70.8 (*C*-7), 74.0 (*C*-8), 77.0 (*C*-3), 85.0 (*C*-4), 98.4 ($C(CH_3)_2$), 109.6 ($C(CH_3)_2$), 111.6 (*C*-Ar), 113.3 (*C*-Ar), 119.1 (*C*-Ar), 119.7 (*C*-Ar), 122.5 (*C*-Ar), 122.7 (*C*-Ar), 127.9 (*C*-Ar), 136.6 (*C*-Ar), 170.8 (C=O).

Compound 109 : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[(2-(*R*)-hydroxy)propyl]-4-*O*-methyl-5.7:8.9-di-*O*-isopropylidene-*D*-gluco-*D*-erythro-nonanamide

To a solution under argon of **107** (570 mg, 1.9 mmol) in THF (2 mL) was added at room temperature *N,N*-carbonyldiimidazole (306 mg, 1.9 mmol). After 30 min, the appropriate amine (1.9 mmol) was added. The solution was stirred 24 h, then the solvent was removed under reduced pressure. The coupled product was purified by preparative high pressure column chromatography.



Yield 82 % as a white solid

$C_{19}H_{33}NO_8$

Mol. Wt.: 403.47 g/mol

$R_f = 0.27$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9/1)

$[\alpha]_D = -98^\circ$ ($c = 1.03$, $CHCl_3$)

mp = 154-156 °C

IR (NaCl) ν 3342 (O-H, N-H), 2992, 2922 (C-H), 1648 (C=O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 1.19$ (d, 3H, CH_3 , $J = 6.5$ Hz), 1.38 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.44 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.46 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.48 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.52 (dd, 1H, $H-2$, $J = 14.5$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 2.72 (dd, 1H, $H-2'$, $J = 14.5$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 2.84 (ddd, 1H, $H-\alpha$, $J = 13.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, $J = 4$ Hz), 3.49 (s, 1H, OCH_3), 3.66 (ddd, 1H, $H-\alpha'$, $J = 13.5$ Hz, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 3.69 (dd, 1H, $H-7$, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 3.82 (ddd, 1H, $H-\beta$, $J = 8.5$ Hz, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 3.86 (t, 1H, $H-6$, $J = 2.0$ Hz), 3.95 (dd, 1H, $H-4$, $J = 9.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.00 (dd, 1H, $H-9$, $J = 9.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.07 (dd, 1H, $H-9$, $J = 9.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz), 4.31 (m, 1H, $H-8$), 4.33 (m, 1H, $H-3$), 4.44 (dd, 1H, $H-5$, $J = 3.5$ Hz, $J = 2$ Hz), 6.63 (m, 1H, CONH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 19.7$ ($C(CH_3)_2$), 21.2 (CH_3), 25.0 ($C(CH_3)_2$), 27.2 ($C(CH_3)_2$), 29.5 ($C(CH_3)_2$), 39.5 ($C-2$), 46.9 ($C-\alpha$), 58.7 (OCH_3), 67.0 ($C-\beta$), 67.1 ($C-9$), 68.3 ($C-5$), 70.2 ($C-7$), 70.7 ($C-6$), 73.7 ($C-8$), 76.9 ($C-3$), 83.9 ($C-4$), 98.3 ($C(CH_3)_2$), 109.8 ($C(CH_3)_2$), 170.9 (CO).

Compound 110 : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[(2-(*R*-acetoxy)propyl]-4-*O*-methyl-5.7:8.9-di-*O*-isopropylidene-*D*-gluco-*D*-erythro-nonanamide

To a solution of **109** (1.400 g, 3.47 mmol) in pyridine (35 mL) was added under argon, 710 mg of anhydrid acetic (6.94 mmol, 2 eq). After stirring 24 h at room temperature, the solvent was co-evaporated with toluene and CH₂Cl₂ *in vacuo* and the residue was purified by chromatography (silica gel, Hexane/EtOAc = 3/1) to give **110** as a colorless gum.

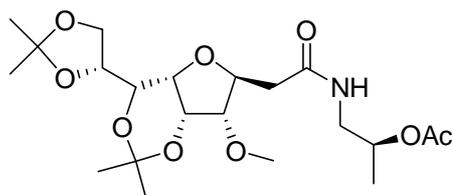
Yield 90 % as a gum

C₂₁H₃₅NO₉

Mol. Wt.: 445.50 g/mol

R_f = 0.48 (CH₂Cl₂/MeOH 9/1)

[α]_D = -59° (c = 1.50, CHCl₃)



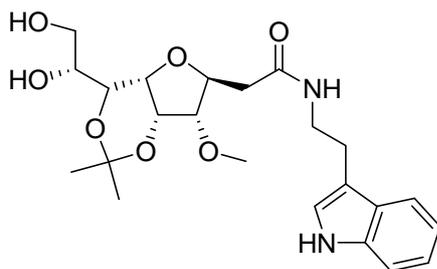
IR (NaCl) ν 3326 (N-H), 2986, 2933 (C-H), 1733 (OC=O), 1653 (NC=O) cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.25 (d, 3H, CH₃, *J* = 6.5 Hz), 1.36 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.42 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.45 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.48 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.06 (s, 3H, *H*-OAc), 2.53 (dd, 1H, *H*-2, *J* = 15.0 Hz, *J* = 7.5 Hz), 2.70 (dd, 1H, *H*-2', *J* = 15.0 Hz, *J* = 3.5 Hz), 3.38 (ddd, 1H, *H*- α , *J* = 14.0 Hz, *J* = 6.5 Hz), 3.46 (s, 1H, OCH₃), 3.48 (m, 1H, *H*- α '), 3.65 (dd, 1H, *H*-4, *J* = 9.0 Hz, *J* = 3.5 Hz), 3.75 (dd, 1H, *H*-7, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.0 Hz), 3.91 (t, 1H, *H*-6, *J* = 2.0 Hz), 3.96 (dd, 1H, *H*-9, *J* = 9.0 Hz, *J* = 4.5 Hz), 4.07 (dd, 1H, *H*-9, *J* = 9.0 Hz, *J* = 6.0 Hz), 4.26 (ddd, 1H, *H*-8, *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.0 Hz, *J* = 4.5 Hz), 4.33 (ddd, 1H, *H*-3, *J* = 9.0 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 3.5 Hz), 4.46 (dd, 1H, *H*-5, *J* = 3.5 Hz, *J* = 2.0 Hz), 5.00 (m, 1H, *H*- β), 6.54 (m, 1H, CONH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 17.9 (OCOCH₃), 20.0 (C(CH₃)₂), 21.6 (CH₃), 25.6 (C(CH₃)₂), 27.4 (C(CH₃)₂), 29.7 (C(CH₃)₂), 40.9 (*C*-2), 44.0 (*C*- α), 58.8 (OCH₃), 67.2 (*C*-9), 68.4 (*C*-5), 70.2 (*C*- β), 70.7 (*C*-7), 70.8 (*C*-6), 74.2 (*C*-8), 76.9 (*C*-3), 85.7 (*C*-4), 98.4 (C(CH₃)₂), 109.6 (C(CH₃)₂), 171.0 (CO), 171.1 (CO)

Compound 111 : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4-*O*-methyl-5.7-*O*-isopropylidene-*D*-gluco-*D*-erythro-nonanamide

To a stirred solution of **108** (1.0 mmol) in methanol (35 mL) at 0°C, was added an aqueous solution of HCl 0.2 N (6 mL). After stirring 10 h at room temperature was added a sat. aqueous solution of NaHCO₃ until pH = 7. The solvent was removed by half *in vacuo*. The product was extract with CH₂Cl₂ (6 x 30 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure to give the corresponding diol used without further purification.



Yield 85 % as a pale yellow powder

C₂₃H₃₂N₂O₇

Mol. Wt.: 448.51 g/mol

R_f = 0.24 (CH₂Cl₂/MeOH 9/1)

[α]_D = -60° (c = 1.03, CHCl₃)

IR (NaCl) ν 3342 (O-H), 2927 (C-H), 1638 (C=O) cm⁻¹

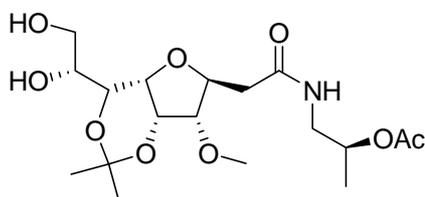
¹H NMR (MeOH d₄, 250 MHz): δ = 1.36 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.40 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.36 (dd, 1H, H-2, J = 14.0 Hz, J = 6.5 Hz), 2.60 (dd, 1H, H-2, J = 14.0 Hz, J = 3.5 Hz), 3.00 (m, 1H, H-β), 3.32 (s, 1H, OCH₃), 3.33-3.78 (m, 8H, H-4, H-α, H-α', H-6, H-7, H-8, H-9, H-9'), 4.00 (m, 1H, H-5), 4.16 (ddd, 1H, H-3, J = 9.0 Hz, J = 6.5 Hz, J = 3.5 Hz), 7.04 (td, 1H, H-Ar, J = 8.0 Hz, J = 1.0 Hz), 7.07 (td, 1H, H-Ar, J = 8.0 Hz, J = 1.0 Hz), 7.14 (d, 1H, H-Ar, J = 2.0 Hz), 7.37 (d, 1H, H-Ar, J = 8.0 Hz), 7.59 (d, 1H, H-Ar, J = 8.0 Hz)

¹³C NMR (MeOH d₄, 62.9 MHz): δ = 19.9 (C(CH₃)₂), 26.1 (C-β), 29.8 (C(CH₃)₂), 41.0 (C-2), 41.2 (C-α), 58.3 (OCH₃), 64.1 (C-9), 69.3 (C-5), 70.3 (C-7), 71.3 (C-6), 71.8 (C-8), 78.3 (C-3), 86.1 (C-4), 99.3 (C(CH₃)₂), 112.4 (C-Ar), 113.3 (C-Ar), 119.6 (C-Ar), 119.8 (C-Ar), 122.5 (C-Ar), 123.7 (C-Ar), 129.0 (C-Ar), 138.1 (C-Ar), 173.4 (CO).

Compound 112 : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[(2-(R)-acetoxy)propyl]-4-O-methyl-5.7-O-isopropylidene-D-gluco-D-erythro-nonanamide

To a stirred solution of **110** (1.0 mmol) in methanol (35 mL) at 0°C, was added an aqueous solution of HCl 0.2 N (6 mL). After stirring 10 h at room temperature was added a sat. aqueous solution of NaHCO₃ until pH = 7. The solvent was removed by half *in vacuo*. The

product was extract with CH_2Cl_2 (6 x 30 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure to give the corresponding diol used without further purification.



Yield 65 % as a gum

$\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_9$

Mol. Wt.: 405.44 g/mol

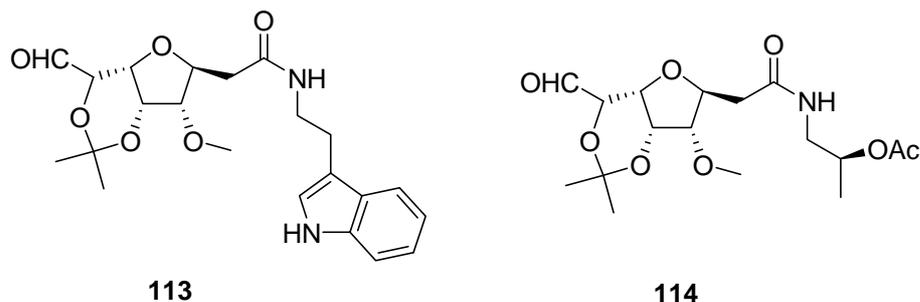
$R_f = 0.22$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

$^1\text{H NMR}$ (MeOH d_4 , 400 MHz): $\delta = 1.23$ (d, 3H, CH_3 , $J = 6.5$ Hz), 1.39 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.49 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.06 (s, 3H, H-OAc), 2.45 (dd, 1H, H-2 , $J = 14.0$ Hz, $J = 8.5$ Hz), 2.56 (dd, 1H, H-2 , $J = 14.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 3.30 (m, 1H, $\text{H-}\alpha$), 3.40 (m, 1H, $\text{H-}\alpha'$), 3.43 (s, 1H, OCH_3), 3.57 (dd, 1H, H-9 , $J = 11.5$ Hz, $J = 5.5$ Hz), 3.73 (m, 1H, H-4), 3.75 (m, 1H, $\text{H-9}'$), 3.79 (m, 1H, H-8), 3.90 (dd, 1H, H-7 , $J = 9.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 4.00 (t, 1H, H-6 , $J = 2.0$ Hz), 4.24 (td, 1H, H-3 , $J = 8.5$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 4.57 (m, 1H, H-5), 4.97 (m, 1H, $\text{H-}\beta$).

$^{13}\text{C NMR}$ (MeOH d_4 , 100 MHz): $\delta = 16.7$ (OCOCH_3), 18.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 20.3 (CH_3), 28.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 40.7 (C-2), 43.5 ($\text{C-}\alpha$), 57.1 (OCH_3), 63.0 (C-9), 68.3 (C-5), 69.3 (C-7), 70.0 ($\text{C-}\beta$), 70.1 (C-8), 70.7 (C-6), 77.3 (C-3), 85.9 (C-4), 98.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 171.6 (CO), 172.8 (CO)

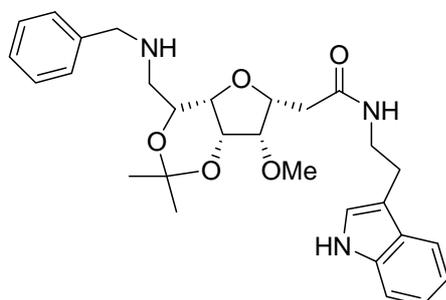
General Procedure for Aldehyde synthesis

To a stirred solution of diol **111** or **112** (0.40 mmol) in methanol (10 mL), was added NaIO_4 (172 mg, 0.80 mmol, 2 eq.) under argon. After stirring 24 h at room temperature, the solvent was removed by half *in vacuo*. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (50 mL). The organic layer was washed with water (3 x 10 mL), dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Aldehydes **113** and **114** were used without further purification.



Compound 115 : 3.6-Anhydro-2-deoxy-N-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-4-O-methyl-5.7-O-isopropylidene-8-[(phenylmethyl)amino]-D-gulo-D-glycero-octonamide

To a stirred solution of **113** (0.50 mmol, 1 eq.) in a mixture of methanol (7 mL) and acetic acid (0.5 mL), was added at 0°C under argon the appropriate nucleophile (0.60 mmol, 1.2 eq) and NaBH₃CN (1.1 eq.). After 24 h at room temperature, the solvent was removed *in vacuo* and the mixture was diluted with CH₂Cl₂ (50 mL), washed with water (5 mL) and a sat. aqueous solution of NaHCO₃ (2 x 5 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The compound was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc/MeOH 9/1)



Yield 40 % as a gum

C₂₉H₃₇N₃O₅

Mol. Wt.: 507.62 g/mol

R_f = 0.16 (EtOAc/MeOH 9/1)

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.38 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.44 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.40 (dd, 1H, H-2, J = 15.0 Hz, J = 6.0 Hz), 2.46 (dd, 1H, H-9, J = 12.0 Hz, J = 4.0 Hz), 2.66 (dd, 1H, H-2, J = 15.0 Hz, J = 3.5 Hz), 2.75 (dd, 1H, H-9', J = 12.0 Hz, J = 8.5 Hz), 2.81-2.93 (m, 2H, H-6, H-β), 3.04 (m, 1H, H-β), 3.37 (m, 1H, H-4), 3.38 (s, 1H, OCH₃), 3.49 (m, 1H, H-α), 3.69-3.82 (m, 4H, H-α', H-7, H-8, H-8'), 3.87 (m, 1H, H-5), 4.19 (m, 1H, H-3), 6.39 (t, 1H, CONH, J = 5.5 Hz), 6.97 (s, 1H, H-Ar), 7.11 (t, 1H, H-Ar, J = 7.5 Hz), 7.19 (t, 1H, H-Ar, J = 7.5 Hz), 7.30 (d, 1H, H-Ar, J = 7.5 Hz), 7.31-7.40 (m, 5H, H-Ar), 7.58 (d, 1H, H-Ar, J = 7.5 Hz), 8.72 (br s, 1H, NH-indole)

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 19.7 (C(CH₃)₂), 25.4 (C- β), 29.9 (C(CH₃)₂), 39.6 (C- α), 40.0 (C-2), 49.8 (C-9), 54.0 (C-8), 58.7 (OCH₃), 68.3 (C-5), 68.6 (C-7), 71.9 (C-6), 76.9 (C-3), 84.5 (C-4), 98.6 (C(CH₃)₂), 111.8 (C-Ar), 113.1 (C-Ar), 119.1 (C-Ar), 119.7 (C-Ar), 122.4 (C-Ar), 122.6 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 128.8 (2 x C-Ar), 129.0 (2 x C-Ar), 136.7 (C-Ar), 140.0 (C-Ar), 170.9 (C=O)

V- Biological testings

V.1- Inhibition of Tubulin Assembly

Sheep brain microtubule proteins were purified by two cycles of assembly/disassembly at 37 °C/0 °C and then dissolved in MES buffer : 100mM MES (2-[*N*-morpholino]-ethanesulfonic acid, pH 6.6), 1 mM EGTA (ethyleneglycol-bis[β-aminoethyl ether]-*N,N,N',N'*-tetraacetic acid), 0.5 mM MgCl₂. All samples were dissolved in DMSO, incubated at 37 °C for 10 min and at 0 °C for 5 min before evaluation of the tubulin assembly rate. The tubulin assembly assay was realized according to a slightly modified Guénard's protocol using CA4 as reference compound.¹⁶⁷

V.2- Antiproliferative cancer cells test by the NCI

The human tumor cell lines of the cancer screening panel are grown in RPMI 1640 medium containing 5% fetal bovine serum and 2 mM L-glutamine. For a typical screening experiment, cells are inoculated into 96 well microtiter plates in 100 μL at plating densities ranging from 5,000 to 40,000 cells/well depending on the doubling time of individual cell lines. After cell inoculation, the microtiter plates are incubated at 37° C, 5 % CO₂, 95 % air and 100 % relative humidity for 24 h prior to addition of experimental drugs.

After 24 h, two plates of each cell line are fixed *in situ* with TCA, to represent a measurement of the cell population for each cell line at the time of drug addition (Tz). Experimental drugs are solubilized in dimethyl sulfoxide at 400-fold the desired final maximum test concentration and stored frozen prior to use. At the time of drug addition, an aliquot of frozen concentrate is thawed and diluted to twice the desired final maximum test concentration with complete medium containing 50 μg/ml gentamicin. Additional four, 10-fold or ½ log serial dilutions are made to provide a total of five drug concentrations plus control. Aliquots of 100 μL of these different drug dilutions are added to the appropriate microtiter wells already containing 100 μL of medium, resulting in the required final drug concentrations.

Following drug addition, the plates are incubated for an additional 48 h at 37°C, 5 % CO₂, 95 % air, and 100 % relative humidity. For adherent cells, the assay is terminated by the

addition of cold TCA. Cells are fixed *in situ* by the gentle addition of 50 μL of cold 50 % (w/v) TCA (final concentration, 10 % TCA) and incubated for 60 minutes at 4°C. The supernatant is discarded, and the plates are washed five times with tap water and air dried. Sulforhodamine B (SRB) solution (100 μL) at 0.4 % (w/v) in 1 % acetic acid is added to each well, and plates are incubated for 10 minutes at room temperature. After staining, unbound dye is removed by washing five times with 1 % acetic acid and the plates are air dried. Bound stain is subsequently solubilized with 10 mM trizma base, and the absorbance is read on an automated plate reader at a wavelength of 515 nm. For suspension cells, the methodology is the same except that the assay is terminated by fixing settled cells at the bottom of the wells by gently adding 50 μL of 80 % TCA (final concentration, 16 % TCA). Using the seven absorbance measurements [time zero, (Tz), control growth, (C), and test growth in the presence of drug at the five concentration levels (Ti)], the percentage growth is calculated at each of the drug concentrations levels. Percentage growth inhibition is calculated as:

$$[(\text{Ti}-\text{Tz})/(\text{C}-\text{Tz})] \times 100 \text{ for concentrations for which } \text{Ti} \geq \text{Tz}$$

$$[(\text{Ti}-\text{Tz})/\text{Tz}] \times 100 \text{ for concentrations for which } \text{Ti} < \text{Tz}.$$

Three dose response parameters are calculated for each experimental agent. Growth inhibition of 50 % (GI50) is calculated from $[(\text{Ti}-\text{Tz})/(\text{C}-\text{Tz})] \times 100 = 50$, which is the drug concentration resulting in a 50% reduction in the net protein increase (as measured by SRB staining) in control cells during the drug incubation. The drug concentration resulting in total growth inhibition (TGI) is calculated from $\text{Ti} = \text{Tz}$. The LC50 (concentration of drug resulting in a 50% reduction in the measured protein at the end of the drug treatment as compared to that at the beginning) indicating a net loss of cells following treatment is calculated from $[(\text{Ti}-\text{Tz})/\text{Tz}] \times 100 = -50$. Values are calculated for each of these three parameters if the level of activity is reached; however, if the effect is not reached or is exceeded, the value for that parameter is expressed as greater or less than the maximum or minimum concentration tested.¹⁶⁸

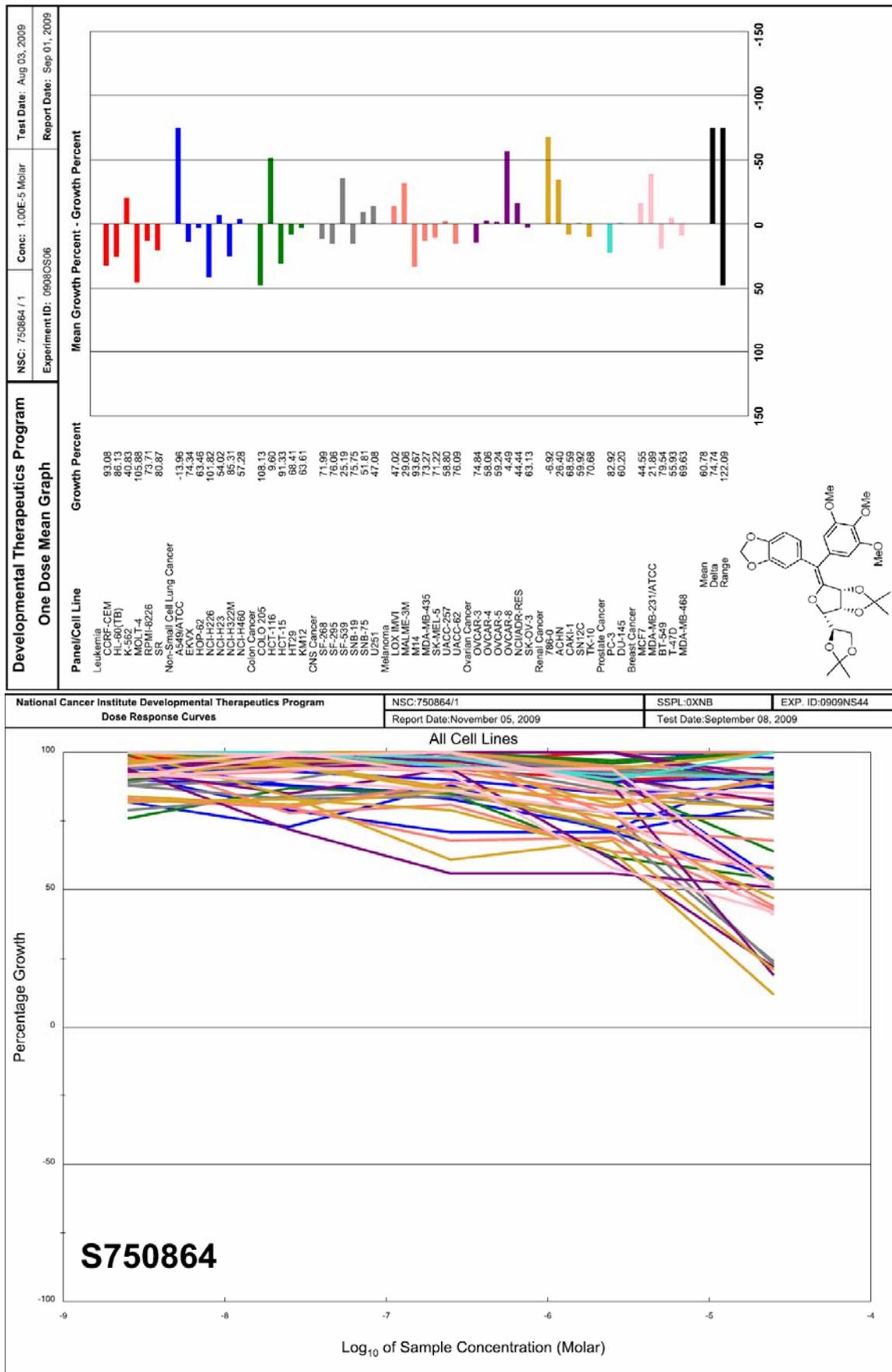
V.3- ELISA test with NRP-1

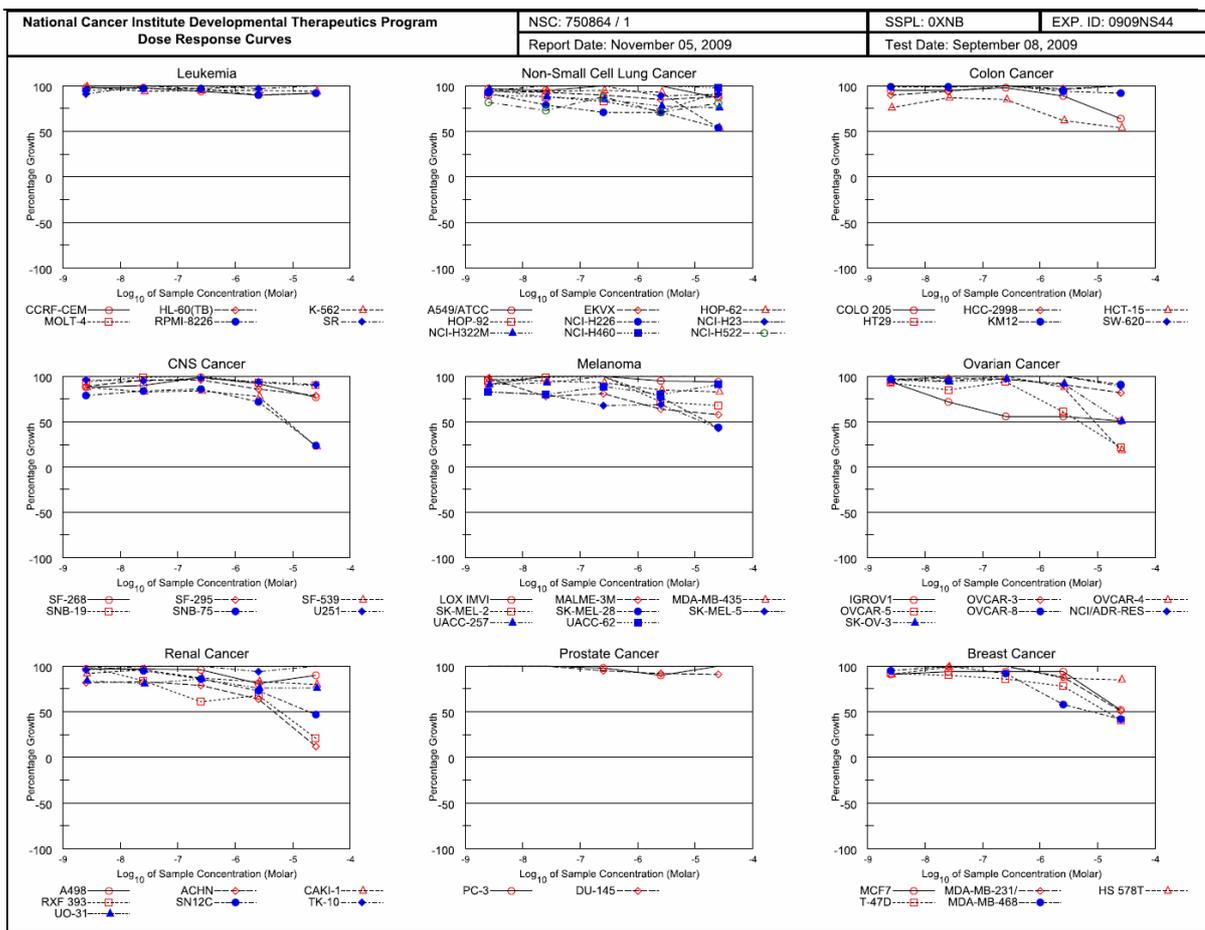
Neuropilin-1 was obtained from R&D Systems (Lille, France), as recombinant chimeric protein. The surface of Maxisorp microplates (Dutscher) was coated with NRP-1 (2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) in phosphate buffered saline (PBS), overnight at room temperature. The plates were

blocked with phosphate buffer saline (PBS) containing 0.5% bovine serum albumin (BSA, blocking buffer) during 1 h at 37°C, to prevent non-specific interactions. Binding of the peptidomimetic derivatives to NRP-1 was assessed using 5 ng/mL of biotinylated VEGF₁₆₅ (R&D Systems) in blocking buffer containing 2 µg/mL heparin. Biotinylated VEGF₁₆₅ was added to the coated wells, in competition with an excess of derivatives, alone without any addition (negative control) or unlabelled VEGF₁₆₅ as positive control of binding (0.5 µg/mL, R&D Systems). ATWLPPR (100 µM), 0.5% Tween-20 was also used as positive control¹³⁸. After a 2 h-incubation at room temperature, the plates were washed and the amount of bound biotinylated VEGF₁₆₅ stained with streptavidin horseradish peroxidase conjugate (R&D Systems) and assayed. After 20 min at room temperature, reaction was stopped by the addition of Stop Solution (R&D Systems). Optical densities were measured at 450 nm. Results were expressed as relative absorbance to wells containing only blocking buffer. Three wells per condition were used for each compound (Table 2). The assay was performed according to Tirand *et al.*¹³⁸

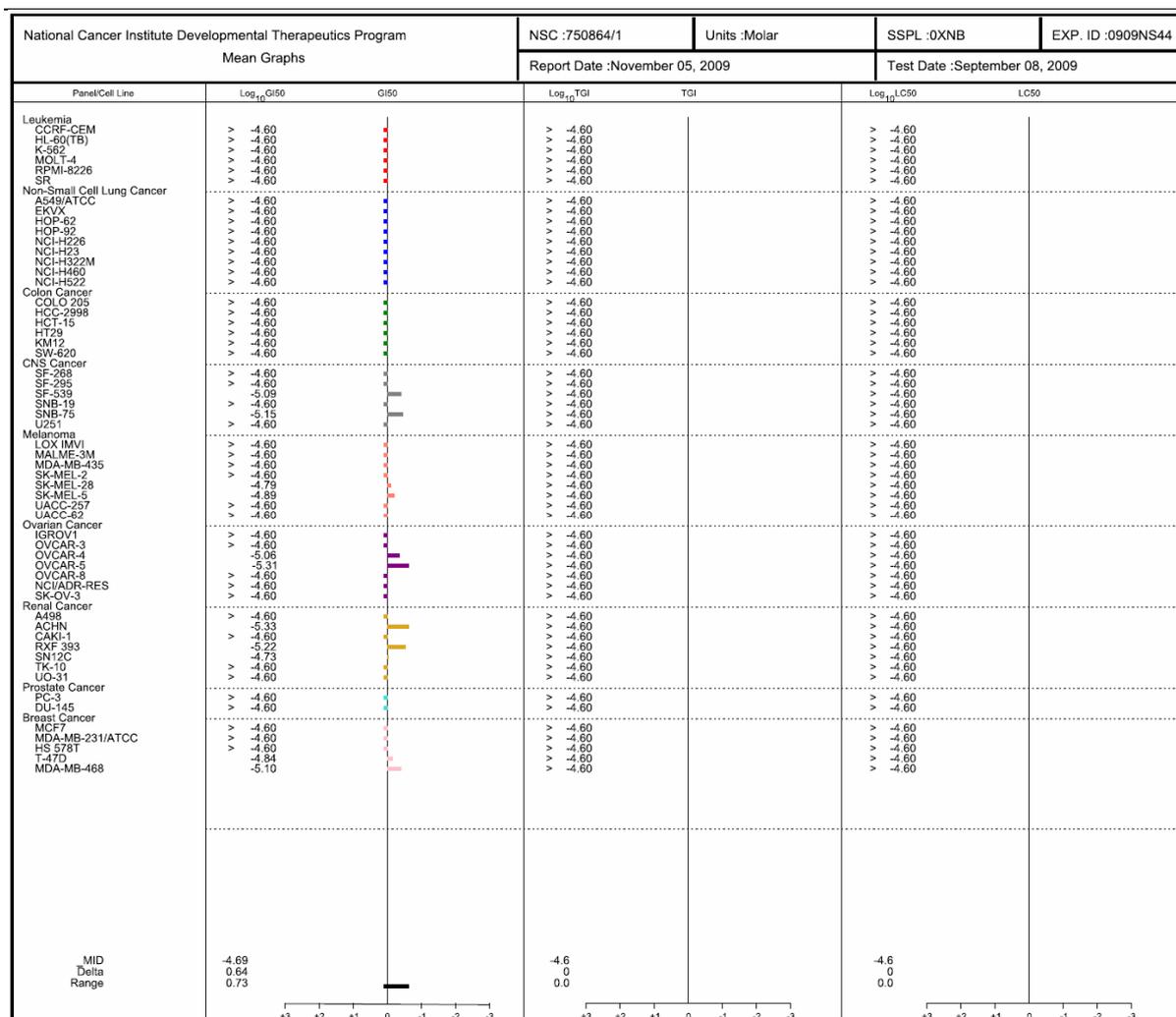
Annexe

Composé 30 : résultats du test à 10 µM et résultats du test à 5 doses.

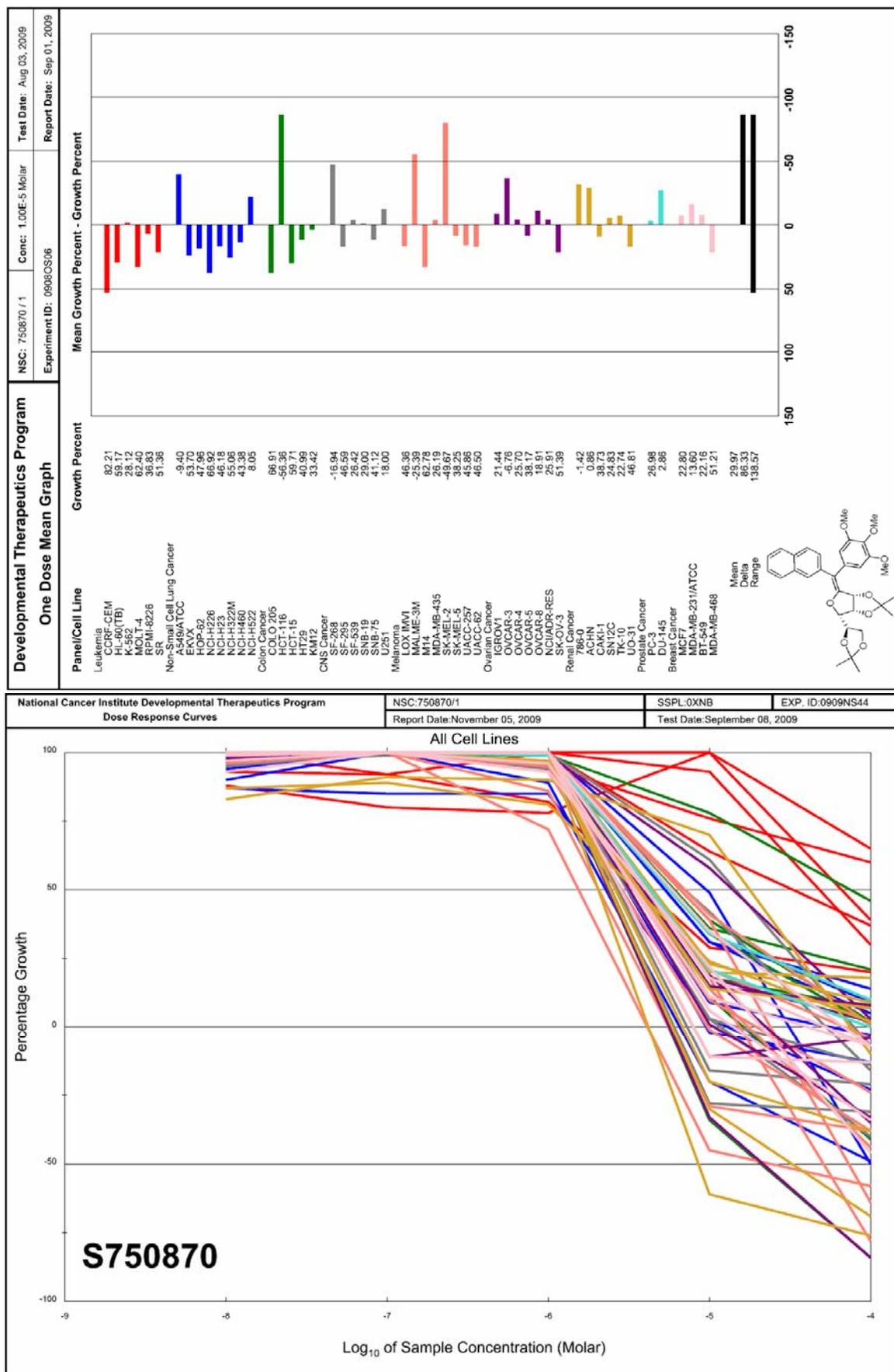




National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results									
NSC: 750864 / 1		Experiment ID: 0909NS44		Test Type: 08		Units: Molar			
Report Date: November 05, 2009		Test Date: September 03, 2009		QNS:		MC:			
COMI: AN466 (80016)		Stain Reagent: SRB Dual-Pass Related		SSPL: 0XNB					
Panel/Cell Line	Time	Ctrl	-8.6	-7.6	-6.6	-5.6	-4.6	Percent Growth	Log10 Concentration
	Zero								
Leukemia									
CCR6-CEM	0.360	1.659	1.645	1.642	1.593	1.546	1.589	99	98
HL-60(TB)	0.360	1.659	1.645	1.642	1.593	1.546	1.589	99	98
K-562	0.162	1.036	1.034	0.984	0.991	0.985	0.986	94	95
MOLT-4	0.371	1.200	1.304	1.320	1.261	1.279	1.389	113	114
RPMI-8226	0.595	1.884	1.916	1.944	1.844	1.839	1.880	95	97
SR	0.244	0.631	0.598	0.662	0.685	0.621	0.675	91	108
Non-Small Cell Lung Cancer									
A549/ATCC	0.658	0.840	0.828	0.877	0.887	0.772	0.772	97	95
HOP-92	0.276	1.075	1.075	1.075	1.075	1.075	1.075	94	93
HOP-92	0.488	1.316	1.276	1.265	1.271	1.266	0.935	95	94
HOP-92	0.680	1.053	1.015	1.038	0.991	0.950	1.028	90	88
NCI-H226	0.647	1.658	1.574	1.450	1.367	1.362	1.192	92	79
NCI-H223	0.500	1.380	1.335	1.377	1.511	1.287	1.299	95	100
NCI-H460	0.297	0.925	0.925	0.925	0.925	0.925	0.925	91	91
NCI-H460	0.297	2.023	2.130	2.130	2.186	2.017	1.995	106	109
NCI-H522	0.494	0.826	0.768	0.738	0.786	0.731	0.762	82	73
Colorectal Cancer									
COLO 205	0.257	0.907	0.874	0.874	0.891	0.835	0.671	95	95
HCC-2998	0.739	1.957	1.838	1.882	2.081	1.916	2.056	90	94
HCT-15	0.270	1.400	1.131	1.248	1.233	0.975	0.886	76	87
HT29	0.202	0.604	0.634	0.626	0.616	0.638	0.671	107	105
HT29	0.202	0.604	0.634	0.626	0.616	0.638	0.671	107	105
SW-620	0.254	1.474	1.482	1.457	1.438	1.422	1.439	101	98
CNS Cancer									
SK-N-SH	0.189	1.041	0.964	1.044	1.113	1.000	0.991	91	100
SF-295	0.683	1.732	1.618	1.688	1.688	1.583	1.517	88	96
SF-539	0.999	2.651	2.446	2.365	2.394	2.288	1.376	84	93
SNB-19	0.494	1.212	1.171	1.203	1.233	1.163	1.144	94	93
SNB-19	0.494	1.212	1.171	1.203	1.233	1.163	1.144	94	93
U251	0.251	0.927	0.889	0.859	0.913	0.886	0.882	96	95
Melanoma									
LOX IMVI	0.489	1.041	0.964	1.044	1.113	1.000	0.991	91	100
SK-MEL-3	0.663	1.265	1.253	1.133	1.148	1.047	1.014	98	78
MDA-MB-435	0.424	1.392	1.362	1.347	1.320	1.243	1.230	97	95
SK-MEL-2	0.648	1.023	1.004	1.018	1.077	0.919	0.905	95	99
SK-MEL-2	0.648	1.023	1.004	1.018	1.077	0.919	0.905	95	99
SK-MEL-28	0.411	0.336	0.333	0.372	0.339	0.187	0.171	100	100
UACC-257	0.558	1.057	1.014	1.022	1.060	1.063	1.059	91	93
UACC-62	0.625	1.513	1.363	1.339	1.414	1.332	1.432	83	80
Ovarian Cancer									
IGROV1	0.518	1.642	1.577	1.331	1.149	1.151	1.095	94	72
OVCA3	0.437	1.239	1.215	1.226	1.215	1.166	1.093	97	98
OVCA4	0.515	1.316	1.273	1.381	1.321	1.218	0.686	95	108
OVCA5	0.598	1.027	1.007	0.986	1.037	0.824	0.957	93	95
NCI/ADR-RES	0.412	1.277	1.286	1.291	1.416	1.329	1.183	101	102
SK-OV-3	0.597	1.353	1.322	1.305	1.329	1.296	0.982	96	94
Renal Cancer									
A498	0.958	1.543	1.524	1.524	1.518	1.435	1.484	97	97
ACHN	0.382	1.644	1.421	1.431	1.384	1.182	0.536	82	86
CAKI-1	0.749	1.707	1.635	1.668	1.585	1.543	1.518	92	96
SK-N-SH	0.365	1.280	1.296	1.238	1.150	1.038	0.793	90	86
TK-10	0.466	0.853	0.837	0.858	0.875	0.830	0.859	96	101
UO-31	0.668	1.667	1.505	1.479	1.527	1.423	1.427	84	81
Prostate Cancer									
PC-3	0.304	1.007	1.020	1.008	0.990	0.936	1.020	102	100
DU-145	0.245	0.950	0.983	0.956	0.916	0.885	0.885	105	101
Breast Cancer									
MCF7	0.318	1.522	1.416	1.448	1.483	1.445	0.942	91	94
MDA-MB-231/ATCC	0.734	1.363	1.304	1.360	1.391	1.280	1.270	91	99
MDA-MB-468	0.496	1.088	1.038	1.030	1.006	0.959	0.741	92	90
MDA-MB-468	0.631	1.325	1.289	1.374	1.272	1.033	0.923	95	107

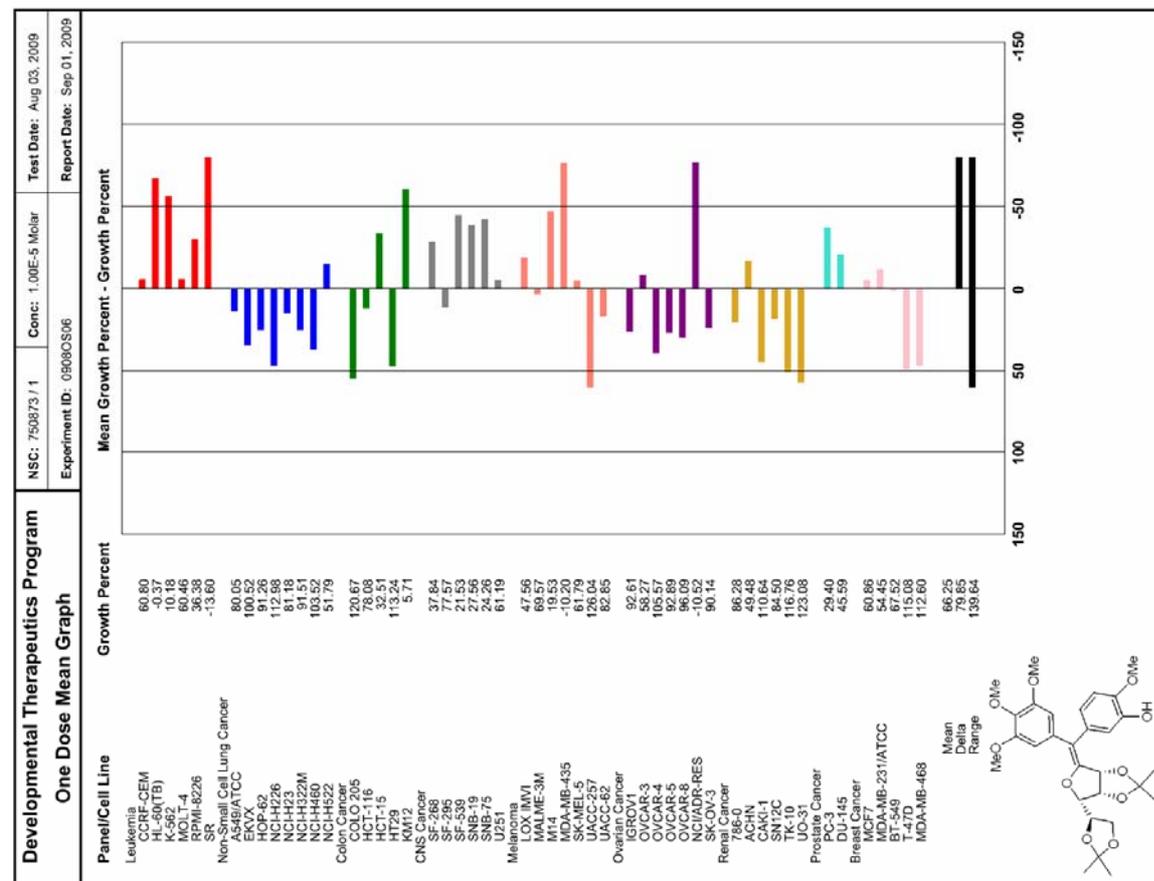


Composé 32 : résultats du test à 10 µM et résultats du test à 5 doses.

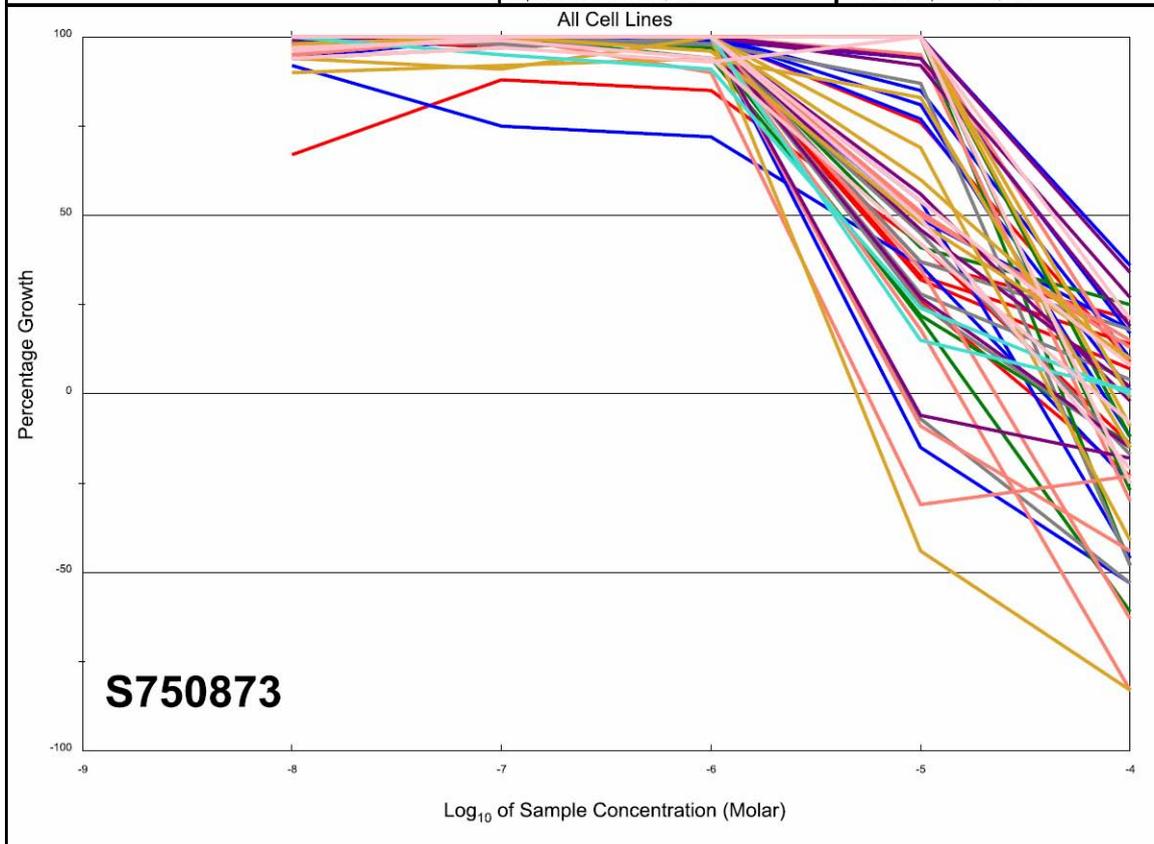


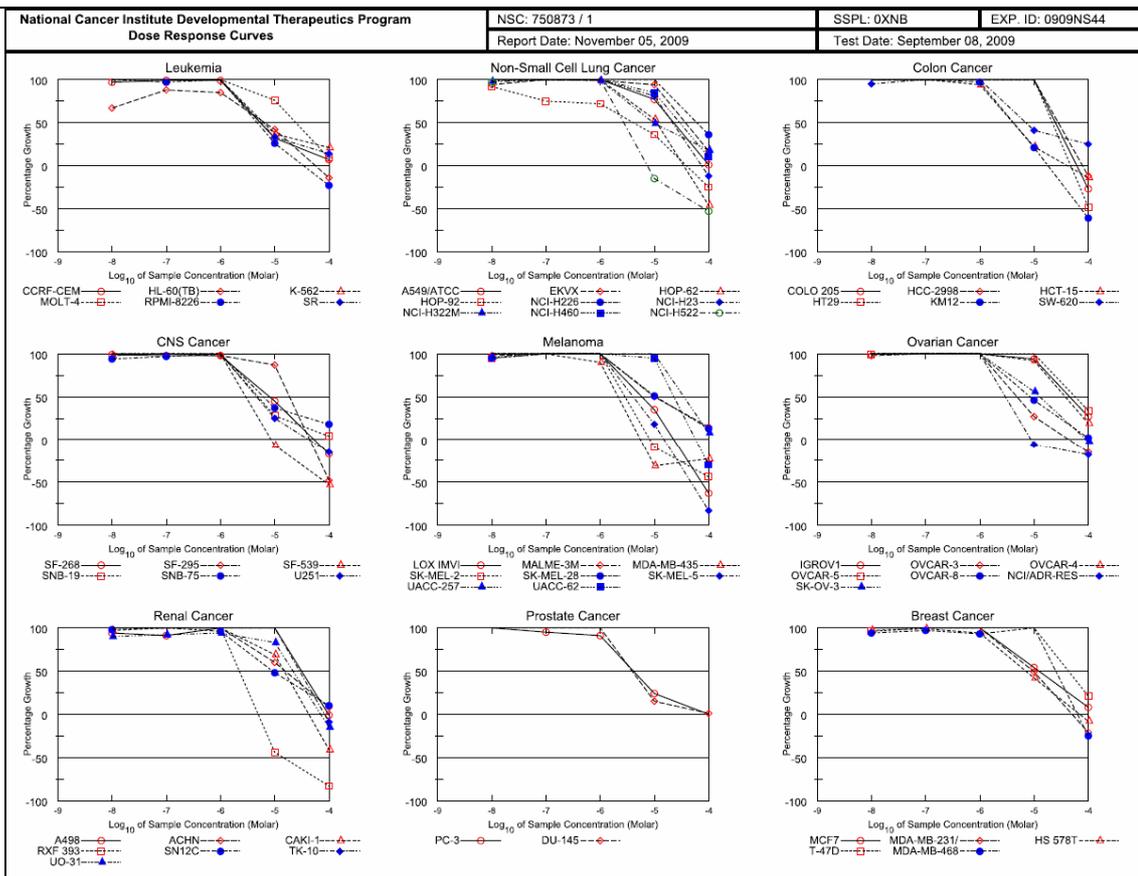
National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program		NSC :750870/1		Units :Molar		SSPL :0XNB		EXP. ID :0909NS44	
Mean Graphs		Report Date :November 05, 2009		Test Date :September 08, 2009					
Panel/Cell Line	Log ₁₀ GI50	GI50	Log ₁₀ TGI	TGI	Log ₁₀ LC50	LC50			
Leukemia									
CCRF-CEM	-4.32		> -4.00		> -4.00				
HL-60(TB)	-4.13		> -4.00		> -4.00				
K-562	-5.40		> -4.00		> -4.00				
MOLT-4	-4.00		> -4.00		> -4.00				
RFM1-8226	-4.48		> -4.00		> -4.00				
SR	> -4.00		> -4.00		> -4.00				
Non-Small Cell Lung Cancer									
A549(ATCC)	-5.51		> -5.02		> -4.00				
EKVX	-5.25		> -4.00		> -4.00				
HOP-82	-5.01		> -4.00		> -4.00				
HOP-92	-5.57		> -4.87		> -4.00				
NCI-H226	-5.46		> -4.22		> -4.00				
NCI-H33	-5.27		> -4.00		> -4.00				
NCI-H322M	-5.24		> -4.00		> -4.00				
NCI-H460	-5.39		> -4.00		> -4.00				
NCI-H522	-5.64		> -5.18		> -4.00				
Colon Cancer									
COLO 205	-5.16		> -4.00		> -4.00				
HCC-2998	-5.19		> -4.00		> -4.00				
HCT-116	-5.60		> -5.24		> -4.69				
HCT-15	-4.11		> -4.00		> -4.00				
HT-29	-5.44		> -4.79		> -4.00				
KM12	-5.22		> -4.00		> -4.00				
SW-620	-5.37		> -4.00		> -4.00				
CNS Cancer									
SF-268	-5.51		> -4.80		> -4.00				
SF-295	-5.16		> -4.28		> -4.00				
SF-539	-4.84		> -4.10		> -4.00				
SNB-19	-5.60		> -5.22		> -4.00				
SNB-75	-5.54		> -5.13		> -4.00				
U251	-5.51		> -4.93		> -4.00				
Melanoma									
LOX IMVI	-5.47		> -4.70		> -4.00				
MALME-3M	-5.68		> -5.25		> -4.00				
M14	-5.17		> -4.62		> -4.14				
MDA-MB-435	-5.44		> -4.76		> -4.00				
SK-MEL-2	-5.81		> -5.38		> -4.62				
SK-MEL-28	-5.54		> -5.02		> -4.00				
SK-MEL-5	-5.38		> -4.81		> -4.28				
UACC-257	-5.37		> -4.17		> -4.00				
UACC-62	-5.15		> -4.00		> -4.00				
Ovarian Cancer									
IGROV1	-5.48		> -4.96		> -4.00				
OVCAR-3	-5.62		> -5.25		> -4.66				
OVCAR-4	-5.55		> -5.10		> -4.00				
OVCAR-5	-4.85		> -4.00		> -4.00				
OVCAR-8	-5.41		> -4.00		> -4.00				
NCIADR-RES	-5.37		> -4.65		> -4.00				
SK-OV-3	-5.36		> -4.00		> -4.00				
Renal Cancer									
786-0	-5.64		> -5.35		> -5.06				
A498	-4.75		> -4.13		> -4.00				
ACHN	-5.36		> -4.00		> -4.00				
CAKI-1	-5.34		> -4.00		> -4.00				
RXF 393	-5.59		> -5.22		> -4.49				
SN12C	-5.44		> -4.00		> -4.00				
TK-10	-5.50		> -5.14		> -4.00				
UO-31	-5.46		> -4.00		> -4.00				
Prostate Cancer									
PC-3	-5.24		> -4.00		> -4.00				
DU-145	-5.36		> -4.00		> -4.00				
Breast Cancer									
MCF7	-5.44		> -4.84		> -4.00				
MDA-MB-231(ATCC)	-5.20		> -4.16		> -4.00				
HS 578T	-5.25		> -4.27		> -4.00				
BT-549	-5.49		> -5.09		> -4.00				
T-47D	-5.46		> -4.39		> -4.00				
MDA-MB-468	-5.40		> -4.68		> -4.00				
MID	-5.26		-4.47		-4.07				
Delta	0.55		0.91		0.99				
Range	1.81		1.38		1.06				

Composé 35 : résultats du test à 10 µM et résultats du test à 5 doses.

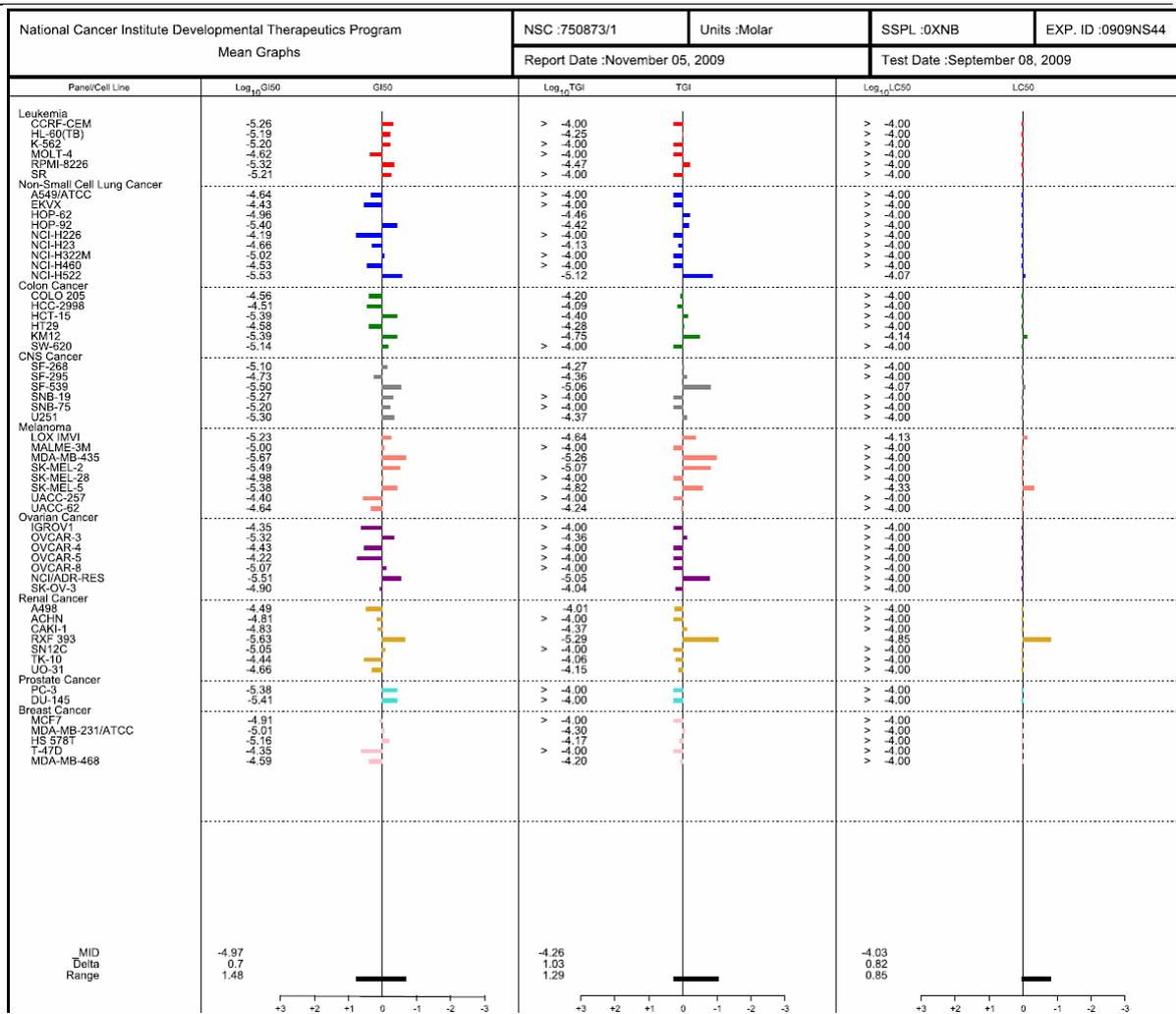


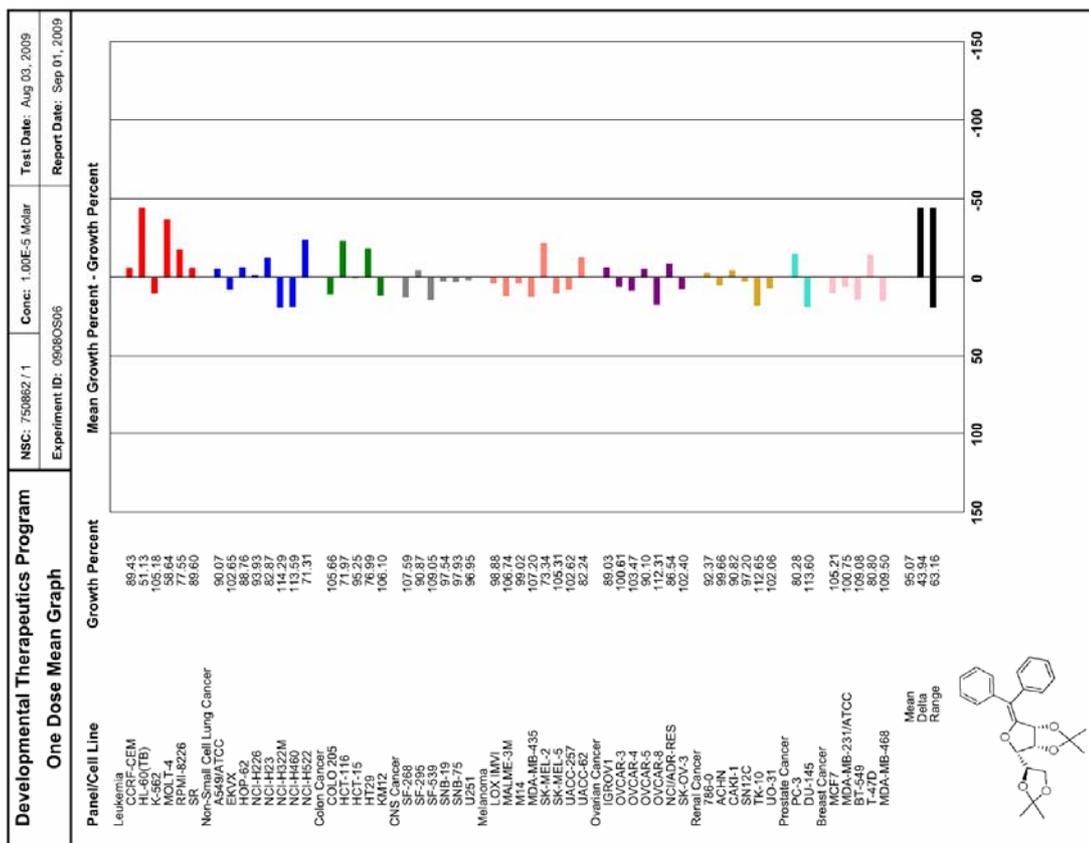
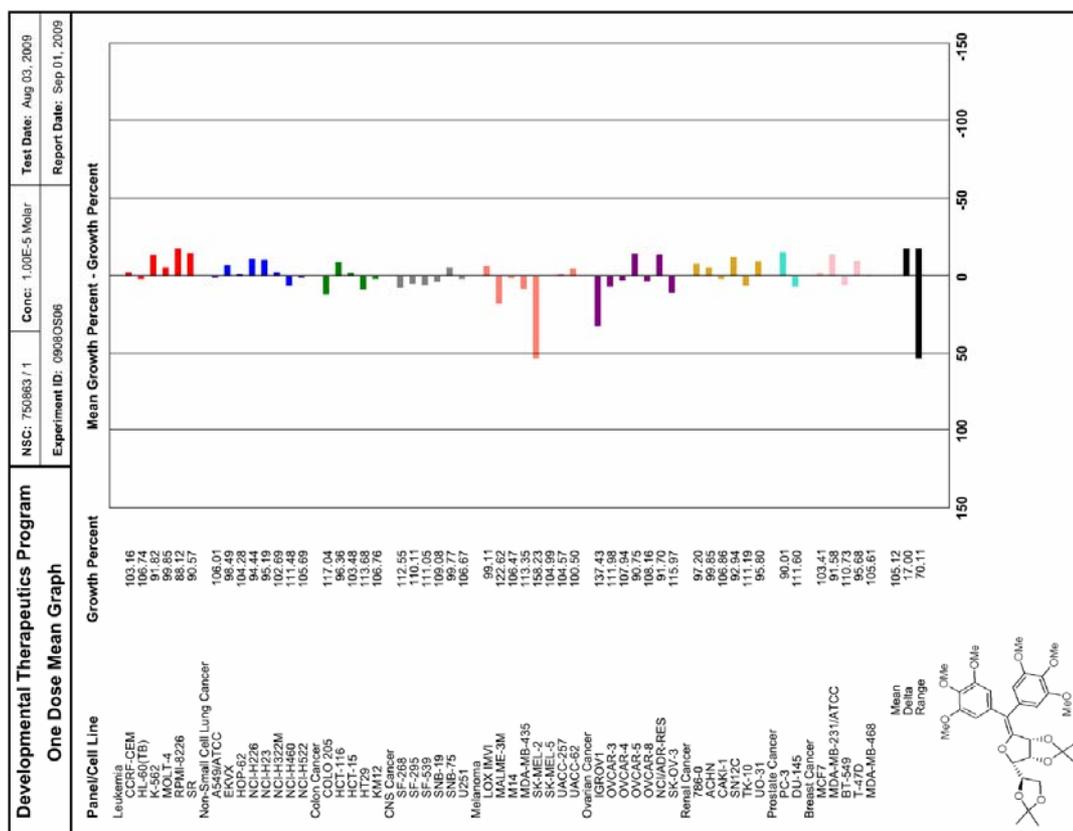
National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program Dose Response Curves	NSC:750873/1 Report Date:November 05, 2009	SSPL:OXNB Test Date:September 08, 2009	EXP_ID:0909NS44
--	---	---	-----------------

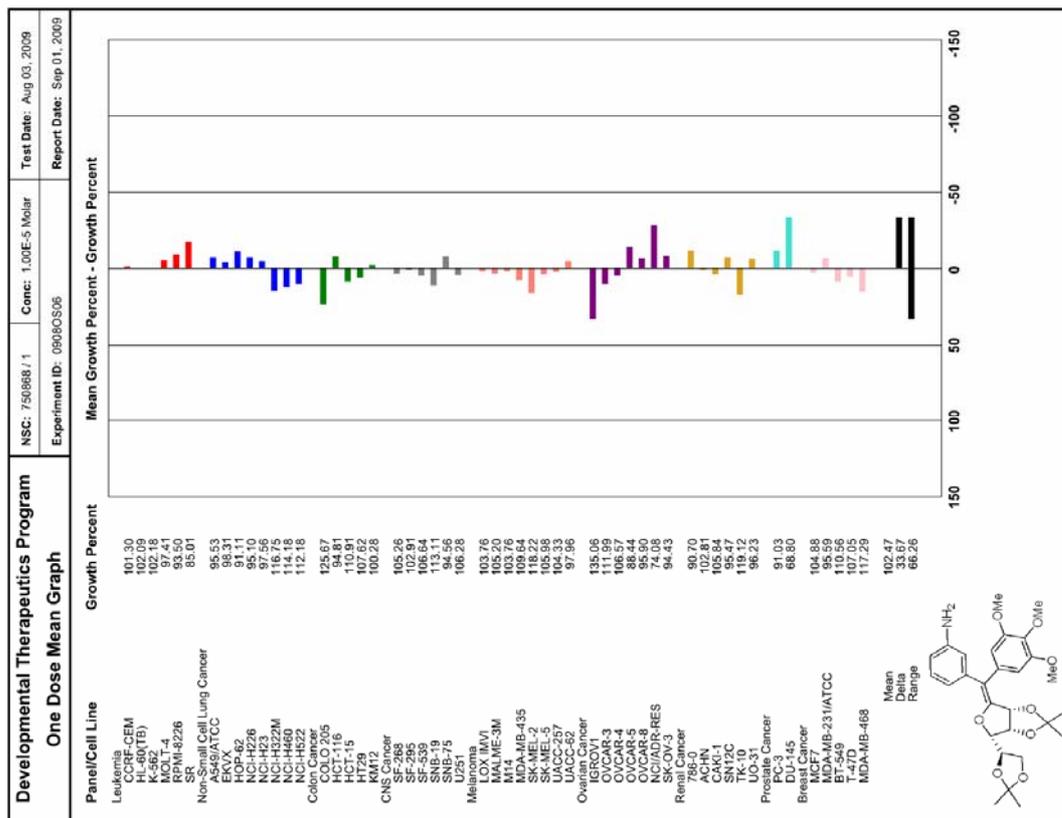
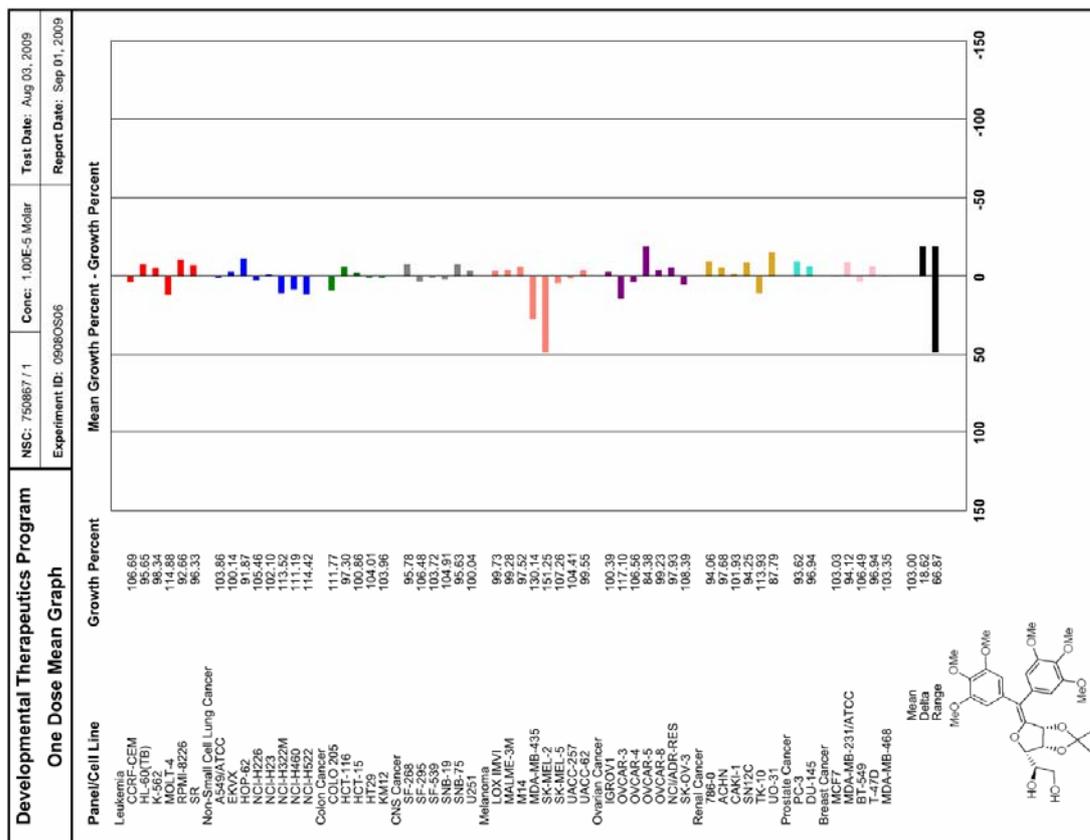




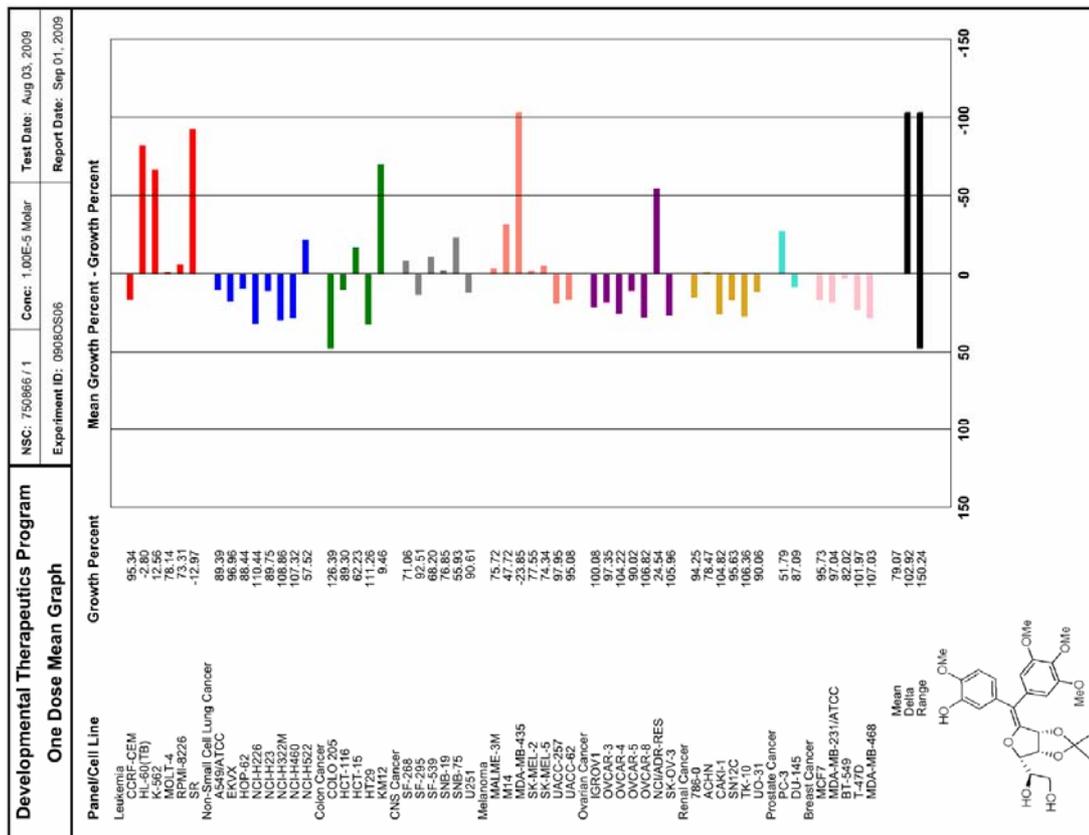
National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results														
NSC: 750873 / 1		Experiment ID: 0809NS44		Test Type: 08		Units: Molar		MC:						
Report Date: November 05, 2009		Test Date: September 08, 2009		QNS:		SSPL: 0XNB								
COMI: AN487 (88264)		Slain Reagent: SRB Dual-Pass Related												
Panel/Cell Line	Time	Zero	Ctrl	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	LC50					
				Mean Optical Densities										
				Log10 Concentration										
				Percent Growth										
				-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0						
Leukemia														
CCRF-CEM	0.380	1.607	1.565	1.601	1.600	0.778	0.470	97	99	99	32	7	5.45E-6	> 1.00E-4
HL-60(TB)	0.376	0.713	0.601	0.672	0.661	0.518	0.325	67	88	85	42	-14	6.88E-5	> 1.00E-4
MOLT-4	0.371	0.932	0.971	1.003	1.004	0.796	0.422	107	118	113	70	9	2.42E-5	> 1.00E-4
RPMI-8226	0.595	1.853	1.860	1.818	1.867	0.917	0.461	102	97	103	26	-23	4.82E-6	> 1.00E-4
SR	0.244	0.562	0.566	0.593	0.607	0.348	0.289	101	110	114	33	14	6.10E-6	> 1.00E-4
Non-Small Cell Lung Cancer														
A549/ATCC	0.220	0.866	0.878	0.873	0.867	0.718	0.227	102	101	100	77	1	2.27E-5	> 1.00E-4
EKVX	0.396	1.585	1.494	1.564	1.542	1.406	0.762	94	101	99	94	17	3.74E-5	> 1.00E-4
HOP-82	0.680	1.046	1.018	0.955	0.943	0.810	0.507	92	75	72	36	-25	4.00E-6	> 1.00E-4
NCI-H226	0.647	1.633	1.666	1.677	1.657	1.711	1.007	103	104	102	108	36	6.47E-5	> 1.00E-4
NCI-H23	0.500	1.387	1.388	1.418	1.416	1.222	0.442	100	104	103	81	-12	2.18E-5	> 1.00E-4
NCI-H322M	0.957	1.407	1.350	1.427	1.399	1.053	0.620	98	110	103	89	18	2.80E-5	> 1.00E-4
NCI-H460	0.285	0.785	0.787	0.789	0.789	0.659	0.211	106	111	108	69	13	2.80E-5	> 1.00E-4
NCI-H522	0.484	0.753	0.745	0.770	0.773	0.420	0.235	97	106	108	-15	-53	2.95E-6	> 7.54E-6
Colon Cancer														
HCC-2988	0.257	0.920	0.930	0.890	0.968	0.892	0.189	101	110	107	109	-97	2.73E-5	> 1.00E-4
HCT-15	0.729	1.892	1.904	1.929	2.018	2.006	0.654	101	103	111	110	-12	3.11E-5	> 1.00E-4
HT29	0.202	0.550	0.551	0.577	0.625	0.627	0.105	100	108	121	122	-48	2.65E-5	> 1.00E-4
MW7	0.255	1.255	1.284	1.259	1.223	0.935	0.111	103	108	97	21	61	7.08E-5	> 1.00E-4
SW-620	0.234	1.417	1.355	1.328	1.465	0.739	0.349	95	110	103	41	23	7.28E-6	> 1.00E-4
CNS Cancer														
A498	0.452	1.112	1.405	1.401	1.401	0.864	0.377	98	98	88	45	-17	7.95E-5	> 1.00E-4
ACHN	0.683	1.882	1.850	1.859	1.828	1.696	0.353	100	101	98	87	-48	1.87E-5	> 1.00E-4
SNB-19	0.969	2.419	2.384	2.478	2.596	0.934	0.469	98	104	106	-7	-53	3.15E-6	> 1.00E-4
SNB-75	0.484	1.174	1.180	1.227	1.233	0.664	0.520	101	108	109	28	4	5.33E-6	> 1.00E-4
UO-31	0.251	0.317	0.349	0.362	0.369	0.464	0.136	105	107	104	25	16	4.35E-6	> 1.00E-4
Melanoma														
LOX IMVI	0.189	1.012	1.008	1.011	1.023	0.477	0.071	100	100	101	35	-63	5.83E-6	> 1.00E-4
MALME-3M	0.683	1.172	1.162	1.194	1.184	0.916	0.738	98	100	103	50	15	9.99E-6	> 1.00E-4
MDA-MB-435	0.424	1.394	1.390	1.432	1.302	0.292	0.326	100	104	90	-31	-23	2.15E-6	> 1.00E-4
SK-MEL-2	0.648	0.972	0.957	1.038	1.012	0.890	0.365	96	120	112	-9	-44	3.28E-6	> 1.00E-4
SK-MEL-28	0.215	0.295	0.280	0.293	0.262	0.703	0.039	103	110	101	19	-83	4.12E-6	> 1.00E-4
SK-MEL-29	0.415	0.355	0.349	0.353	0.353	0.255	0.070	103	111	101	19	-83	4.12E-6	> 1.00E-4
UACC-257	0.588	1.031	1.012	1.031	1.042	0.991	0.594	96	100	102	113	-8	3.94E-6	> 1.00E-4
UACC-62	0.625	1.503	1.536	1.501	1.502	1.458	0.438	104	100	100	95	-30	2.29E-5	> 1.00E-4
Ovarian Cancer														
IGROV1	0.518	1.674	1.723	1.720	1.696	1.608	0.827	105	104	101	94	27	4.51E-5	> 1.00E-4
OVCAR-3	0.437	1.186	1.174	1.225	1.192	0.837	0.371	98	105	101	27	-15	4.84E-6	> 1.00E-4
OVCAR-4	0.515	1.287	1.367	1.370	1.376	1.227	0.660	110	111	111	52	19	3.75E-5	> 1.00E-4
OVCAR-5	0.595	1.020	1.026	1.060	1.035	0.311	0.033	102	117	102	46	34	8.59E-6	> 1.00E-4
OVCAR-8	0.299	0.925	1.027	1.029	1.016	0.610	0.310	108	109	106	46	2	2.95E-6	> 1.00E-4
NCI/ADR-RES	0.412	1.256	1.327	1.319	1.292	0.388	0.340	108	107	104	-6	-18	3.11E-6	> 1.00E-4
SK-OV-3	0.597	1.428	1.450	1.522	1.505	1.087	0.584	103	111	109	56	-2	1.26E-5	> 1.00E-4
Renal Cancer														
A498	0.958	1.530	1.488	1.476	1.564	1.545	0.947	94	91	109	103	-1	3.21E-5	> 1.00E-4
ACHN	0.362	1.433	1.485	1.556	1.552	1.008	0.469	105	112	111	60	8	1.54E-5	> 1.00E-4
RXF 393	0.595	1.020	1.026	1.060	1.035	0.311	0.033	102	117	102	46	-83	2.95E-6	> 1.00E-4
SN12C	0.366	1.362	1.345	1.381	1.318	0.940	0.469	98	100	96	48	10	8.90E-6	> 1.00E-4
TK-10	0.466	0.769	0.808	0.824	0.831	0.673	0.426	106	111	113	126	-9	3.66E-5	> 1.00E-4
UO-31	0.668	1.616	1.522	1.541	1.564	1.466	0.588	90	92	94	83	-15	2.17E-5	> 1.00E-4
Prostate Cancer														
PC-3	0.304	1.067	1.080	1.029	1.002	0.488	0.308	102	95	91	24	1	4.12E-6	> 1.00E-4
DU-145	0.245	1.008	1.033	1.029	1.016	0.361	0.254	100	103	101	15	1	3.93E-6	> 1.00E-4
Breast Cancer														
MDA-MB-231/ATCC	0.318	1.650	1.653	1.694	1.692	1.041	0.418	100	103	103	54	8	1.23E-5	> 1.00E-4
MDA-MB-468	0.413	0.963	1.005	1.037	1.021	0.684	0.326	108	111	111	49	-21	9.71E-6	> 1.00E-4
HS 578T	0.754	1.391	1.373	1.387	1.353	1.009	0.672	97	99	94	42	-8	6.97E-6	> 1.00E-4
T-47D	0.496	1.186	1.180	1.200	1.200	1.202	0.644	96	102	102	21	4.43E-5	> 1.00E-4	
MDA-MB-468	0.631	1.345	1.300	1.322	1.298	1.358	0.474	94	97	93	102	-25	2.56E-5	> 1.00E-4



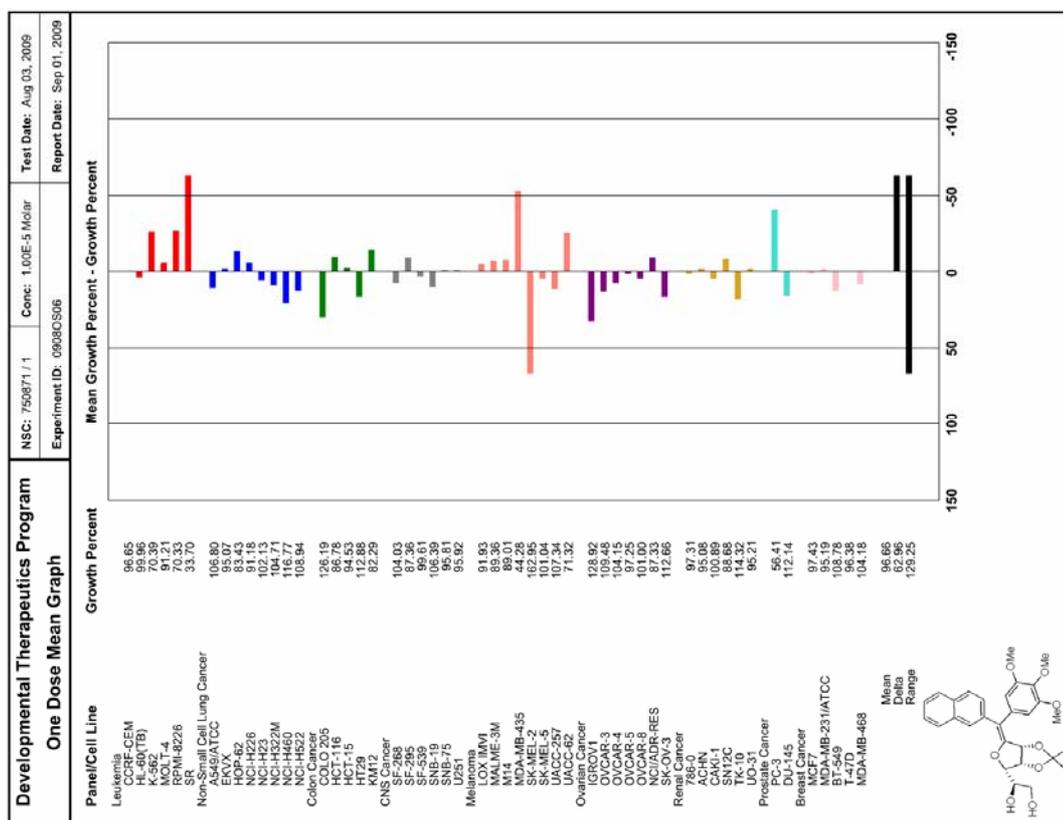
Composé **6a** : résultats du test à 10 μ M.Composé **23** : résultats du test à 10 μ M.

Composé 36 : résultats du test à 10 μ M.Composé 37 : résultats du test à 10 μ M.

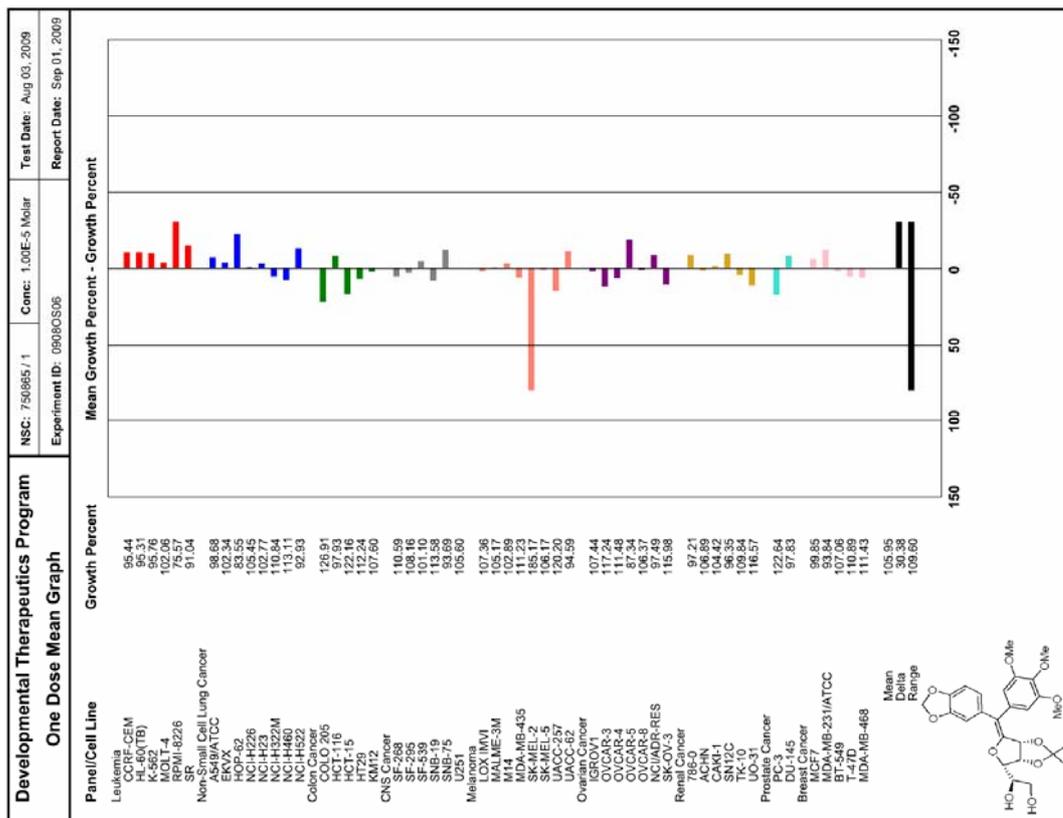
Composé 38 : résultats du test à 10 µM.



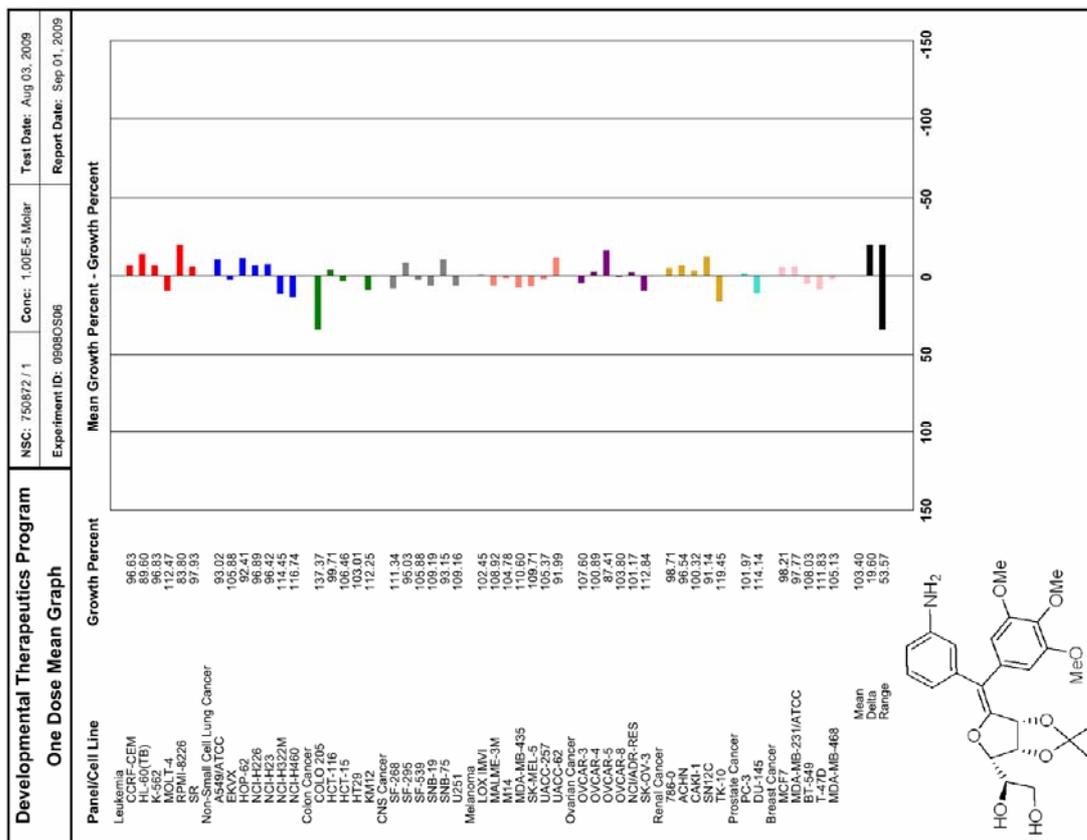
Composé 41 : résultats du test à 10 µM.



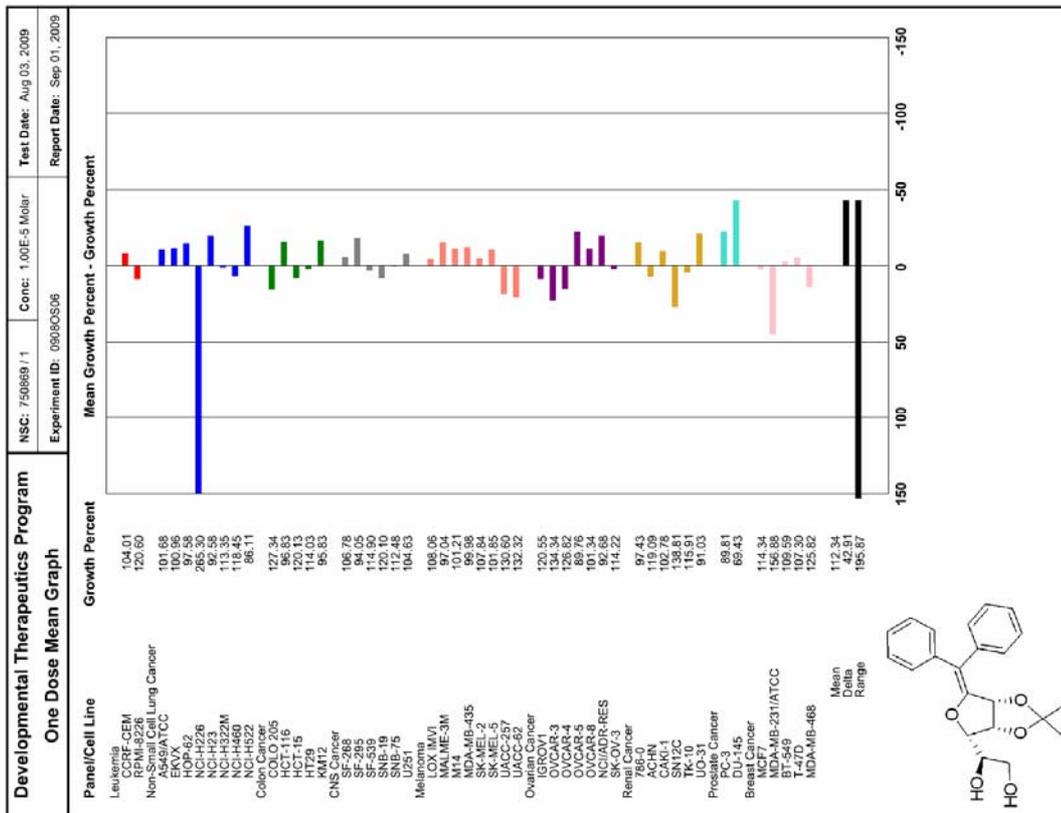
Composé 40 : résultats du test à 10 µM.



Composé 43 : résultats du test à 10 µM.



Composé 44 : résultats du test à 10 µM.



Publications et Diffusion Scientifique

Publications:

- 1) **Efficient access to disubstituted exo-glycals. Application to the preparation of C-glycosyl compounds.** Alexandre Novoa, Nadia Pellegrini-Moïse, Sandrine Lamandé-Langle, Yves Chapleur, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 6484-6487, doi:10.1016/j.tetlet.2009.09.019
- 2) **Sugar-based peptidomimetics as potential inhibitors of the vascular endothelium growth factor binding to neuropilin-1.** Alexandre Novoa, Nadia Pellegrini-Moïse, Denise Bechet, Muriel Barberi-Heyob, Yves Chapleur, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, accepted
- 3) **Design, synthesis and biological activities of phenstatin analogues.** Alexandre Novoa, Nadia Pellegrini-Moïse, Yves Chapleur, *in preparation*

Présentations Orales:

- **Synthesis and functionalization of exo-glycals**, Alexandre Novoa, Nadia Pellegrini-Moïse, Yves Chapleur, *SFC Grand Est*, Nancy, 22-23 Mai 08
- **Sugar-based peptidomimetics as potential inhibitors of VEGF binding to NRP-1**, Alexandre Novoa, Nadia Pellegrini-Moïse, Yves Chapleur, Noémie Thomas, Muriel Barberi-Heyob, *Groupe Français des Peptides et des Proteines (GFPP)*, Albé, 10-15 Mai 09
- **Recent advances in carbohydrate synthesis under microwave activation**, Y. Chapleur, G. Enderlin, A. Novoa, I. Samb, S. Lamandé-Langle, N. Pellegrini-Moïse, C. Taillefumier, *Microwave Assisted Organic and Peptide Synthesis (MAOPS)*, La Grande Motte, 4-5 Juin 09
- **Les sucres comme plates-formes chirales multifonctionnelles**, Y. Chapleur, A. Novoa, N. Pellegrini-Moïse, *REncontres en Chimie Organique Biologique (RECOB)*, Aussois, 21-25 Mars 10

Présentations par Affiches:

- **Synthesis of Anti-angiogenic Peptidomimetics**, A. Novoa, N. Pellegrini-Moïse, Y. Chapleur, *SFC Grand Est*, Nancy, 22-23 Mai 08
- **Synthesis and functionalization of exo-glycals**, A. Novoa, N. Pellegrini-Moïse, Y. Chapleur, *EuroChem*, Turin (Italie), Septembre 08
- **Recent advances in carbohydrate synthesis under microwave activation**, Y. Chapleur, G. Enderlin, A. Novoa, I. Samb, S. Lamandé-Langle, N. Pellegrini-Moïse, C. Taillefumier, *Microwave Assisted Organic and Peptide Synthesis (MAOPS)*, La Grande Motte, 4-5 Juin 09

Bibliographie

-
- (1) Taillefumier, C.; Chapleur, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 263.
 - (2) Chapleur, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 449.
 - (3) Bandzouzi, A.; Chapleur, Y. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 13.
 - (4) Lakhrissi, M.; Chapleur, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5752.
 - (5) Lakhrissi, M.; Chapleur, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 750.
 - (6) Molina, A.; Czernecki, S.; Xie, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7507.
 - (7) Lakhrissi, Y.; Taillefumier, C.; Lakhrissi, M.; Chapleur, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 417..
 - (8) Lakhrissi, M.; Taillefumier, C.; Chaouch, A.; Didierjean, C.; Aubry, A.; Chapleur, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6457.
 - (9) Taillefumier, C.; Thielges, S.; Chapleur, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2213.
 - (10) Lakhrissi Y. *Thèse Université Henri Poincaré Nancy* **2002**.
 - (11) Lakhrissi, Y.; Taillefumier, C.; Chrétien, F.; Chapleur, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7265.
 - (12) Wilcox, C. S.; Long, G. W.; Suh, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 395.
 - (13) RajanBabu, T. V.; Reddy, G. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5458.
 - (14) Tanaka, H.; Kawai, K.; Fujiwara, K.; Murai, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10017.
 - (15) Bourdon, B.; Corbet, M.; Fontaine, P.; Goekjian, P. G.; Gueyrard, D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 747.
 - (16) Lancelin, J. M.; Pougny, J. R.; Sinay, P. *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 369.
 - (17) Fischer, E.; Zach, C. *Sitzb. kgl. preuss. Akad.* **1913**, 311.
 - (18) Lichtenthaler, F. W.; Hahn, S.; Flath, F.-J. *Liebigs Ann.* **1995**, 2081.
 - (19) Ramberg, L.; Backlund, B. *Ark. Kemi, Mineral. Geol.* **1940**, *13A*, 50 pp..
 - (20) Meyers, C. Y.; Malte, A. M.; Matthews, W. S. *J. Amer. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7510.
 - (21) Griffin, F. K.; Murphy, P. V.; Paterson, D. E.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8179.
 - (22) Paterson, D. E.; Griffin, F. K.; Alcaraz, M.-L.; Taylor, R. J. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1323.

-
- (23) Bamford, W. R.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735.
- (24) Toth, M.; Somsak, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 942.
- (25) Gomez, A. M.; Danelon, G. O.; Pedregosa, A.; Valverde, S.; Lopez, J. C. *Chem. Commun.* **2002**, 2024.
- (26) Gomez, A. M.; Pedregosa, A.; Valverde, S.; Lopez, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6111.
- (27) Gomez, A. M.; Barrio, A.; Amurrio, I.; Valverde, S.; Jarosz, S.; Lopez, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6243.
- (28) Gomez, A. M.; Pedregosa, A.; Barrio, A.; Valverde, S.; Lopez, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6307.
- (29) Gomez, A. M.; Barrio, A.; Pedregosa, A.; Valverde, S.; Lopez, J. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6323.
- (30) Toggenburger, G.; Kessler, M.; Semenza, G. *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* **1982**, *688*, 557.
- (31) Oku, A.; Ueta, K.; Arakawa, K.; Ishihara, T.; Nawano, M.; Kuronuma, Y.; Matsumoto, M.; Saito, A.; Tsujihara, K.; Anai, M.; Asano, T.; Kanai, Y.; Endou, H. *Diabetes* **1999**, *48*, 1794.
- (32) Link, J. T.; Sorensen, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9213.
- (33) McRae, K. J.; Rizzacasa, M. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1196.
- (34) Caravano, A.; Vincent, S. P.; Sinay, P. *Chem. Commun.* **2004**, 1216.
- (35) Enderlin, G.; Taillefumier, C.; Didierjean, C.; Chapleur, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2459.
- (36) Enderlin, G.; Taillefumier, C.; Didierjean, C.; Chapleur, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8388.
- (37) Andreini, M.; Taillefumier, C.; Chretien, F.; Thery, V.; Chapleur, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7651.
- (38) Rossi, R.; Carpita, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2529.
- (39) Minato, A.; Suzuki, K.; Tamao, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1257.
- (40) Roush, W. R.; Moriarty, K. J.; Brown, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6509.

-
- (41) Shen, W.; Wang, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8873.
- (42) Wang, L.; Shen, W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7625.
- (43) Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.
- (44) Uenishi, J.; Matsui, K.; Ohmiya, H. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 141.
- (45) Takeda, Y.; Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8659.
- (46) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- (47) Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.
- (48) Bew, S. P.; Sweeney, J. B. *Synlett* **1991**, 109.
- (49) Labadie, J. W.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6129.
- (50) Kikukawa, K.; Umekawa, H.; Wada, F.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1988**, 881.
- (51) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.
- (52) Tachi, Y.; Dai, W.-M.; Tanabe, K.; Nishimoto, S.-I. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3199.
- (53) Cainelli, G.; Galletti, P.; Giacomini, D.; Licciulli, S.; Quintavalla, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2526.
- (54) Bellur, E.; Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4815.
- (55) Bellur, E.; Langer, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7686.
- (56) Jiang, L.; Job, G. E.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667.
- (57) Pan, X.; Cai, Q.; Ma, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1809.
- (58) Barluenga, J.; Fernandez, M. A.; Aznar, F.; Valdes, C. *Chem.--Eur. J.* **2004**, *10*, 494.
- (59) Russowsky, D.; Amaro da Silveira Neto, B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2923.
- (60) Tozer, G. M.; Prise, V. E.; Wilson, J.; Locke, R. J.; Vojnovic, B.; Stratford, M. R. L.; Dennis, M. F.; Chaplin, D. J. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 1626.
- (61) Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Amer. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325.
- (62) Guenard, D.; Gueritte-Voegelein, F.; Potier, P. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 160.
- (63) CUTTS J H; BEER C T; NOBLE R L *Cancer Res* **1960**, *20*, 1023.
- (64) Sackett, D. L. *Pharmacol. Ther.* **1993**, *59*, 163.

- (65) Ravelli, R. B. G.; Gigant, B.; Curmi, P. A.; Jourdain, I.; Lachkar, S.; Sobel, A.; Knossow, M. *Nature (London, U. K.)* **2004**, *428*, 198.
- (66) Pettit G R; Singh S B; Boyd M R; Hamel E; Pettit R K; Schmidt J M; Hogan F J. *Med. Chem.* **1995**, *38*, 1666.
- (67) Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N.; Gao, Y.; Hong, Y.; Nie, X.; Zepp, C. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1939.
- (68) Pettit G R; Toki B; Herald D L; Verdier-Pinard P; Boyd M R; Hamel E; Pettit R K J. *Med. Chem.* **1998**, *41*, 1688.
- (69) Pettit, G. R.; Grealish, M. P.; Jung, M. K.; Hamel, E.; Pettit, R. K.; Chapuis, J. C.; Schmidt, J. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2534.
- (70) Pettit, R. K.; Pettit, G. R.; Hamel, E.; Hogan, F.; Moser, B. R.; Wolf, S.; Pon, S.; Chapuis, J.-C.; Schmidt, J. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6606.
- (71) Gewald, K.; Schinke, E. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 271.
- (72) Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Pavani, M. G.; Tabrizi, M. A.; Preti, D.; Fruttarolo, F.; Piccagli, L.; Jung, M. K.; Hamel, E.; Borgatti, M.; Gambari, R. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3906.
- (73) Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Jung, M. K.; Iaconinoto, M. A.; Carrion, M. D.; Remusat, V.; Preti, D.; Tabrizi, M. A.; Francesca, F.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; Hamel, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4048.
- (74) Maya, A. B. S.; Perez-Melero, C.; Mateo, C.; Alonso, D.; Fernandez, J. L.; Gajate, C.; Mollinedo, F.; Pelaez, R.; Caballero, E.; Medarde, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 556.
- (75) Maya, A. B. S.; Del Rey, B.; De Clairac, R. P. L.; Caballero, E.; Barasoain, I.; Andreu, J. M.; Medarde, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2549.
- (76) Perez-Melero, C.; Maya, A. B. S.; Del Rey, B.; Pelaez, R.; Caballero, E.; Medarde, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3771.
- (77) Alvarez, C.; Alvarez, R.; Corchete, P.; Perez-Melero, C.; Pelaez, R.; Medarde, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3417.

- (78) Alvarez, C.; Alvarez, R.; Corchete, P.; Perez-Melero, C.; Pelaez, R.; Medarde, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8999.
- (79) Liou, J.-P.; Chang, J.-Y.; Chang, C.-W.; Chang, C.-Y.; Mahindroo, N.; Kuo, F.-M.; Hsieh, H.-P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2897.
- (80) Ty, N.; Kaffy, J.; Arrault, A.; Thoret, S.; Pontikis, R.; Dubois, J.; Morin-Allory, L.; Florent, J.-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1318.
- (81) Prinz, H.; Schmidt, P.; Bohm, K. J.; Baasner, S.; Muller, K.; Unger, E.; Gerlach, M.; Gunther, E. G. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1284.
- (82) Barluenga, J.; Moriel, P.; Valdes, C.; Aznar, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5587, S5587/1-S5587/23.
- (83) Messaoudi, S.; Treguier, B.; Hamze, A.; Provot, O.; Peyrat, J.-F.; De Losada, J. R.; Liu, J.-M.; Bignon, J.; Wdzieczak-Bakala, J.; Thoret, S.; Dubois, J.; Brion, J.-D.; Alami, M. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4538.
- (84) Feldman, K. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4983.
- (85) Ocasio, C. A.; Scanlan, T. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 762.
- (86) Gonzalez-Garcia, E. M.; Grognum, J.; Wahler, D.; Reymond, J.-L. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2458.
- (87) Zemplen, G.; Pacsu, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1929**, *62B*, 1613.
- (88) Bai, R.; Paull, K. D.; Herald, C. L.; Malspeis, L.; Pettit, G. R.; Hamel, E. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 15882.
- (89) Paull, K. D.; Lin, C. M.; Malspeis, L.; Hamel, E. *Cancer Res.* **1992**, *52*, 3892.
- (90) Carmeliet, P. *Nat. Med.* **2003**, *9*, 653.
- (91) Risau, W. *Nature* **1997**, *386*, 671. .
- (92) Folkman, J. *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, *82*, 4.
- (93) Abedi, H.; Zachary, I. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 15442.
- (94) Shen, B.-Q.; Lee, D. Y.; Zioncheck, T. F. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 33057.
- (95) Kalluri, R. *Nat. Rev. Cancer* **2003**, *3*, 422.
- (96) Soker, S.; Gollamudi-Payne, S.; Fidler, H.; Charmahelli, H.; Klagsbrun, M. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 31582.

-
- (97) Saaristo, A.; Karpanen, T.; Alitalo, K. *Oncogene* **2000**, *19*, 6122.
- (98) Vincenti V; Cassano C; Rocchi M; Persico G *Circulation* **1996**, *93*, 1493.
- (99) Houck, K. A.; Ferrara, N.; Winer, J.; Cachianes, G.; Li, B.; Leung, D. W. *Mol. Endocrinol.* **1991**, *5*, 1806.
- (100) Tischer, E.; Mitchell, R.; Hartman, T.; Silva, M.; Gospodarowicz, D.; Fiddes, J. C.; Abraham, J. A. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 11947.
- (101) Leung, D. W.; Cachianes, G.; Kuang, W. J.; Goeddel, D. V.; Ferrara, N. *Science (Washington, D. C., 1883-)* **1989**, *246*, 1306.
- (102) Ferrara, N.; Carver-Moore, K.; Chen, H.; Dowd, M.; Lu, L.; O'Shea, K. S.; Powell-Braxton, L.; Hillan, K. J.; Moore, M. W. *Nature (London)* **1996**, *380*, 439.
- (103) Ferrara, N.; Davis-Smyth, T. *Endocr. Rev.* **1997**, *18*, 4.
- (104) Houck, K. A.; Leung, D. W.; Rowland, A. M.; Winer, J.; Ferrara, N. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 26031.
- (105) Plouet, J.; Moro, F.; Bertagnolli, S.; Coldeboeuf, N.; Mazarguil, H.; Clamens, S.; Bayard, F. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 13390.
- (106) Lee, S.; Jilani, S. M.; Nikolova, G. V.; Carpizo, D.; Iruela-Arispe, M. L. *J. Cell Biol.* **2005**, *169*, 681.
- (107) Bates, D. O.; Hillman, N. J.; Williams, B.; Neal, C. R.; Pocock, T. M. *J. Anat.* **2002**, *200*, 581.
- (108) Takahashi, H.; Shibuya, M. *Clin. Sci.* **2005**, *109*, 227.
- (109) Fujisawa, H.; Kitsukawa, T. *Curr. Opin. Neurobiol.* **1998**, *8*, 587.
- (110) Kawasaki, T.; Kitsukawa, T.; Bekku, Y.; Matsuda, Y.; Sanbo, M.; Yaqi, T.; Fujisawa, H. *Development (Cambridge, U. K.)* **1999**, *126*, 4895.
- (111) Klagsbrun, M.; Takashima, S.; Mamluk, R. *Advances in Experimental Medicine and Biology* **2002**, *515*, 33.
- (112) Miao H Q; Lee P; Lin H; Soker S; Klagsbrun M *FASEB J.* **2000**, *14*, 2532. .
- (113) Oh, H.; Takagi, H.; Otani, A.; Koyama, S.; Kemmochi, S.; Uemura Akiyoshi; Honda, Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **2002**, *99*, 383. .

- (114) Neufeld, G.; Cohen, T.; Shraga, N.; Lange, T.; Kessler, O.; Herzog, Y. *Trends in Cardiovascular Medicine* **2002**, *12*, 13.
- (115) Guttmann-Raviv, N.; Kessler, O.; Shraga-Heled, N.; Lange, T.; Herzog, Y.; Neufeld, G. *Cancer Lett.* **2006**, *231*, 1.
- (116) Parikh, A. A.; Fan, F.; Liu, W. B.; Ahmad, S. A.; Stoeltzing, O.; Reinmuth, N.; Bielenberg, D.; Bucana, C. D.; Klagsbrun, M.; Ellis, L. M. *Am. J. Pathol.* **2004**, *164*, 2139.
- (117) Latil, A.; Bieche, I.; Pesche, S.; Valeri, A.; Fournier, G.; Cussenot, O.; Lidereau, R. *Int. J. Cancer* **2000**, *89*, 167.
- (118) Lantuejoul, S.; Constantin, B.; Drabkin, H.; Brambilla, C.; Roche, J.; Brambilla, E. *J. Pathol.* **2003**, *200*, 336.
- (119) Stephenson, J. M.; Banerjee, S.; Saxena, N. K.; Cherian, R.; Banerjee, S. K. *Int. J. Cancer* **2002**, *101*, 409.
- (120) Bellur, E.; Langer, P. *Synlett* **2004**, 2169.
- (121) Ding, H.; Wu, X.; Roncari, L.; Shannon, P.; Nagy, A.; Guha, A. *Int. J. Cancer* **2000**, *88*, 584.
- (122) Soker, S.; Takashima, S.; Miao, H. Q.; Neufeld, G.; Klagsbrun, M. *Cell* **1998**, *92*, 735. .
- (123) Whitaker, G. B.; Limberg, B. J.; Rosenbaum, J. S. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 25520. .
- (124) Soker, S.; Miao, H.-Q.; Nomi, M.; Takashima, S.; Klagsbrun, M. *J. Cell. Biochem.* **2002**, *85*, 357.
- (125) Gu, C.; Limberg, B. J.; Whitaker, G. B.; Perman, B.; Leahy, D. J.; Rosenbaum, J. S.; Ginty, D. D.; Kolodkin, A. L. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 18069.
- (126) Cebe-Suarez, S.; Zehnder-Fjallman, A.; Ballmer-Hofer, K. *Cell. Mol. Life Sci.* **2006**, *63*, 601.
- (127) Byrne, A. M.; Bouchier-Hayes, D. J.; Harmey, J. H. *J. Cell. Mol. Med.* **2005**, *9*, 777.

- (128) Jia, Haiyan; Zachary, Ian; Tickner, Michelle; Aqil, Rehan; Shaikh, Shaheda; Chapman, Chris; Jarvis, Ashley; Selwood, David. Jia, Haiyan; Zachary, Ian; Tickner, Michelle; Aqil, Rehan; Shaikh, Shaheda; Chapman, Chris; Jarvis, Ashley; Selwood, David. 2008040978.
- (129) Jia, Haiyan; Bagherzadeh, Azadeh; Zachary, Ian; Tickner, Michelle; Chapman, Chris; Jarvis, Ashley; Selwood, David. Jia, Haiyan; Bagherzadeh, Azadeh; Zachary, Ian; Tickner, Michelle; Chapman, Chris; Jarvis, Ashley; Selwood, David. 2008040986.
- (130) Jia, H.; Bagherzadeh, A.; Hartzoulakis, B.; Jarvis, A.; Loehr, M.; Shaikh, S.; Aqil, R.; Cheng, L.; Tickner, M.; Esposito, D.; Harris, R.; Driscoll, P. C.; Selwood, D. L.; Zachary, I. C. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 13493.
- (131) von Wronski, M. A.; Raju, N.; Pillai, R.; Bogdan, N. J.; Marinelli, E. R.; Nanjappan, P.; Ramalingam, K.; Arunachalam, T.; Eaton, S.; Linder, K. E.; Yan, F.; Pochon, S.; Tweedle, M. F.; Nunn, A. D. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 5702.
- (132) Vander Kooi, C. W.; Jusino, M. A.; Perman, B.; Neau, D. B.; Bellamy, H. D.; Leahy, D. J. *Proc. Natl. Aca. Sci. U. S. A.* **2007**, *104*, 6152.
- (133) Giordano, R. J.; Anobom, C. D.; Cardo-Vila, M.; Kalil, J.; Valente, A. P.; Pasqualini, R.; Almeida, F. C. L.; Arap, W. *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 1075.
- (134) Binetruy-Tournaire, R.; Demangel, C.; Malavaud, B.; Vassy, R.; Rouyre, S.; Kraemer, M.; Plouet, J.; Derbin, C.; Perret, G.; Mazie, J. C. *EMBO J.* **2000**, *19*, 1525.
- (135) Perret, G. Y.; Starzec, A.; Hauet, N.; Vergote, J.; Le Pecheur, M.; Vassy, R.; Leger, G.; Verbeke, K. A.; Bormans, G.; Nicolas, P.; Verbruggen, A. M.; Moretti, J.-L. *Nuc. Med. Biol.* **2004**, *31*, 575.
- (136) Starzec, A.; Vassy, R.; Martin, A.; Lecouvey, M.; Di Benedetto, M.; Crepin, M.; Perret, G. Y. *Life Sci.* **2006**, *79*, 2370.
- (137) Starzec, A.; Ladam, P.; Vassy, R.; Badache, S.; Bouchemal, N.; Navaza, A.; du Penhoat, C. H.; Perret, G. Y. *Peptides (Amsterdam, Neth.)* **2007**, *28*, 2397.
- (138) Tirand, L.; Frochot, C.; Vanderesse, R.; Thomas, N.; Trinquet, E.; Pinel, S.; Viriot, M.-L.; Guillemin, F.; Barberi-Heyob, M. *J. Controlled Release* **2006**, *111*, 153.

- (139) Tirand, L.; Thomas, N.; Dodeller, M.; Dumas, D.; Frochot, C.; Maunit, B.; Guillemin, F.; Barberi-Heyob, M. *Drug Metab. Dispos.* **2007**, *35*, 806.
- (140) Hruby, V. J.; Al-Obeidi, F.; Kazmierski, W. *Biochem. J.* **1990**, *268*, 249.
- (141) Grauer, A.; Koenig, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5099.
- (142) Vagner, J.; Qu, H.; Hruby, V. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 292.
- (143) Campiglia, P.; Aquino, C.; Bertamino, A.; Sala, M.; Gomez-Monterrey, I. M.; Novellino, E.; Grieco, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 731.
- (144) Fung, S.; Hruby, V. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 352.
- (145) Hruby, V. J. *Life Sci.* **1982**, *31*, 189.
- (146) Kessler, H. *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 509.
- (147) Marshall, G. R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3547.
- (148) Jackson, S.; DeGrado, W.; Dwivedi, A.; Parthasarathy, A.; Higley, A.; Krywko, J.; Rockwell, A.; Markwalder, J.; Wells, G. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3220.
- (149) Dziadulewicz, E. K.; Brown, M. C.; Dunstan, A. R.; Lee, W.; Said, N. B.; Garratt, P. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 463.
- (150) Jackson, R. W.; Tabone, J. C.; Howbert, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 205.
- (151) Enholm, E.; Bharadwaj, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3470.
- (152) Alongi, M.; Minetto, G.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7069.
- (153) Smith, A. B. , I.; Knight, S. D.; Sprengeler, P. A.; Hirschmann, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1021.
- (154) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Balentova, E.; Jimenez, A.; Oyarbide, J.; Fratila, R. M.; Miranda, J. I. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 101.
- (155) Kulesza, A.; Ebetino, F. H.; Mishra, R. K.; Cross-Doersen, D.; Mazur, A. W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1163.
- (156) Hirschmann, R.; Nicolaou, K. C.; Pietranico, S.; Salvino, J.; Leahy, E. M.; Sprengeler, P. A.; Furst, G.; Smith III, A. B.; Strader, C. D.; Cascieri, M. A.; Candelore, M. R.; Donaldson, C.; Vale, W.; Maechler, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9217.

-
- (157) Minoux, H.; Moitessier, N.; Chapleur, Y.; Maigret, B. *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **1998**, *12*, 533.
- (158) Moitessier, N.; Dufour, S.; Chrétien, F.; Thiery, J.-P.; Maigret, B.; Chapleur, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 511.
- (159) Malaprade, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1928**, *43*, 683.
- (160) Nicolaou, K. C.; Trujillo, J. I.; Jandeleit, B.; Chibale, K.; Rosenfeld, M.; Diefenbach, B.; Cheresch, D. A.; Goodman, S. L. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1185.
- (161) Ellingboe, J. W.; Spinelli, W.; Winkley, M. W.; Nguyen, T. T.; Parsons, R. W.; Moubarak, I. F.; Kitzen, J. M.; Engen, D. V.; Bagli, J. F. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 705.
- (162) Feichtinger, K.; Sings, H. L.; Baker, T. J.; Matthews, K.; Goodman, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8432.
- (163) Wang, X.; Thottathil, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3665.
- (164) Li, X.; Zhao, M.; Tang, Y.-R.; Wang, C.; Zhang, Z.; Peng, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 8.
- (165) Goncalves, V.; Gautier, B.; Garbay, C.; Vidal, M.; Inguibert, N. *Anal. Biochem.* **2007**, *366*, 108.
- (166) Brimacombe, J. S.; Tucker, L. C. N. *Carbohydr. Res.* **1966**, *2*, 341.
- (167) Zavala F; Guenard D; Robin J P; Brown E *J Med Chem* **1980**, *23*, 546.
- (168) Shoemaker, R. H. *Nat. Rev. Cancer* **2006**, *6*, 813.
