



HAL
open science

Synthèse et réactivité de plates-formes bis-hétérocycliques : Application à la préparation de peptidomimétiques

Issa Samb

► **To cite this version:**

Issa Samb. Synthèse et réactivité de plates-formes bis-hétérocycliques : Application à la préparation de peptidomimétiques. Autre. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2009. Français. NNT : 2009NAN10010 . tel-01748478

HAL Id: tel-01748478

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01748478>

Submitted on 29 Mar 2018

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

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



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 Moléculaires

par

Issa SAMB

Synthèse et Réactivité de Plates-formes Bis-Hétérocycliques :
Application à la Préparation de Peptidomimétiques

Soutenue publiquement le 03 Février 2009 devant la commission d'examen

Rapporteurs : Pr. Jean-Jacques Bourguignon, Université Louis Pasteur, Strasbourg
Pr. Jean-Marc Valery, Université Pierre Marie Curie, Paris VI

Examineurs : Pr. Gilbert Kirsch, Université Paul Verlaine, Metz
Dr. Régis Vanderesse, ENSIC-INPL, Nancy-Université
Dr. Yves Chapleur, Université Henri Poincaré, Nancy 1 (Directeur de Thèse)
Dr. Nadia Pellegrini-Moïse, Université Henri Poincaré, Nancy-Université

A ma mère

A mon père

A mes frères et sœurs

A mes oncles Adama Dieng et Papa Ndiaye

A ma famille

A mes amis

En témoignage d'affection et de reconnaissance

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 accueilli au sein de son laboratoire et mis tout en œuvre pour la réussite de mes travaux de recherche.

J'exprime toute ma gratitude à Madame Nadia Pellegrini-Moïse, Maître de conférences, qui m'a guidé et encouragé tout au long de cette thèse. Je lui exprime ma profonde reconnaissance pour son aide quotidienne, sa grande disponibilité, sa rigueur scientifique, la confiance et la sympathie qu'elle m'a manifestées dès le premier jour. Je la remercie aussi pour l'attention toute particulière dont elle a fait preuve à mon égard au cours de la rédaction de cette thèse.

Je remercie très sincèrement Monsieur le Professeur Jean-Jacques Bourguignon, de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg et Monsieur le Professeur Jean-Marc Valery de l'Université Pierre Marie de Paris VI, pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger ces travaux et d'en être les rapporteurs.

Je remercie également Monsieur le Professeur Gilbert Kirsch de l'Université Paul Verlaine de Metz et Monsieur le Docteur Régis Vanderesse de l'Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques de Nancy, pour l'intérêt qu'ils veulent bien accorder à cette thèse en acceptant de juger ce travail.

J'adresse également mes plus sincères remerciements :

Au Dr. Sandrine Lamandé-Langle pour m'avoir aidé pour les corrections de la partie expérimentale.

Aux Dr. Jean-Pierre Joly et Dr. Michel Boisbrun pour leurs conseils précieux et leur aide considérable au moment de la correction finale.

Au Dr. Françoise Chrétien pour ses conseils avisés et sa disponibilité de tout instant.

A Madame Brigitte Fernet pour la spectroscopie RMN, Madame Sandrine Adach et Monsieur François Dupire pour la spectrométrie de Masse, à Madame Claire Habert et Monsieur Francis Hoffmann.

J'adresse mes remerciements tout particuliers, avec toute mon affection et ma reconnaissance à Monsieur Claude Mathieu et Madame Agnès Petitjean pour leur gentillesse et leur aide technique.

Enfin je remercie tous mes collègues du laboratoire, grâce à qui ces travaux ont été effectués dans d'excellentes conditions, Gildas Balou, Alexandre Novoa, Christine Vala, Stéphane Salamone, Gérald Enderlin, Olivier Hernout, Manuel Andreini, Olivier Jackowski, Eva Balentová, Charlotte Collet et Céline Fournier.

Abréviations

Ac : acétyl
Ac₂O : anhydride acétique
AcOH : acide acétique
AIBN : azobisisobutyronitrile
AL : acide de Lewis
APTS : acide *para*-toluènesulfonique
9-BBN : 9-borabicyclononane
BMS : diméthyle sulfure de bore
Bn : benzyl
BnNH₂ : benzylamine
BnBr : bromure de benzyle
Boc : *tert*-butyloxycarbonyle
Boc₂O : dicarbonate *tert*-butyloxycarbonyle
Bop : benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)-phosphonium hexafluorophosphate
Bu : butyl
BuLi : butyllithium
Cbz : benzyloxycarbonyle
CCM : chromatographie sur couche mince
DCC : dicyclohexylcarbodiimide
CuMeSaI : 3-méthyl salicylate de cuivre
CuTC : 2-thiophène carboxylate de cuivre
d : doublet
DCM : dichlorométhane
DEAD : diéthylazodicarboxylate
DMAP : 4-(diméthylamino)pyridine
DME : diméthoxyéthane
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
Et : éthyl
EtOAc : acétate d'éthyle
Et₃N : triéthylamine
Et₂O : diéthyléther
EtOH : éthanol
éq. : équivalent
Fmoc : 9-fluorènylméthylènoxycarbonyle
H¹ : proton
HMPT : hexaméthylphosphorus triamide
HOBt : benzotriazole
IR : infrarouge
LDA : diisopropyle amidure de lithium
m : multiplet

Me : méthyl
MeOH : méthanol
mol : mole (s)
mmol : millimoles
MOM : méthoxyméthyl
Ms : mésyl, méthanesulfonyl
MW : micro-ondes
NaOAc : acétate de sodium
NaOH : hydroxyde de sodium
NaOMe : méthanolate de sodium
NBS : *N*-bromosuccinimide
NMO : *N*-méthylmorpholine *N*-oxyde monhydrate
OBn : benzyloxy
Pd(OH)₂/C : hydroxyde de palladium sur Charbon
Pd₂dba₃ : tris(dibenzylidène-acétone)dipalladium(0)
Pf : point de fusion
Ph : phényl
Pht : phtalimide
PMB : *para*-methoxybenzyl
PPh₃ : triphénylphosphine
Pd(PPh₃)₄ : tétrakis(triphénylphosphine) de palladium(0)
Pyr : pyridine
q : quadruplet
RMN : résonance magnétique nucléaire
R_f : rapport frontal
s : singulet
t : triplet
TA : température ambiante
TBAI : iodure de tétrabutylammanium
TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS : tertibutyl diméthylsilyle
*t*BuOK : tertibutylate de potassium
*t*Bu : tertibutyl
TDAP : tris(diméthylamino)phosphine
TFA : acide trifluoracétique
TFP : trifurylphosphine
THF : tétrahydrofurane
TMS : triméthylsilyl
TMSOTf : triflate de triméthylsilane
Ts : tosyl, *p*-toluènesulfonyl
Tr : trityl

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	5
I- Intérêt des peptidomimétiques	7
I.1- Introduction	7
I.2- Voies d'accès	7
I.2.1- Isostères de liaison peptidique	8
I.2.2- Analogues rigidifiés	8
II- Plates-formes osidiques monosaccharidiques	11
II.1- Introduction	11
II.2- Quelques exemples	11
III- Plates-formes bicycliques	17
III.1- Introduction	17
III.2- Utilisation dans la recherche de molécules actives	18
IV- Travaux antérieurs du groupe	24
IV.1- Introduction	24
IV.2- Travaux réalisés	24
V- Objectifs de nos travaux	29
SYNTHESE DE PLATES-FORMES ET ETUDE DE LEUR REACTIVITE	31
I- Préparation des plates-formes bis-hétérocycliques	33
I.1- Introduction	33
I.2- Bibliographie	33
I.2.1- Structures polycycliques comportant une unité saccharidique	33
I.2.2- Préparation de composés bicycliques à partir de céto-sucres	35
I.3- Synthèse des plates-formes bis-hétérocycliques	37
II- Réactivité de la plate-forme pyrazolo-pyranoside	40
II.1- Fonctionnalisation de la plate-forme : Protection du pyrazole et réactivité de la partie pyranose	40
II.1.1- Protection de l'azote du pyrazole	40
II.1.2- Déprotection du benzylidène	41
a) Quelques généralités	41
b) Travaux réalisés sur la plate-forme pyrazolo-pyranoside	44
II.1.3- Fonctionnalisation de la partie pyranose par alkylation	46
a) Alkylation par métallation avec NaH	46
b) <i>O</i> -alkylation par l'emploi de dérivés organiques de l'étain	48

II.2- Fonctionnalisation de la plate-forme pyrazolo-pyranoside : Alkylation du pyrazole et réactivité du pyranose	50
II.2.1- Alkylation du pyrazole	50
a) Généralités	50
b) Travaux réalisés sur la plate-forme pyrazolo-pyranoside	52
II.2.2- Ouverture du benzylidène	55
a) Réduction régiosélective du benzylidène	55
b) Hydrogénation	57
c) Hydrolyse acide	Erreur ! Signet non défini.
d) Obtention des diols-4,6	62
II.3- Obtention des pyrazoles chiraux hautement fonctionnalisés	64
II.3.1- Quelques généralités sur les pyrazoles	64
II.3.2- Accès aux pyrazoles chiraux hautement fonctionnalisés	65
II.3.3- Réactivité des pyrazoles : Protection de l'alcool	67
II.4- Conclusion	68
III- Fonctionnalisation de la plate-forme amino-pyrimidino-pyranoside	69
III.1- Fonctionnalisation de la partie pyranose	69
III.1.1- Ouverture régiosélective du benzylidène	69
III.1.2- Hydrogénation catalytique	70
III.1.3- Hydrolyse acide	Erreur ! Signet non défini.
III.1.4- Fonctionnalisation de la partie pyranose par alkylation du diol-4,6	70
a) Réactions d'alkylation sur l'alcool secondaire en position 4	71
b) Réactions d'alkylation sur l'alcool primaire en position 6	71
c) Alkylation par formation de stannylène acétal	72
III.2- Fonctionnalisation de la partie amino-pyrimidine	72
III.2.1- Bibliographie	73
III.2.2- Travaux réalisés sur la plate-forme amino-pyrimidino-pyranoside	76
a) Amination réductrice	76
b) Réaction d'acétylation	76
III.3- Conclusion	77
IV- Fonctionnalisation de la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside	78
IV.1- Couplages palladiés réalisés sur la partie SMe-pyrimidine	78
IV.1.1- Rappels généraux	78
IV.1.2- Utilisation de thioéthers et thioesters dans les réactions de couplage pallado-catalysées	79
IV.1.3- Couplages réalisés sur la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside	84
a) Couplages de Suzuki	84
b) Couplages de Stille	86
c) Conclusion	88
IV.2- Fonctionnalisation de produits issus des couplages palladiés	88
IV.2.1- Hydroboration	89
IV.2.2- Réaction de métathèse	89
IV.2.3- Réaction d'ozonolyse et amination réductrice	89

IV.3- Fonctionnalisation de la plate-forme sur la partie pyranose	91
IV.3.1- Ouverture régiosélective du benzyldène de produits issus des couplages palladiés	91
IV.3.2- Ouverture régiosélective du benzyldène de la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside	93
IV.3.3- Hydrolyse acide du benzyldène de la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside	94
IV.3.4- Alkylation régiosélective du diol-4,6	94
a) Alkylation en milieu basique	95
b) Alkylation par formation d'un stannylène acétal	96
IV.4- Conclusion	97
UTILISATION DE LA PLATEFORME SMe-PYRIMIDINO-PYRANOSIDE POUR LA PREPARATION DE PEPTIDOMIMETIQUES	99
I- Introduction	101
II- Les intégrines	104
II.1- Structure générale des intégrines	105
II.2- Les intégrines $\alpha_{IIb}\beta_3$ et $\alpha_v\beta_3$	106
II.2.1- Pathologies associés	106
II.2.2- Ligands associés	107
a) Protéines	107
b) Ligands de nature peptidique et pseudopeptidique	107
c) Ligands non peptidiques	110
II.3- Relation structure-activité	113
III- Travaux réalisés : Synthèse d'analogues de RGD	115
III.1- Obtention d'un premier d'analogue	115
III.2- Introduction d'une fonction guanidine	117
III.2.1- Déprotection sélective du Boc	117
III.2.2- Réaction de guanidylation	120
III.3- Introduction de mimes de la fonction guanidine	121
III.4- Conclusion	123
CONCLUSION GENERALE	125
BIBLIOGRAPHIE	129
PARTIE EXPERIMENTALE	143

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Les ligands naturels d'un grand nombre de cibles macromoléculaires sont de nature peptidique. De nombreux peptides sont connus pour leurs actions biologiques en tant que neurotransmetteur, neuromodulateur et hormones. La compréhension de leurs mécanismes d'action et la modulation de leur action dans certains processus biologiques et pathologiques constitue une approche thérapeutique très convoitée. Leur développement en tant que médicament est très limité en raison de leur instabilité métabolique liée à leur dégradation rapide par les peptidases endogènes.

Les chimistes se sont intéressés au problème de la conversion de ligands peptidiques endogènes en petites molécules de synthèse présentant une meilleure biodisponibilité et stabilité métabolique dans l'espoir d'ouvrir la voie à la découverte de médicaments potentiels.

Le concept de peptidomimétiques, mimes non peptidiques de peptides biologiquement actifs, consiste à remplacer la structure peptidique par un répartiteur de fonction, le plus souvent un hétérocycle polyfonctionnel capable d'orienter dans l'espace les éléments nécessaires à l'activité biologique. La recherche de répartiteurs moléculaires s'appuie d'abord sur un modèle de pharmacophore résumant les propriétés conformationnelles, électroniques et électrostatiques du ligand naturel déterminé à partir de sa configuration bioactive.

Depuis une quinzaine d'années, les dérivés saccharidiques se sont développés comme plateformes originales pour la construction de peptidomimétiques. Leurs structures cycliques, rigides, leurs chiralités et la présence de multiples fonctions hydroxyles constituent des éléments clefs pour la création de molécules spécifiques capables de mimer les peptides bioactifs.

Notre groupe s'intéresse aux phénomènes d'adhésion cellulaire, par l'intermédiaire de la séquence peptidique Arg-Gly-Asp (RGD) qui est reconnue par la plupart des récepteurs transmembranaires de type intégrine, notamment les intégrines $\alpha_{IIb}\beta_3$ et $\alpha_v\beta_3$. Ce type d'adhésion cellulaire est mis en jeu dans de nombreux processus pathologiques tels que les cancers, l'ostéoporose et les thromboses.

Les enseignements tirés des travaux antérieurs menés sur la recherche d'antagonistes des récepteurs d'intégrines $\alpha_{IIb}\beta_3$ et $\alpha_v\beta_3$ ont mis en évidence qu'une unité monosaccharidique était de taille insuffisante pour être utilisée comme plate-forme centrale sur laquelle sont greffées les fonctions essentielles à l'interaction avec la cible biologique. Le travail décrit dans ce mémoire consiste d'une part à élaborer des structures originales présentant un sucre

fusionné à un hétérocycle, donnant ainsi l'accès à des plates-formes de taille plus conséquente et d'autre part, à étudier les potentialités de fonctionnalisation de ces structures avec la préoccupation de mettre en évidence plusieurs sites d'introduction de diversité moléculaire.

La première partie de ce mémoire sera consacrée à un rappel bibliographique sur la conception des peptidomimétiques et sur l'utilisation d'unités mono et polysaccharidiques dans la recherche de molécules bioactives. Dans la deuxième partie, nous avons développé des méthodes rapides et efficaces pour la construction de structures bicycliques présentant un sucre et un hétérocycle fusionnés et nous présenterons les résultats obtenus dans l'étude de leur réactivité en vue de leur fonctionnalisation.

Dans la dernière partie, un exemple d'utilisation d'une plate-forme, la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside, présentant trois points possibles d'introduction de diversité moléculaire sera décrit dans le cadre de la synthèse de dérivés peptidomimétiques. Nous présenterons alors les travaux que nous avons initiés dans le domaine de la synthèse de mimes moléculaires du tripeptique RGD.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I- Intérêt des peptidomimétiques

I.1- Introduction

Les peptides, en tant que neurotransmetteurs, neuromodulateurs et hormones influencent bon nombre de processus physiologiques en se liant à des récepteurs. Leur rôle dans le développement de certaines pathologies s'est de plus en plus précisé durant les 30 dernières années. Le développement de molécules capables d'imiter ou de bloquer (agonistes ou antagonistes respectivement) l'action de ces peptides apparaît comme une voie prometteuse à la mise au point d'agents thérapeutiques. L'utilisation de peptides pour le développement de nouveaux médicaments est néanmoins extrêmement limitée étant donné leurs propriétés pharmacologiques. En effet, les ligands de type peptidique présentent des limitations : d'une part une faible biodisponibilité par voie orale et d'autre part une faible stabilité métabolique face à l'hydrolyse par les peptidases.

Pour résoudre ces problèmes, le concept de composés peptidomimétiques, surnommés «chevaux de Troie ou Trojan horses» est apparu.¹ Ce sont des composés qui sont capables d'agir de la même façon que le peptide parent sur le récepteur impliqué et présentent une meilleure stabilité métabolique, une biodisponibilité accrue et une durée d'action plus longue.

D'autre part, la compréhension au niveau moléculaire, des relations structure-activité entre un peptide et son récepteur s'avère être un exercice difficile. En effet, les peptides sont des molécules hautement flexibles dont les conformations sont très influencées par leur environnement. De ce fait, il n'est pas aisé de déterminer la conformation bioactive. Restreindre la liberté conformationnelle des molécules peptidomimétiques constitue une approche intéressante pour étudier les phénomènes de reconnaissance moléculaire.²

I.2- Voies d'accès

La littérature ayant trait à la synthèse, l'utilisation et l'étude de dérivés peptidomimétiques est très importante. Dans tous les cas, une grande variété de méthodologies et stratégies ont été développées et continuent à être explorées afin de transformer des peptides bioactifs en peptidomimétiques.

Nous avons souhaité présenter ici les deux principales voies d'accès à des dérivés peptidomimétiques.

I.2.1- Isostères de liaison peptidique

Une façon de passer d'un peptide à un peptidomimétique est de remplacer la liaison amide par une fonction isostère. Quelques isostères largement utilisées dans la littérature sont décrits sur la figure suivante.^{3,4}

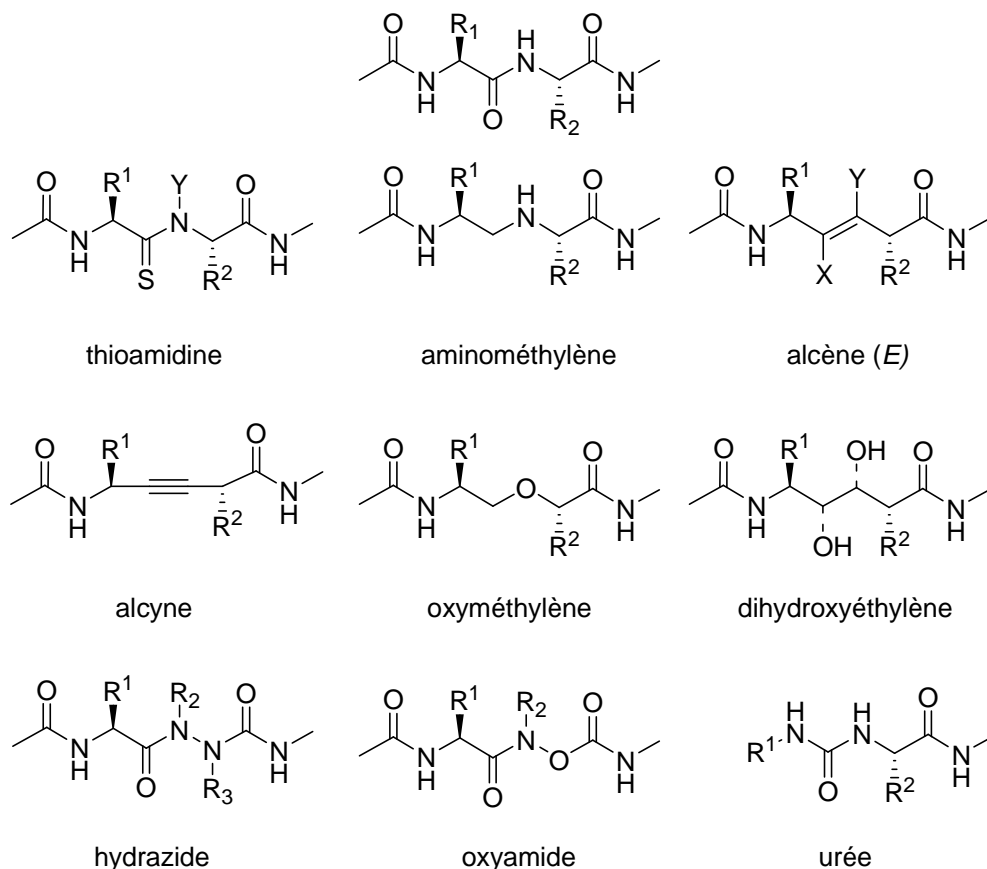


Figure 1. Exemples d'isostères de liaisons peptidiques

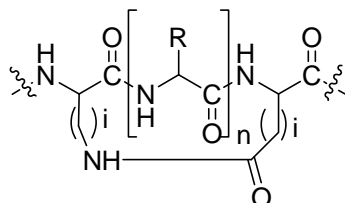
La liaison amide est remplacée par une fonction isostère présentant des propriétés physicochimiques proches. Les atomes de la liaison amide n'intervenant pas nécessairement dans le phénomène de reconnaissance, les peptides modifiés conservent une bonne affinité avec la cible biologique tout en étant plus résistants vis à vis de la dégradation enzymatique et la conformation étendue du peptide est conservée.^{3,5}

I.2.2- Analogues rigidifiés

Une autre façon de préparer des composés peptidomimétiques est de concevoir des analogues rigidifiés, présentant bien sûr une flexibilité moindre par rapport au peptide. De nombreux types de rigidifications ont été développés, ils permettent de restreindre la liberté

conformationnelle du peptide et visent à se rapprocher de la conformation bioactive, sans la connaître parfois.^{2,6-10}

La cyclisation de peptides peut être considérée comme la première façon d'accéder à des analogues contraints de peptides, ces cyclisations pouvant être réalisées de différentes manières en impliquant les chaînes latérales des acides aminés, une chaîne latérale et la partie *N*-terminale, une chaîne latérale et la partie *C*-terminale, ou les parties *C*-terminale et *N*-terminale.⁶



Cyclisation impliquant les chaînes latérales

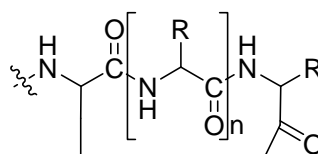
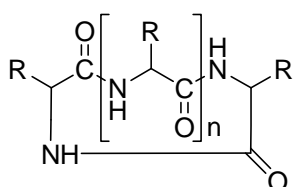
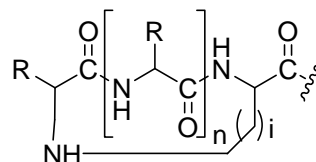
Cyclisation impliquant une chaîne latérale et la partie *C*-terminaleCyclisation impliquant les parties *N*- et *C*-terminalesCyclisation impliquant une chaîne latérale et la partie *N*-terminale

Figure 2. Différents modes de rigidification d'une chaîne peptidique

Ces stratégies ont conduit au développement de nombreux composés monocycliques et bicycliques parmi lesquels on peut citer à titre d'exemples les benzodiazépines,¹¹ prolines,^{12,13} pyrroles,¹⁴ tétrahydropyranes,¹⁵ pyrrolinones,¹⁶ et lactames.¹⁷

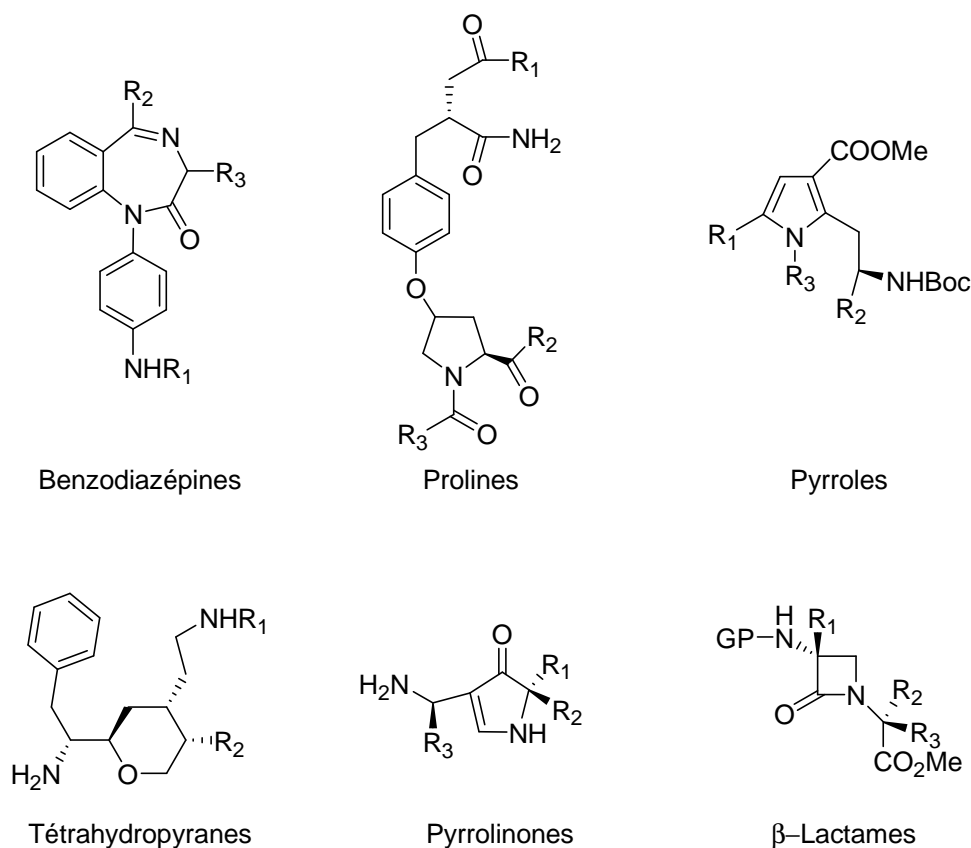


Figure 3. Peptidomimétiques obtenus par rigidification du squelette peptidique

Les composés bicycliques de type azabicycloalkane sont largement décrits dans la littérature en tant que mimes de dipeptides de conformation β -turn.^{3,18} Pour la structure de type 6-hydroxy-pyrrolizidin-2-one, la présence d'une fonction hydroxyle en position 6 ouvre la voie à la fonctionnalisation du bicyclic et donc à l'introduction de diversité moléculaire.

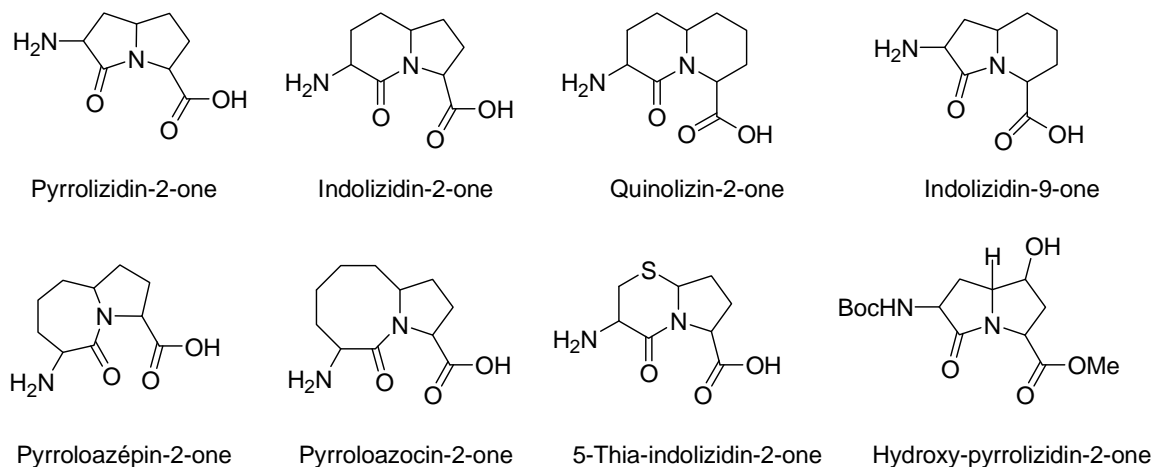


Figure 4. Peptidomimétiques bicycliques : les azabicycloalcanones

II- Plates-formes osidiques monosaccharidiques

II.1- Introduction

Les monosaccharides représentent une classe importante de produits naturels et constituent avec les acides aminés les briques de construction des polymères naturels.

Leurs caractéristiques structurales les conduit à être largement utilisés dans l'architecture d'édifices moléculaires naturels. En effet, leur structure cyclique leur garantit une certaine rigidité, la présence de multiples fonctions hydroxyles correspond à autant de positions de fonctionnalisation. Leur chiralité procure différentes orientations aux fonctions hydroxyles et donc aux substances liées à ces fonctions. Ces trois avantages majeurs permettent aux motifs saccharidiques d'être utilisés en tant que plates-formes pour la synthèse de composés susceptibles de présenter une activité biologique.

Intéressés par ces multiples propriétés, certains chimistes de synthèse ont développé récemment l'utilisation de sucres comme plates-formes asymétriques pour la création de peptidomimétiques, plates-formes chirales sur lesquelles peuvent être greffés différents pharmacophores. Ils sont considérés comme des analogues conventionnels de peptides car ils en conservent les chaînes latérales sans mimer la chaîne principale et donc les liaisons amides correspondantes.

II.2- Quelques exemples

L'utilisation de composés osidiques en tant que plates-formes pour la construction de collections de composés bioactifs est relativement récente.

Hirschmann *et al.* ont développé pour la première fois en 1992¹⁹ l'utilisation d'une série de peptidomimétiques osidiques, pour concevoir des ligands du récepteur de la somatostatine. En partant d'un β -D-glucoside, ils ont synthétisé plusieurs composés, analogues d'un héptapeptide cyclique considéré comme ligand de référence. Pour cela, ils ont greffé sur le cycle pyranique des motifs similaires à ceux des chaînes latérales du peptique bioactif (figure 5).

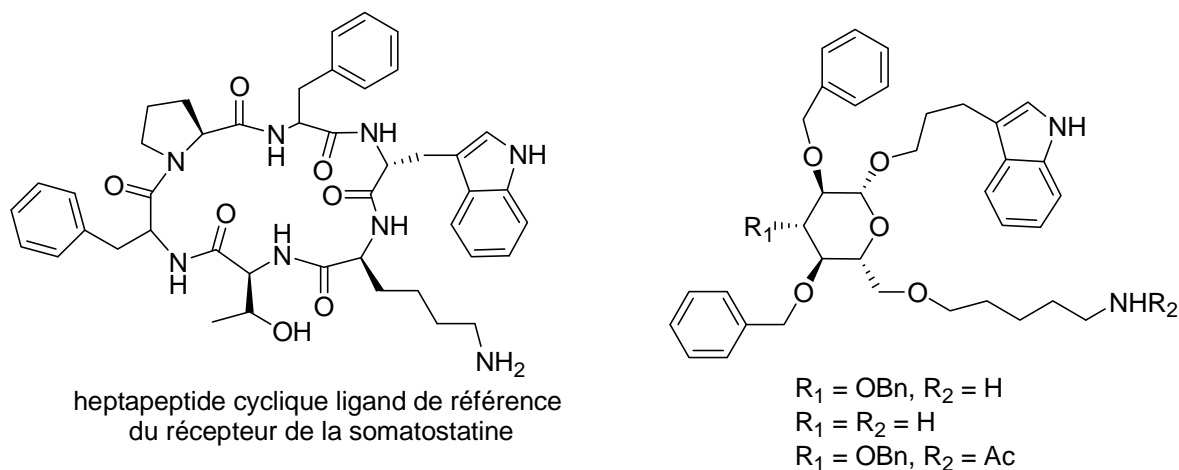


Figure 5. Peptidomimétiques osidiques du récepteur de la somatostatine

L'ensemble des composés synthétisés a montré de très bons résultats biologiques. Dans ces travaux, le sucre a été employé pour la première fois comme assise chirale permettant une disposition optimale de groupes essentiels.

A la même époque et pour le même problème, Papageorgiou *et al.*²⁰ ont utilisé un xylofuranose tétrasubstitué (figure 6). Le composé ci-dessous a montré une activité biologique tout à fait intéressante, légèrement inférieure à celle observée pour les composés développés par Hirschmann.

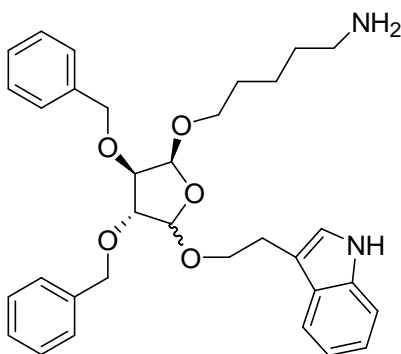


Figure 6. Peptidomimétique osidique du récepteur de la somatostatine

A la suite de ces travaux originaux, le motif osidique, dans la majeure partie des cas sous forme pyranose, a été utilisé pour la conception et la préparation de composés bioactifs.

Une série de peptidomimétiques basés sur une unité glucose a été synthétisée en tant qu'analogue de l'hapalosine, un peptique cyclique qui inhibe la glycoprotéine P (figure 7).²¹

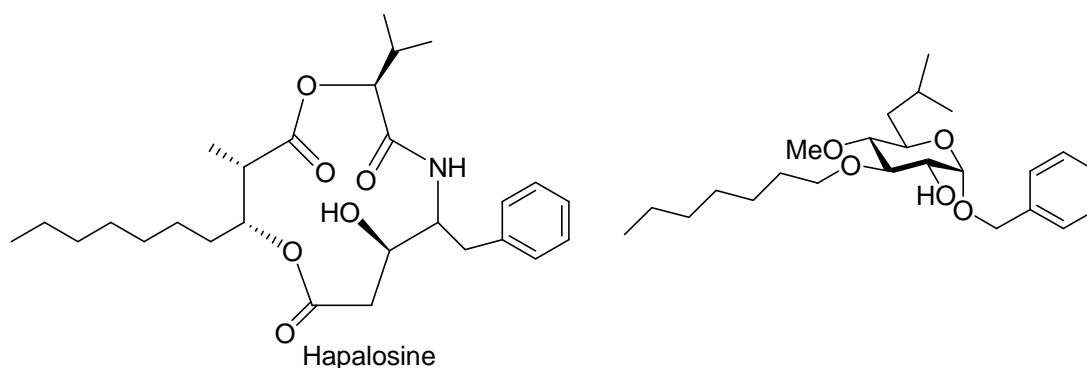


Figure 7. Hapalosine et peptidomimétique associé

Cependant, l'analogue osidique n'a présenté aucune activité inhibitrice, la raison essentielle évoquée par les auteurs étant due à la conformation chaise adoptée par le sucre qui limite la liberté de disposition des chaînes latérales.

Les laboratoires Servier²² ont eux aussi proposé la synthèse d'un mime moléculaire d'un peptide cyclique antagoniste de l'endothéline. Après une étude de la structure tridimensionnelle du peptide, un analogue osidique a été conçu, sur lequel les motifs des chaînes latérales du peptide ont été greffés.

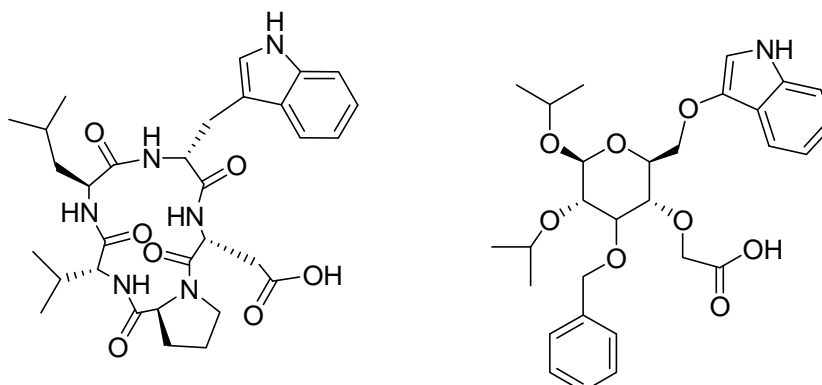


Figure 8. Peptide cyclique ligand de l'endothéline et peptidomimétique associé

Bien que la modélisation moléculaire des deux substances montre une bonne superposition, aucune activité inhibitrice n'a été décelée, ceci étant expliqué par une trop grande mobilité conformationnelle.

Hanessian *et al.* ont réalisé la synthèse de peptidomimétiques osidiques par *O*-substitution avec différents aryles sur le β -D-glucopyranoside afin de mimer la séquence térapeptique Y^PVNV, motif qui présente une forte affinité pour le domaine SH₂ du récepteur Grb2.²³

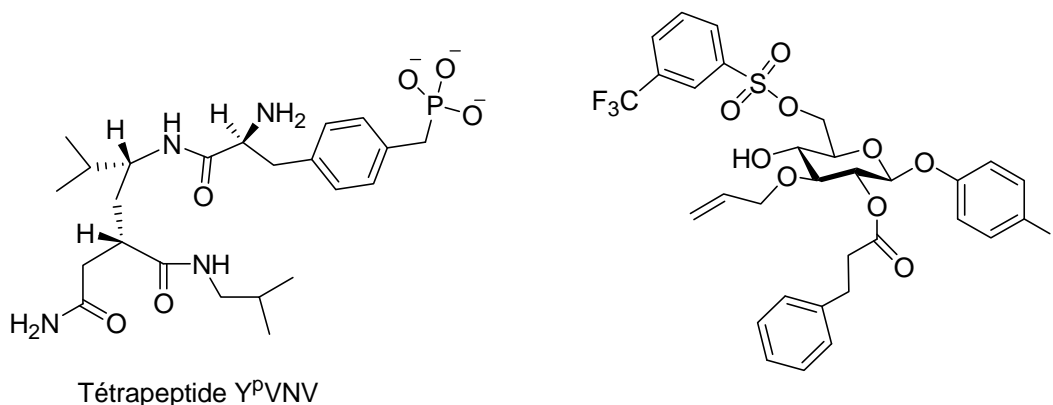


Figure 9. Tétrapeptide Y^PVNV et peptidomimétique osidique associé

Les résultats en termes d'affinité avec le récepteur se sont révélés décevants, mais le composé a montré des propriétés intéressantes dans le domaine de l'inhibition du développement de cellules tumorales.

Murphy *et al.* ont réalisé la synthèse d'une série de mimes moléculaires d'inhibiteurs de protéases du VIH à partir de β-D-glucopyranoside et β-D-mannopyranoside. Ces composés ont été conçus sur la base de la structure 3D de la protéine co-cristallisée avec un ligand, suggérant ainsi la préparation des composés ci-dessous (figure 10). Même si l'activité de ces composés s'est révélée modeste, ces résultats sont tout à fait intéressants pour le développement de structures plus prometteuses.²⁴

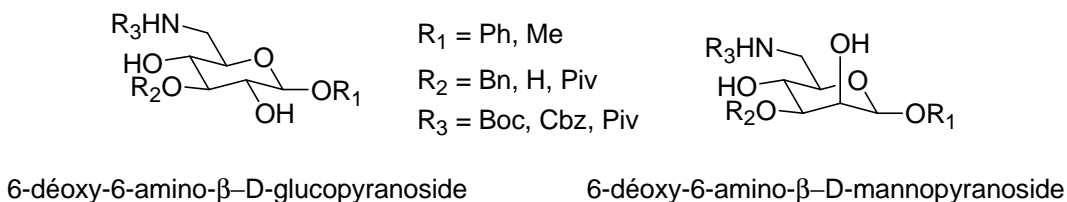


Figure 10. Peptidomimétiques inhibiteurs de protéases du VIH

L'utilisation d'iminosucres, qui sont des analogues structuraux des pyranosides, pour lesquels l'atome d'oxygène est remplacé par un azote, présente également un intérêt dans la construction de molécules bioactives.^{25,26}

Le Merrer *et al.* sont les premiers à rapporter le développement de peptidomimétiques basés sur un motif iminosucre²⁷ en tant qu'inhibiteurs potentiels de glycosidases (figure 11).

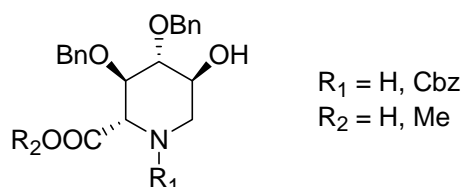


Figure 11. Iminosucres inhibiteurs de glycosylase

Ce type de composés iminosucres a été développé récemment en tant qu'inhibiteur de récepteurs de la somatostatine. Le composé représenté sur la figure 12 correspond à un mime du dipeptide Trp-Lys et permet une disposition adéquate des fonctions essentielles.^{26, 28}

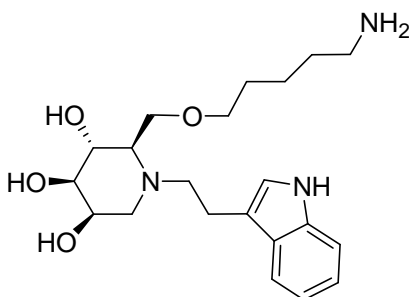


Figure 12

Dans le domaine de l'inhibition d'interaction cellule-cellule, Nicolaou *et al.*²⁹ ont développé des mimes moléculaires du peptide cyclique cRGDFV, antagoniste de référence du récepteur $\alpha_v\beta_3$ appartenant à la famille des intégrines. Ces mimes moléculaires sont construits en utilisant une unité de type pyranose qui sert d'assise centrale pour disposer les groupements nécessaires à la reconnaissance avec le récepteur, à savoir les chaînes latérales de l'arginine et de l'acide aspartique. Nicolaou *et al.* ont été les premiers à synthétiser une petite collection de mimes du peptide cyclique RGDFV. La fonctionnalisation du monosaccharide a été réalisée par un jeu de protections et déprotections orthogonales des fonctions hydroxyles.

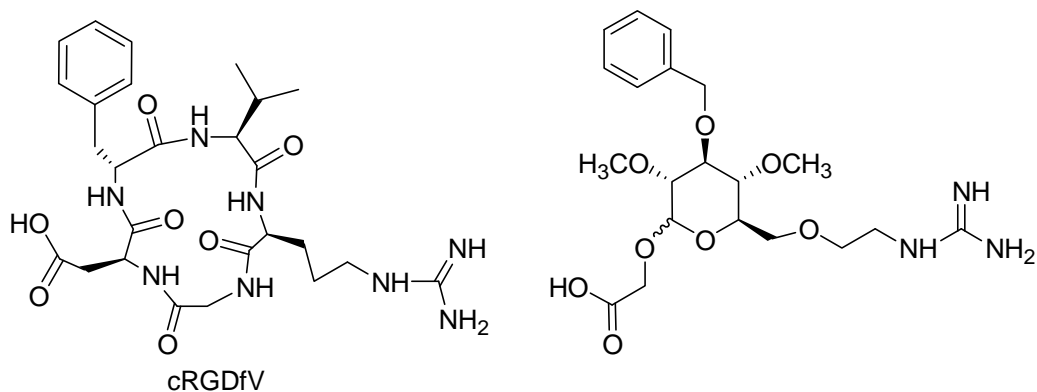


Figure 13. RGDfV et peptidomimétique osidique associé

La synthèse de mimes moléculaires de l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ par des motifs saccharidiques a été réalisée, ce qui constitue une approche intéressante dans le domaine de la chimie médicinale pour la recherche de nouvelles molécules capables de bloquer les interactions dues à l'adhésion cellulaire.^{30,31} L'équipe de Kessler a développé avec succès des antagonistes sélectifs de l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ en utilisant une plate-forme de type sucre. En partant de dérivés du mannopyranoside sur lequel sont greffés les groupements mimant les chaînes latérales des acides aminés leucine, acide aspartique et thréonine du peptide cyclique de référence (figure 14).

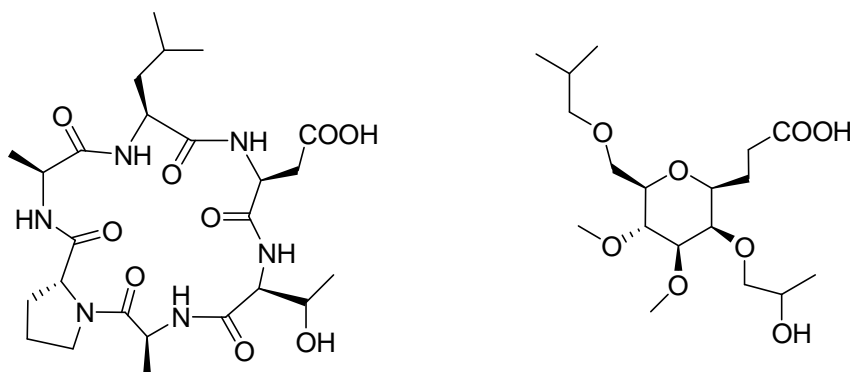


Figure 14. Peptide cyclique ligand de $\alpha_4\beta_7$ et peptidomimétique associé

III- Plates-formes bicycliques

III.1- Introduction

Récemment, des composés présentant des systèmes polycycliques comportant un sucre et un (ou des) autre(s) cycle(s) ont été proposés dans la littérature. L'intérêt de tels systèmes réside tout d'abord dans l'augmentation de la rigidité conformationnelle par rapport à un monosaccharide seul. D'autre part, l'accès à des structures originales est un plus pour l'éventuel dépôt de brevet pour les molécules actives.

En terme de création de diversité moléculaire, ce type de systèmes polycycliques possède de multiples fonctionnalités présentes sur la partie sucre et sur la partie hétérocycle.

Notre groupe de recherche a activement participé à la préparation de structures bicycliques osidiques, par des réactions de Diels-Alder. A partir de céto-sucres α,β -insaturés et en utilisant des éthers vinyliques comme partenaires, une librairie de composés présentant un hétérocycle dihydropyrane fusionné au sucre a été préparée avec de bons rendements et de manière diastéréosélective.^{32,33}

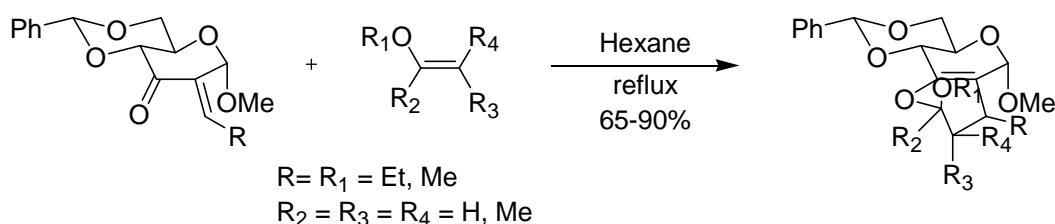


Schéma 1. Cyclisation par réaction de Diels-Alder

Dans la littérature, il existe de nombreuses méthodes de préparation de composés présentant un sucre et un hétérocycle accolés : par cyclisation radicalaire,³⁴ annélation de Robinson,³⁵ aldolisation intra moléculaire,³⁶ cyclisation catalysée par des métaux³⁷ et réaction de métathèse.³⁸

Il est à noter également le développement de systèmes spiro-cycliques auquel notre groupe a participé activement par la condensation de nitrones sur des exo-glycals de D-gulose, D-ribose, D-glucose et de D-mannose.³⁹

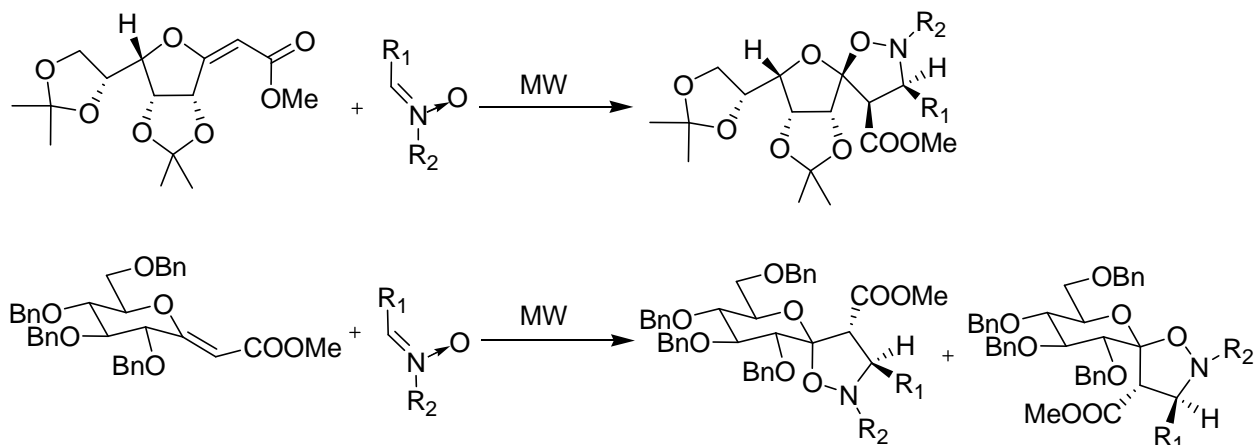


Schéma 2. Condensation de nitrones sur des exoglycals

III.2- Utilisation dans la recherche de molécules actives

Les composés osidiques bicycliques commencent à être utilisés comme corps central pour la recherche de nouvelles molécules biologiquement actives, pour les raisons évoquées en introduction. Nicotra *et al.* sont à l'origine de bon nombre de travaux dans ce domaine.⁴⁰⁻⁴²

Pour la construction de structures peptidomimétiques capables de mimer les peptides bioactifs, Nicotra *et al.* ont réalisé la synthèse de composés bicycliques et spiro-cycliques de type azido-acide en utilisant un dérivé C-allyl fructose (schéma 3).^{40,41}

L'oxydation de l'alcool primaire du dérivé C-allyl fructose en aldéhyde est suivie par une réaction d'addition du bromure de vinylmagnésium sur le carbonyle. L'intermédiaire obtenu conduit en présence d'iode aux composés bicycliques dans le dichlorométhane et aux composés spiro-cycliques dans le THF. Une analyse conformationnelle de cette librairie de bicycles et spiro-cycliques a été réalisée par des expériences en RMN (spectres COSY, HSQC, NOESY et TOCSY) et des calculs de modélisation moléculaire ont permis de déterminer la distance entre les groupements acide carboxylique et azide.

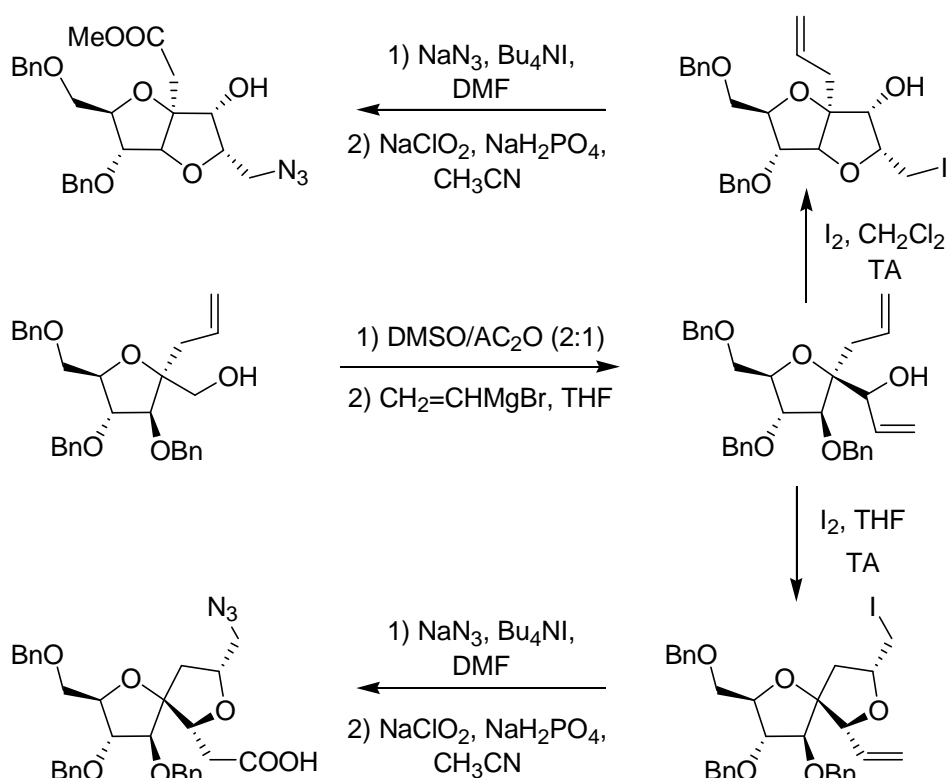


Schéma 3. Obtention de composés bicycliques et spiro-cycliques

La présence d'un excès d'iode dans le dichlorométhane permet une double réaction d'iodocyclisation donnant la possibilité d'obtenir des composés osidiques tricycliques.

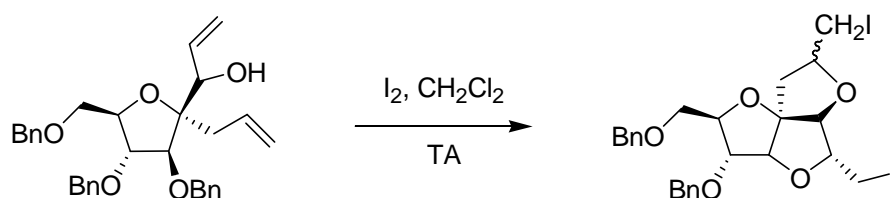


Schéma 4. Obtention d'un composé tricyclique

En utilisant la même stratégie, les auteurs ont développé, au départ du D-arabinose, le composé bicyclique ci-dessous (schéma 5) présentant une fonction acide et une fonction azide. Dans ce type de composé, l'éther de benzyle, la fonction azide et l'acide carboxylique constituent trois points de diversité moléculaire.

De plus, la présence d'une fonction acide et d'une fonction azide a permis l'utilisation de ce composé dans la synthèse de pseudopeptides présentant une certaine rigidité conformationnelle. Cet azido-acide a été intégré dans le peptide cyclique RGD et le pseudopeptide ainsi obtenu a montré une affinité significative sur le récepteur intégrine $\alpha_v\beta_3$ (schéma 5).⁴²

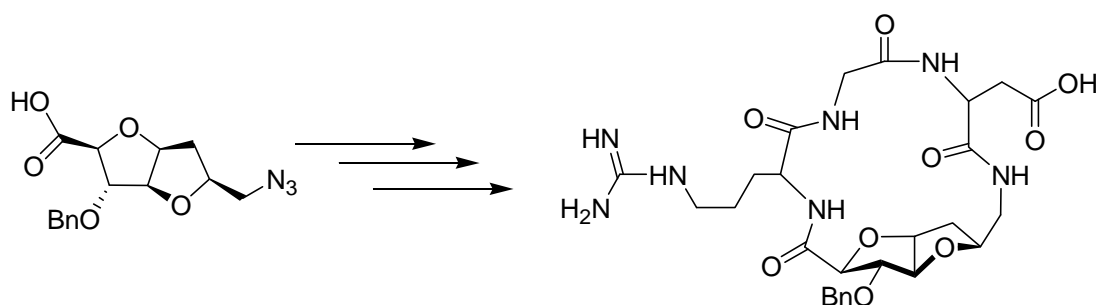


Schéma 5. Pseudopeptide cyclique de RGD

Ces bicycles ont aussi été utilisés comme plates-formes rigides pour introduire les pharmacophores nécessaires à la synthèse d'analogues d'inhibiteurs de protéines Ras. Les composés ainsi obtenus ont révélé une activité «in vivo» et «in vitro» tout à fait intéressante.⁴³ Les fonctions phényle et hydroxyamino sont orientées dans différentes directions en fonction de la configuration en C-1 du bicycle.

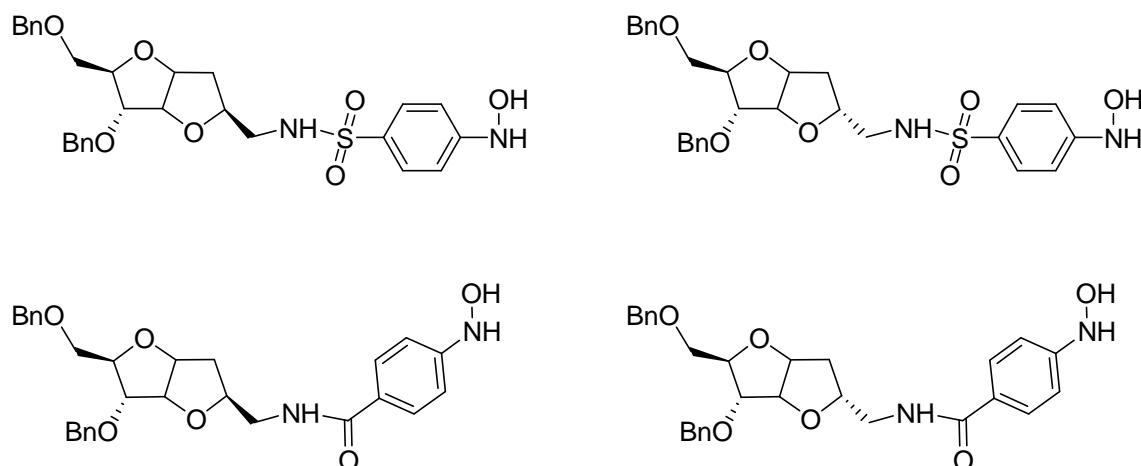


Figure 15. Composés bicycliques : inhibiteurs de protéines Ras

Timmer *et al.* ont développé récemment une méthode de préparation d'une librairie de composés bicycliques de type pyranofurane par une réaction de métathèse.⁴⁴ A partir du D-(+)-mannitol commercial et peu coûteux, les auteurs ont préparé en phase solide une plate-forme hautement fonctionnalisée présentant deux points de diversité. En partant du D-(+)-mannitol, le diène ci-dessous a été obtenu par des réactions de Wittig avec un phosphorane porteur d'une fonction acide carboxylique. Après immobilisation de la plate-forme sur résine par l'intermédiaire de la fonction acide, deux sites de diversité moléculaire ont été exploités. Tout d'abord, une réaction de condensation d'isocyanates sur l'alcool a permis d'accéder au carbamate correspondant. Après réduction de l'azide, l'amine obtenue a été acylée par différents chlorures d'acides. Après coupure et cyclisation par réaction de métathèse, une série de pyranofurane hautement fonctionnalisés a été ainsi obtenue.

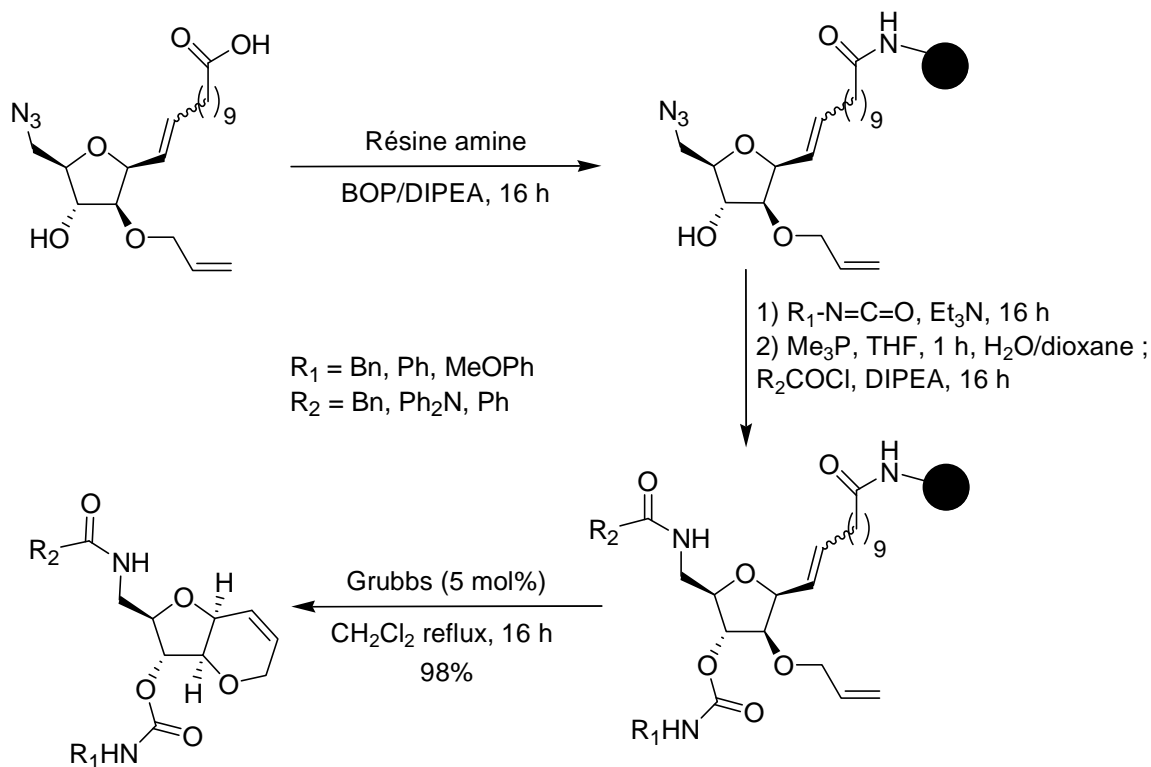


Schéma 6

Plus récemment, le groupe de Nicotra a réalisé la synthèse et l'analyse conformationnelle de composés bicycliques obtenus à partir de dérivés du galactose et du glucose par des réactions d'iodo-cyclisation.^{45,46} L'analyse conformationnelle des bicycles galacto-pyrane par RMN et des calculs de modélisation moléculaire ont permis d'étudier la géométrie de ces structures. En série glucose, une librairie de 37 composés a été synthétisée par chimie combinatoire afin de vérifier une activité antiproliférative sur des cellules tumorales. Ils ont été fonctionnalisés par l'introduction de différents pharmacophores par des réactions de protection et déprotection orthogonales en solution et en phase solide.

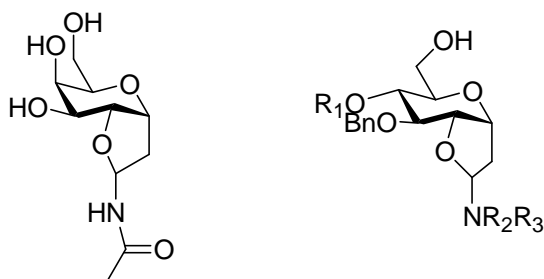


Figure 16. Bicycles galacto-pyrane

Dans le cadre de la recherche d'inhibiteurs de métalloprotéinase (MMP12), Nativi *et al.* ont réalisé la synthèse de nouvelles structures bicycliques en partant du β -cétoester ci-dessous.

Celui-ci, en présence de chlorure du phthalamidosulfényl et après traitement par une base a conduit à un intermédiaire (diénique) très réactif qui par cyclisation avec des glycols (diénophile) permet d'obtenir le bicyclic ci-dessous (schéma 7).⁴⁷

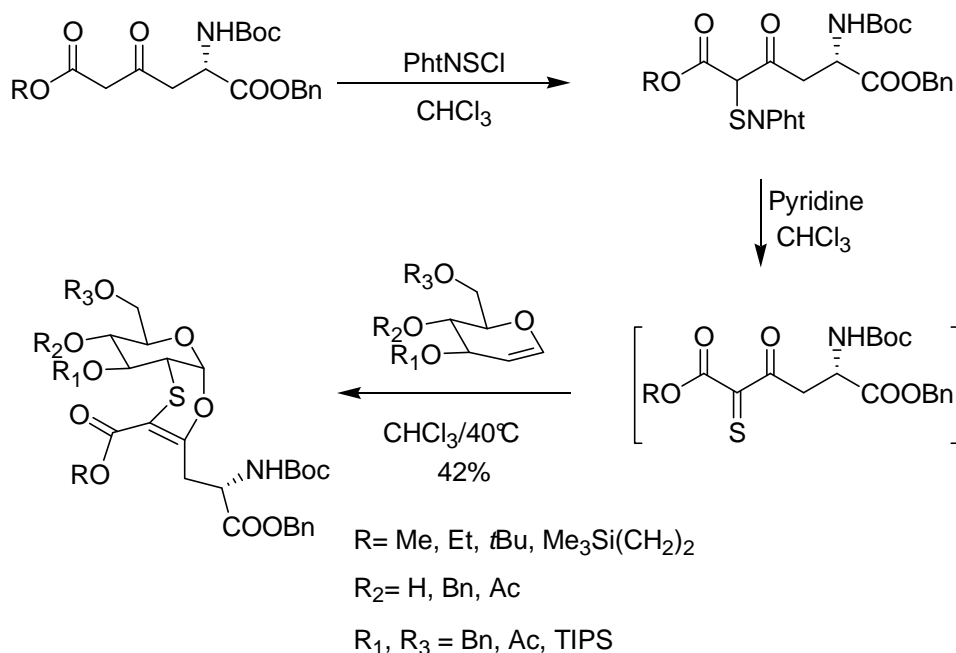


Schéma 7. Composés bicyclics obtenus par des réactions de Diels-Alder

A partir de ces plates-formes, les auteurs ont synthétisé les deux premiers exemples d'analogues osidiques d'inhibiteurs de métalloprotéinases (MMP12) (schéma 7). Le choix de ces structures a été guidé par une étude de docking *in silico* en utilisant un modèle du domaine catalytique cristallisé de l'enzyme. L'interaction des molécules synthétisées avec l'enzyme a été étudiée par RMN de ¹⁵N de la protéine.⁴⁸

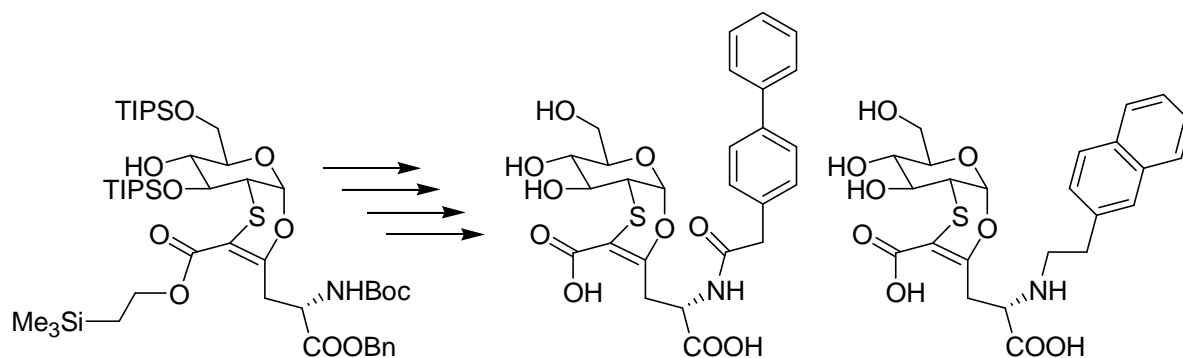


Schéma 8. Inhibiteurs de métalloprotéinases

Il est à noter aussi le développement de plates-formes tricyclics à base de sucres par l'équipe de Hirschmann ces dernières années.^{49,50} En partant d'un dérivé du glucose, plusieurs

composés tricycliques de type benzodiazépine, oxazépine et pyridyldiazépine ont été obtenus par réaction de couplage suivie d'une cyclisation intramoléculaire.

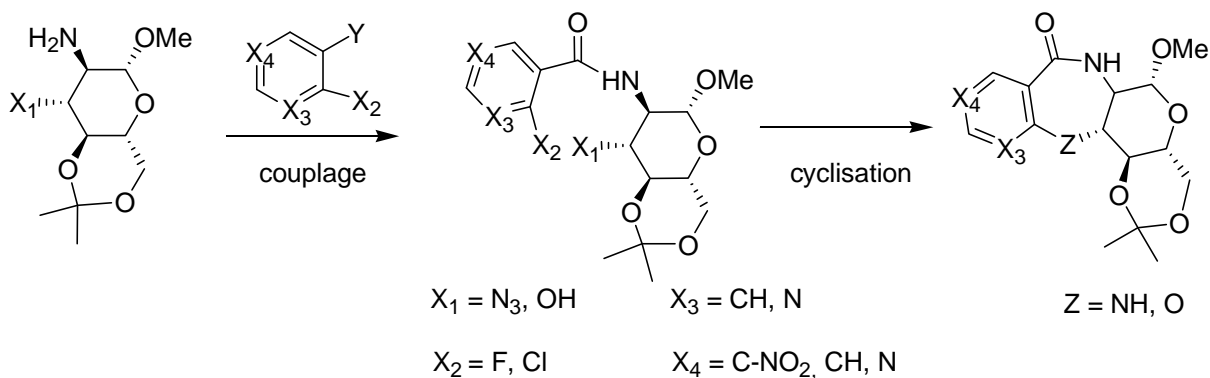


Schéma 9. Plates-formes tricycliques à base de sucres

Ces plates-formes hybrides comportant une unité benzodiazépine fusionnée à un sucre constituent des composés d'un genre nouveau dans l'exploration des structures des récepteurs. Ces plates-formes peuvent être hautement fonctionnalisées et possèdent de nombreux points d'ancrage.

IV- Travaux antérieurs du groupe

IV.1- Introduction

Les intégrines constituent la plus grande famille des récepteurs d'adhésion et sont devenues des cibles de choix pour la chimie médicinale car ces récepteurs sont impliqués dans de nombreuses pathologies.

En 1984, Ruoslahti et Pierschbacher⁵¹ ont découvert que de nombreuses protéines adhésives présentaient un même motif peptidique : la séquence tripeptidique Arginine-Glycine-Acide aspartique (RGD) (figure 17) qui est responsable des phénomènes d'interaction. Une partie bibliographique concernant les intégrines et leurs ligands sera présentée de manière plus étoffée dans la troisième partie de ce mémoire.

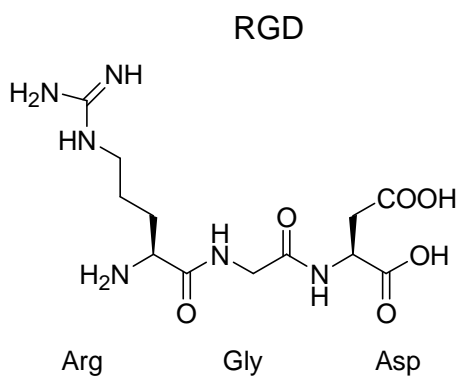


Figure 17. Tripeptide RGD

Depuis une quinzaine d'années, le groupe SUCRES s'intéresse aux phénomènes d'adhésion cellulaire médiés par des protéines transmembranaires que sont les intégrines.

Des peptidomimétiques construits autour d'unités saccharidiques ont été préparés par chimie combinatoire et chimie en parallèle et ont conduit à des molécules présentant une affinité et sélectivité tout à fait intéressantes. Des travaux intéressants ont porté d'une part sur la recherche de ligands de l'intégrine $\alpha_{IIb}\beta_3$ dont le ligand naturel est le fibrinogène (protéine plasmatique) et d'autre part sur la recherche de ligands de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ qui est une protéine de la matrice extracellulaire dont le ligand naturel est la vitronectine.

IV.2- Travaux réalisés

Les travaux ont été initiés par une étude de modélisation moléculaire concernant six antagonistes spécifiques de l'intégrine $\alpha_{IIb}\beta_3$ décrits dans la littérature.

Une simulation de dynamique moléculaire dans un environnement aqueux a ainsi été réalisée pour avoir toutes les informations sur les paramètres structuraux nécessaires à l'activité biologique sur l'intrigine $\alpha_{IIb}\beta_3$ permettant de dégager une conformation bioactive hypothétique.^{52,53}

Cette étude a conduit à la construction d'un modèle théorique (figure 18) présentant une charge positive pour la guanidine, une charge négative pour l'acide carboxylique et la présence d'une autre charge négative ainsi qu'un groupe hydrophobe pour moduler la sélectivité.⁵² Les calculs et analyses ont été réalisés par le système de modélisation moléculaire Biosym/MSI.

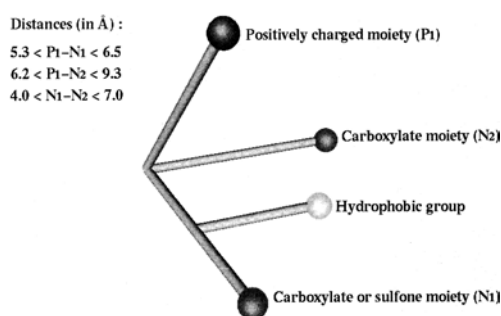


Figure 18. Modèle théorique construit par modélisation moléculaire

Afin de valider ce modèle, une série de composés a été synthétisée à partir du D-xylopyranose (figure 19) qui a été fonctionnalisé par 1, 2 et 3 fonctions acide carboxylique et une fonction amine.⁵⁴

Les tests biologiques ont révélé une activité d'inhibition faible dans le domaine de l'agrégation plaquettaire.

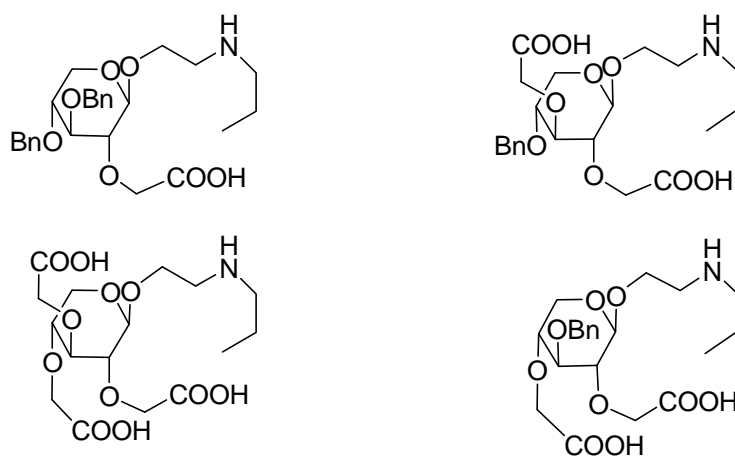


Figure 19. Mimes de RGD basés sur une unité xylopyranose

Une nouvelle étude par modélisation moléculaire basée cette fois sur des antagonistes sélectifs de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ a permis de développer là encore un modèle de pharmacophore où les fonctions amine et acide doivent être séparées par une distance de 7 à 13 Å.⁵⁴

Une librairie de 126 composés peptidomimétiques a été synthétisée à partir d'une unité de D-xylose disposant de trois groupes hydroxyle de même réactivité en position équatoriale. L'utilisation des différentes fonctions hydroxyle pour l'ancrage des pharmacophores a permis ainsi de modifier la distance amine-acide et a conduit les deux groupes fonctionnels à occuper différents espaces.

Différents groupements amine ont été utilisés comme mime de guanidine (R_5) pour la construction de ces librairies de composés (schéma 10).

Cette chimiothèque a été synthétisée en solution de manière combinatoire en appliquant la stratégie de type «mix and divide» permettant ainsi de diminuer le nombre d'étapes réactionnelles.⁵⁵

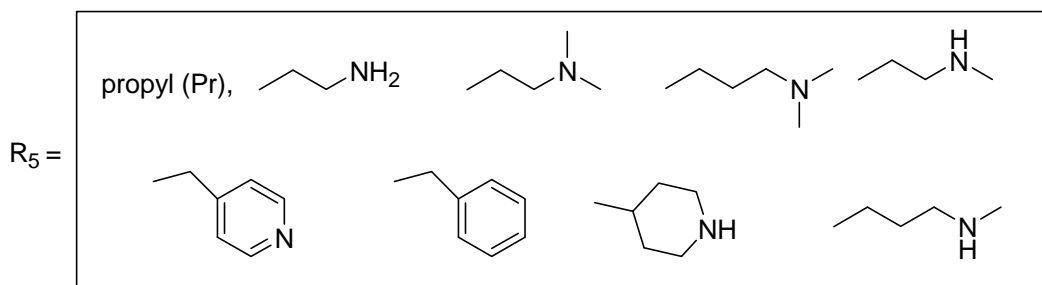
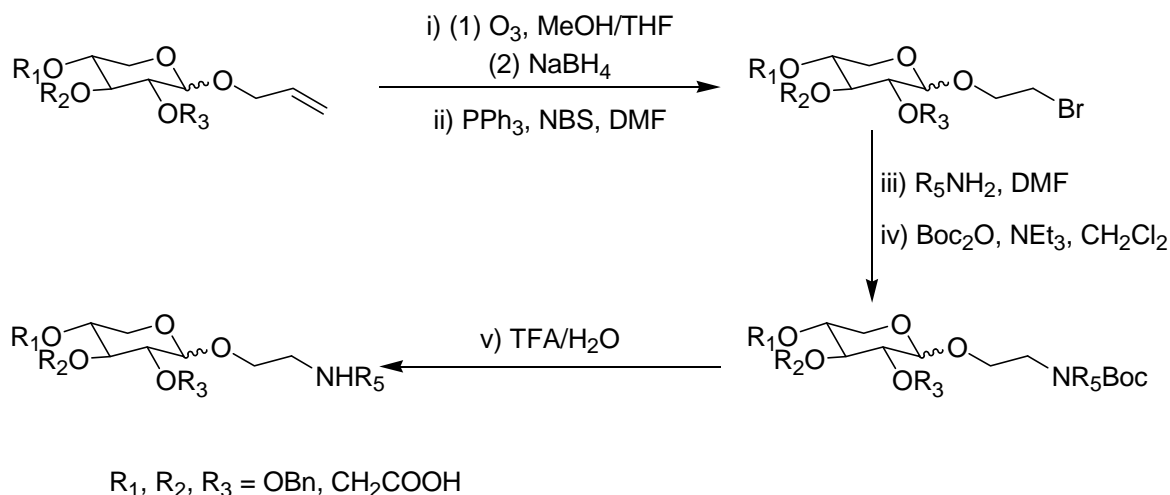
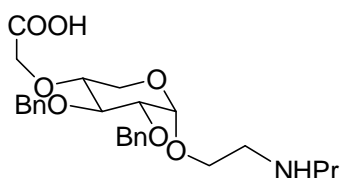


Schéma 10. Stratégie de synthèse de la chimiothèque de dérivés du xylopyranose

Les tests biologiques ont été réalisés par une estimation de l'adhésion des cellules S180 de sarcome qui surexpriment seulement l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ sur des substrats de fibronectine et

vitronectine. Une comparaison des effets des composés avec le peptide de référence RGDS permet de déduire l'activité. Les tests ont été effectués sur des mélanges de composés et une stratégie de déconvolution a permis d'identifier les molécules actives. La synthèse de certains composés uniques a permis de confirmer les résultats qui ont mis en évidence l'activité du composé présentant le motif propylamine (figure 20) comme étant comparable à l'activité de RGDS.



$\alpha_v\beta_3$: $IC_{50} = 4 \text{ nM}$

Figure 20

Ces travaux constituent le premier exemple de création d'une chimiothèque de peptidomimétiques en utilisant la propriété de stéréodiversité qu'offrent les sucres. En effet, cette stéréodiversité est apportée par les sucres judicieusement choisis et permet ainsi de mimer différentes conformations de la chaîne peptidique.

Une étude de relation structure-activité menée sur différents antagonistes de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ publiés dans la littérature associée à une méthode de docking de bibliothèques de ligands sur la partie extracellulaire de la protéine $\alpha_v\beta_3$ a permis de définir un modèle de pharmacophore susceptible de former des liaisons au niveau du site actif de la protéine (figure 21).^{56,57}

Ce modèle est constitué d'un corps central sur lequel figure une fonction cationique de type guanidine et une fonction anionique de type acide carboxylique, ces deux fonctions étant impliquées dans des interactions ioniques. Il est à noter la présence d'un groupe hydrophobe et d'un donneur de liaison hydrogène.

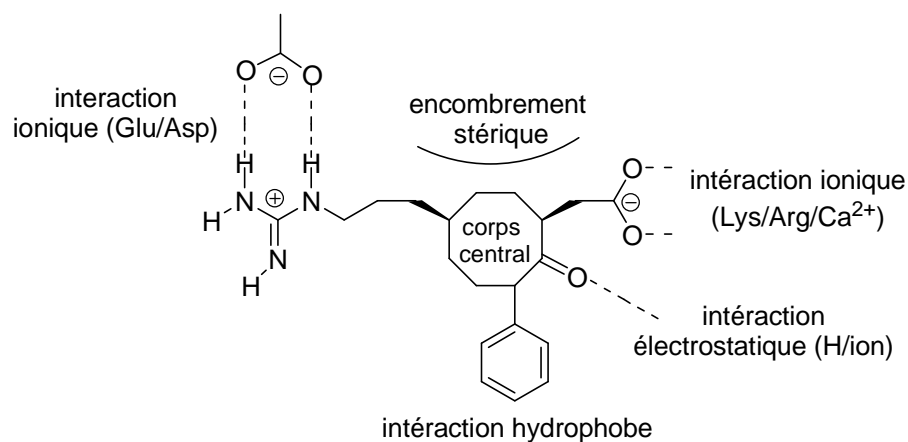


Figure 21. Modèle de pharmacophore

Une unité monosaccharidique ne permettant pas d'avoir une distance optimale entre la fonction amine et la fonction acide, le groupe s'est tourné vers la conception de composés d'un genre nouveau de nature bicyclique où un sucre est fusionné à une diazépine.⁵⁸

Deux structures bicycliques de type sucrodiazépines ont été conçues : une glucodiazépines où la juxtaposition trans de la diazépines et la configuration gluco du sucre où tous les substituants sont équatoriaux conduit à une structure plane. Une seconde structure de type D-idodiazépines adopte une conformation courbée, grâce à la jonction cis entre le cycle diazépines et le sucre de configuration ido.

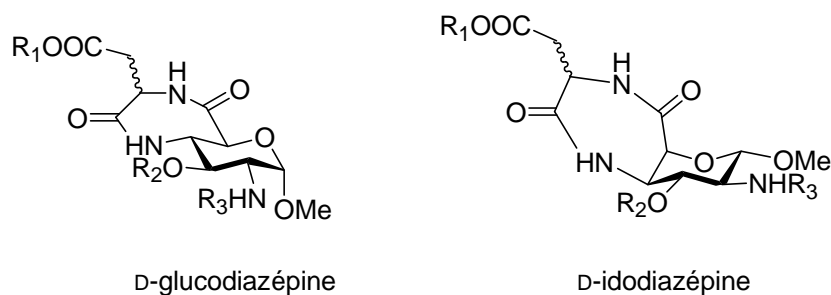


Figure 22

Au départ de la glucosamine, la synthèse du corps glucodiazépines a été réalisée par des réactions de couplage peptidique entre un acide aspartique protégé et un β -aminoacide osidique, suivie d'une lactamisation pour former le cycle à sept atomes. Une stratégie similaire a été développée pour la synthèse du corps idodiazépines au départ du méthyl α -D-glucopyranoside sur lequel deux réactions d'amination et une inversion du C₃ ont été réalisées.

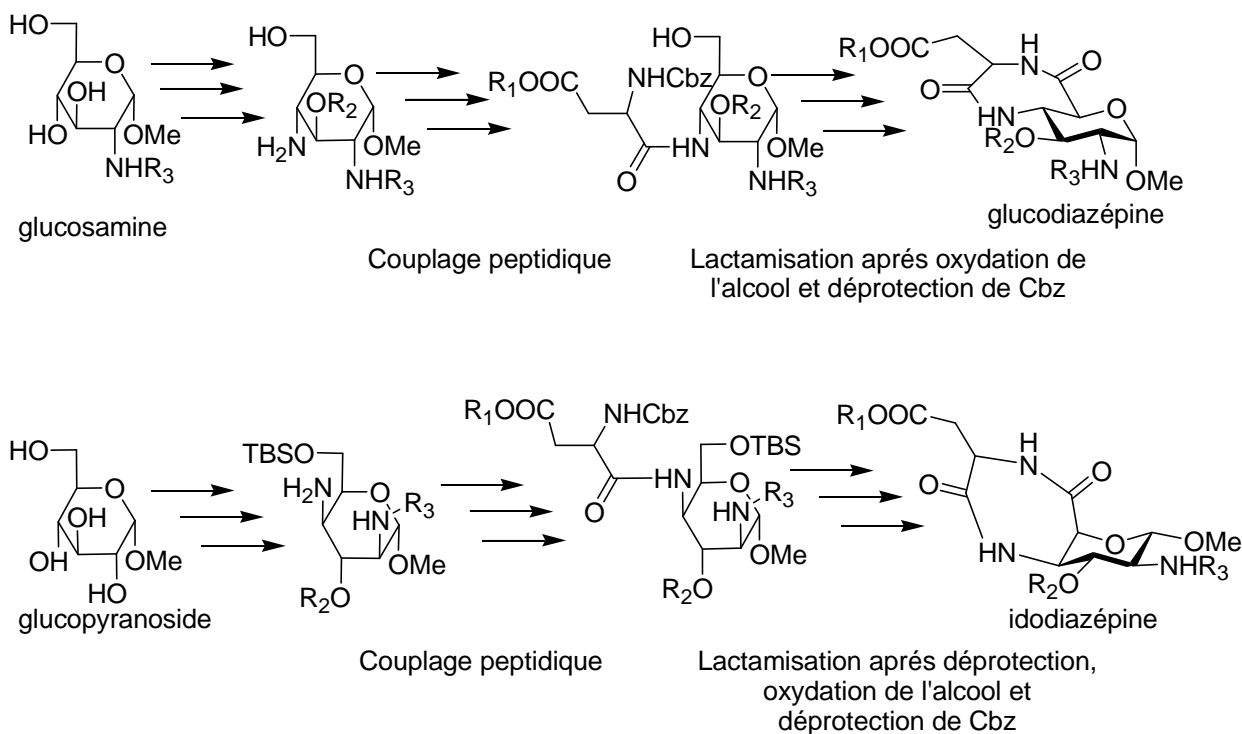


Schéma 11. Stratégie de synthèse des sucrodiazépines

Outre la synthèse de ces deux molécules diastéréoisomères, deux acides aspartiques de configuration L et D ont été utilisés afin d'évaluer l'effet de la stéréochimie du carbone portant la fonction acide carboxylique sur l'activité des composés.

Cette stratégie a ouvert une nouvelle voie de construction de peptidomimétiques originaux à base d'unités osidiques. Ce travail a permis aussi de développer différentes méthodes de protections orthogonales et d'inversion de configuration pour la préparation de synthons gluco et ido nécessaires à la stratégie de synthèse.⁵⁸

Hybrides d'acides aminés osidiques et d'acide aminés, ces composés possèdent la géométrie du modèle pharmacophore idéal et présentent plusieurs positions d'ancrage possible de pharmacophores, ce qui permet un vaste champ d'application.

V- Objectifs de nos travaux

Dans le cadre de cette thématique de recherche, l'objectif de nos travaux consiste d'une part en la préparation de nouvelles plates-formes bicycliques osidiques chirales avec une méthode rapide (schéma 12) en se basant sur le modèle pharmacophore décrit antérieurement au sein du laboratoire (figure 21), et d'autre part à étudier leur réactivité, leur fonctionnalisation et

leur potentialité d'introduction de diversité moléculaire, dans le but de les utiliser pour la construction de peptidomimétiques.

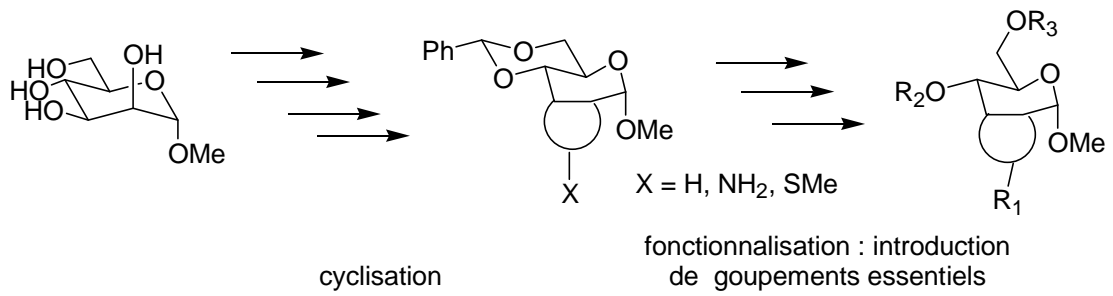


Schéma 12. Stratégie de synthèse

**SYNTHESE DE PLATES-FORMES ET ETUDE DE
LEUR REACTIVITE**

I- Préparation des plates-formes bis-hétérocycliques

I.1- Introduction

Le développement de nouvelles plates-formes hétérocycle-sucres fusionnés fait l'objet d'un intérêt croissant dans la littérature. Les sucres, par leur chiralité et leur diversité moléculaire constituent d'excellents candidats comme corps central pour la préparation de bicycles hétérocycliques rigides. Ce concept répond à un double intérêt : d'une part, trouver des méthodes chimiques efficaces pour générer de tels composés constitue un challenge pour la communauté des chimistes. D'autre part ces structures originales sont des candidats intéressants pour la recherche de composés d'intérêt biologique. Notre travail s'inscrit dans cette problématique et son objectif est la préparation de plates-formes glucidiques bicycliques originales par une voie d'accès rapide et efficace.

I.2- Bibliographie

I.2.1- Structures polycycliques comportant une unité saccharidique

Dans la littérature, il existe de nombreuses méthodes originales et intéressantes pour accéder à des systèmes polycycliques comportant une unité saccharidique.

Nous avons choisi de présenter ici de manière non exhaustive quelques méthodes de préparation de tels polycycles.

La réaction de cycloaddition de Pauson-Khand^{59,60} (schéma 13) qui fait intervenir un alcyne et un alcène par l'intermédiaire du cobalt carbonyle constitue une méthode de préparation de bicycles.

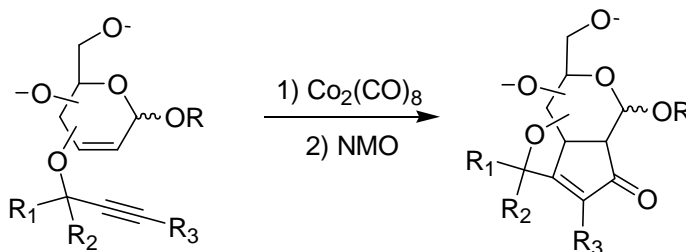


Schéma 13. Réaction de Pauson-Khand sur une unité saccharidique

C'est une réaction de cyclisation très utilisée pour la préparation de systèmes polycycliques, et elle permet l'obtention de tricycles osidiques en une seule étape.^{61,62}

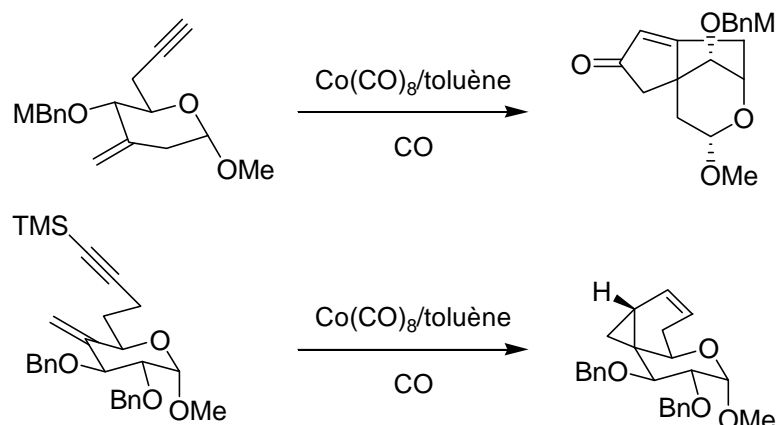


Schéma 14. Réaction de Pauson-Khand sur une unité saccharidique

Les méthodes de cyclisation radicalaire,³⁴ d'annélation de Robinson,³⁵ d'aldolisation intramoléculaire³⁶ sont répandues pour la préparation de ce type de composés.

Par exemple, l'action du tertbutoxyde de potassium sur une 1,4 dicétone ci-dessous issu d'un sucre a permis l'obtention d'une énone bicyclique.³⁶

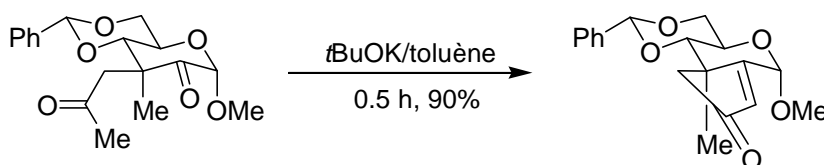


Schéma 15

Il est à noter le développement des réactions de métathèse conduisant à la préparation de composés bicycliques avec de bons rendements.^{63,64}

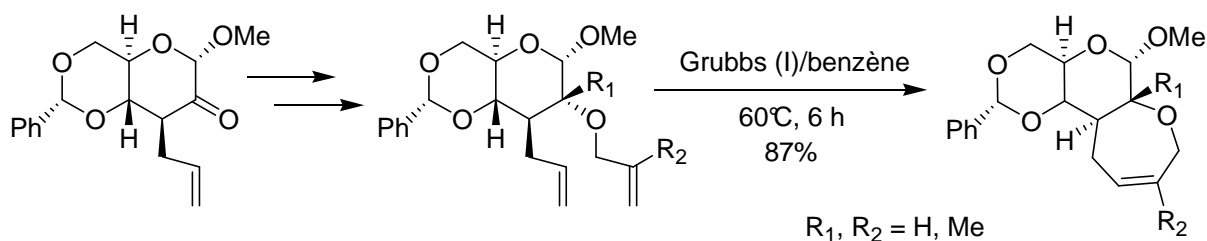


Schéma 16. Réaction de métathèse sur une unité saccharidique

L'utilisation de la réaction de métathèse a permis à Jenkins *et al.*⁶⁴ d'obtenir plusieurs composés bicycliques et spiro-cycliques osidiques.

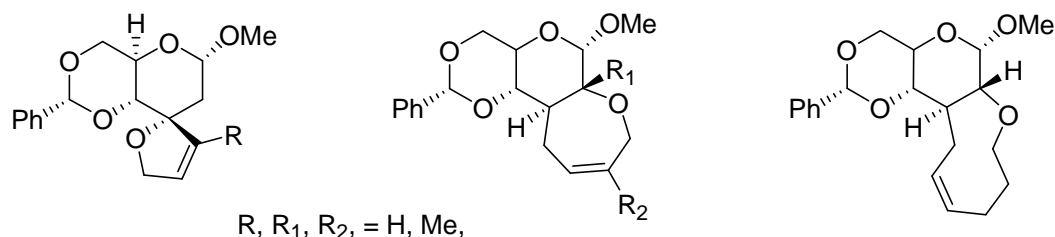


Schéma 17. Polycycles obtenus par réaction de méthathèse

I.2.2- Préparation de composés bicycliques à partir de céto-sucres

Le groupe SUCRES a développé d'importants travaux sur les céto-sucres et les énolates glucidiques qui sont utilisés en synthèse organique et plus particulièrement en synthèse asymétrique. L'action du butyllithium sur le dibenzylidène mannose a permis l'accès en une seule étape à un 3-céto-sucre avec un bon rendement.

Chapleur *et al.* ont montré que ces énolates correspondants sont assez stables et peuvent être piégés par divers agents alkylants et aldéhydes. Ceci s'explique par la stabilité du groupement méthoxy vis à vis de la β -élimination. Cette séquence éno-lisation-alkylation a permis un nouvel accès à des sucres 2-C-alkyl-2-déoxy et gem dialkylés avec formation d'un centre asymétrique.^{32,33,65,66}

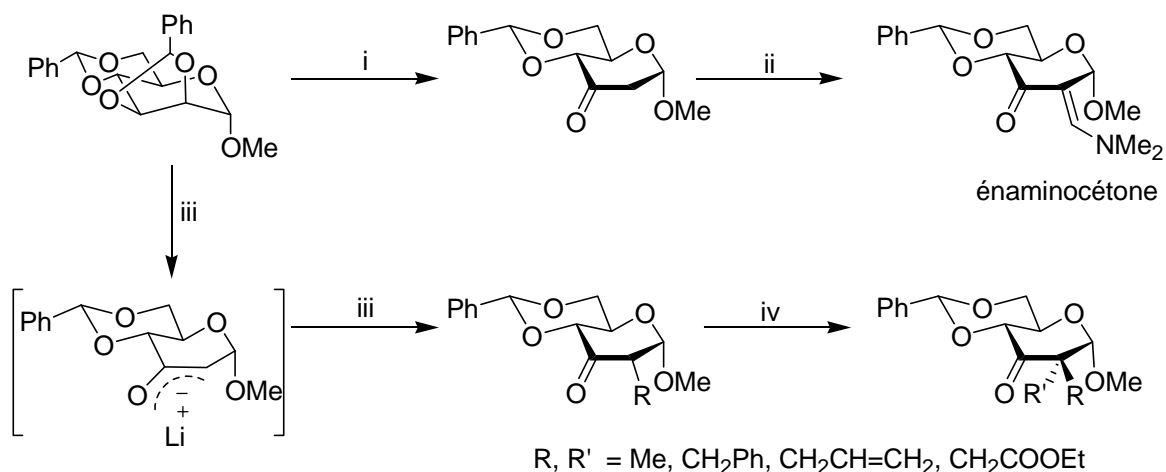


Schéma 18. i) BuLi, THF à -30°C, NH₄Cl ii) HCNMe₂(OMe)₂/CH₂Cl₂ iii) BuLi, THF à -30°C, RBr, HMPT, THF iv) LDA, THF à -20°C, R'Br, HMPT

Un seul stéréoisomère a été obtenu, sa structure ayant été déterminée par RMN¹H indiquant sans ambiguïté la position équatoriale du groupe R.

Le 3-cétosucré chauffé dans un mélange dichlorométhane/diméthylacétal de la DMF conduit à une énamino-cétone présentant deux sites électrophiles (schéma 18).⁶⁷

Le mécanisme réactionnel permettant l'accès au 3-cétosucré est décrit ci-dessous.

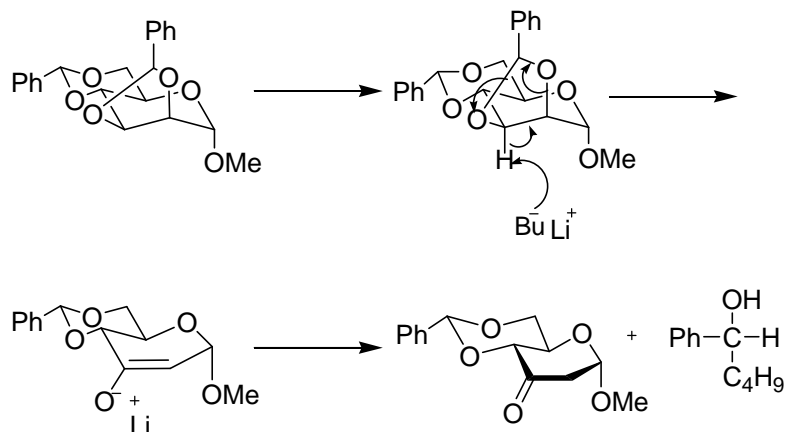


Schéma 19. Mécanisme de formation du 3-cétosucré

Le lithien arrache le proton axial en position 3 et libère un énolate après élimination électrocyclique de l'aldéhyde, qui réagit avec une seconde molécule de butyllithium pour donner le 1-phényl-pentan-1-ol.⁶⁸

Il est à noter aussi la préparation de composés bicycliques présentant un hétérocycle dihydropyrane à partir de ces céto-sucres α,β -insaturés par des réactions de Diels-Alders.^{32,33}

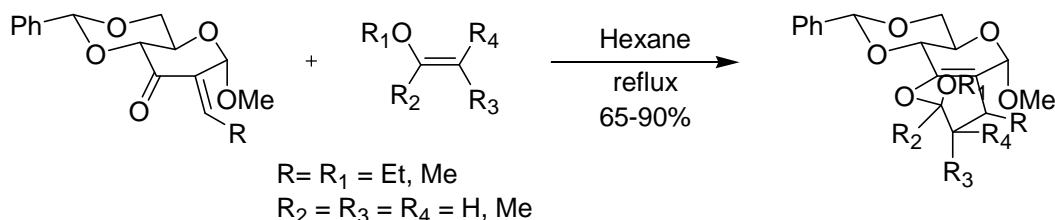


Schéma 20. Méthodes de préparation de bicycliques osidiques

En utilisant une approche analogue, Peseke *et al.* ont développé de nombreux travaux sur la synthèse d'analogues nucléosidiques en utilisant des sucres fusionnés à des hétérocycles et comme intermédiaire de synthèse des sucres C-branchés.⁶⁹⁻⁷²

Le pyranoside-2-ulose possédant un méthylène acide est condensé avec un acétal d'amide, le diméthylacétal du DMF conduisant alors au sucre branché en position 3.⁷⁰ Le diméthylaminométhylène ulose obtenu est alors engagé en réaction avec différents dinucléophiles, à savoir l'hydrazine, des dérivés d'amidines et une guanidine donnant ainsi

accès à une plate-forme présentant respectivement un pyrazole et différentes pyrimidines fusionnés au cycle pyranose au niveau des positions 2 et 3 (schéma 21).

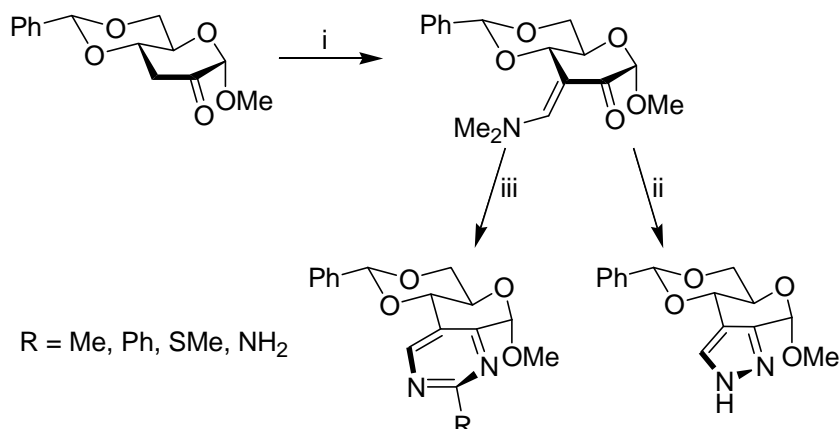


Schéma 21. i) $\text{HC}(\text{OMe})_2\text{NMe}_2$ ou $\text{HC}(\text{NMe}_2)_2\text{O}t\text{Bu}$, THF, 50°C. ii) NH_2NH_2 , MeOH, 22°C. iii) $(\text{RC}(\text{NH}_2)=\text{NH}_2)^+\text{Cl}^-$, MeO^-Na^+ , MeOH

Le pyrano[3,4-c]pyrazole est obtenu avec un rendement de 80%, les pyrano[3,4-d]pyrimidines étant quant à elles obtenues avec des rendements variant de 60 à 70%.

I.3- Synthèse des plates-formes bis-hétérocycliques

La voie d'accès rapide à l'énaminocétone présentée précédemment ayant été développée antérieurement au laboratoire et parfaitement maîtrisée, nous avons choisi ce composé comme intermédiaire de synthèse idéal pour la préparation des plates-formes. Nous avons engagé ce composé électrophile avec trois dinucléophiles azotés et préparé ainsi trois composés bicyclics présentant un hétérocycle fusionné à un sucre.

La synthèse du diméthylaminométhylène-2-ulose **3** a été réalisée selon les conditions mises au point au laboratoire et décrites ci-dessous (schéma 22).

En partant du méthyl- α -D-mannopyranoside commercial qui est choisi comme entité osidique de base, les quatre fonctions hydroxyles de ce sucre sont protégées par des benzylidènes par réaction avec le benzaldéhyde en présence de chlorure de zinc.

L'attaque du butyllithium à -30°C sur le benzylidène mannose **1**, permet d'accéder en une seule étape après hydrolyse, au céto-sucre **2** désoxy en position 2 avec un rendement de 70%.

Ce composé **2** solubilisé dans le dichlorométhane en présence de diméthylacétal de la DMF et porté à reflux conduit à l'énaminocétone **3**.

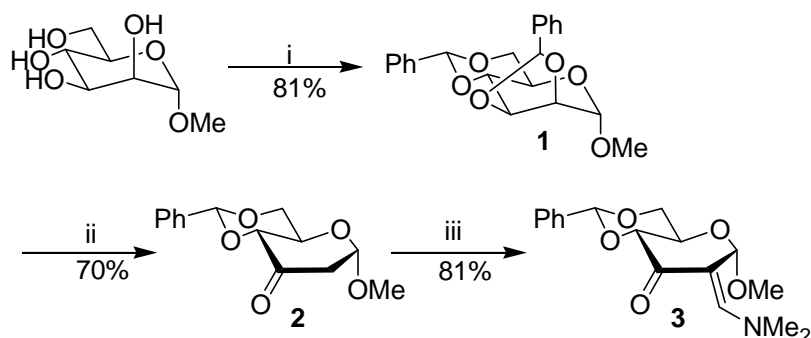


Schéma 22. i) PhCHO/ZnCl₂. ii) BuLi, THF à -30°C, NH₄Cl. iii) HCNMe₂(OMe)₂/CH₂Cl₂

A partir de cet intermédiaire énamino-cétone **3** présentant deux sites électrophiles, nous avons préparé par action de l'hydrazine, de la guanidine et de la SMe-thiourée trois plates-formes pyrazolo-pyranoside **4**, amino-pyrimidino-pyranoside **5** et SMe-pyrimidino-pyranoside **6**.

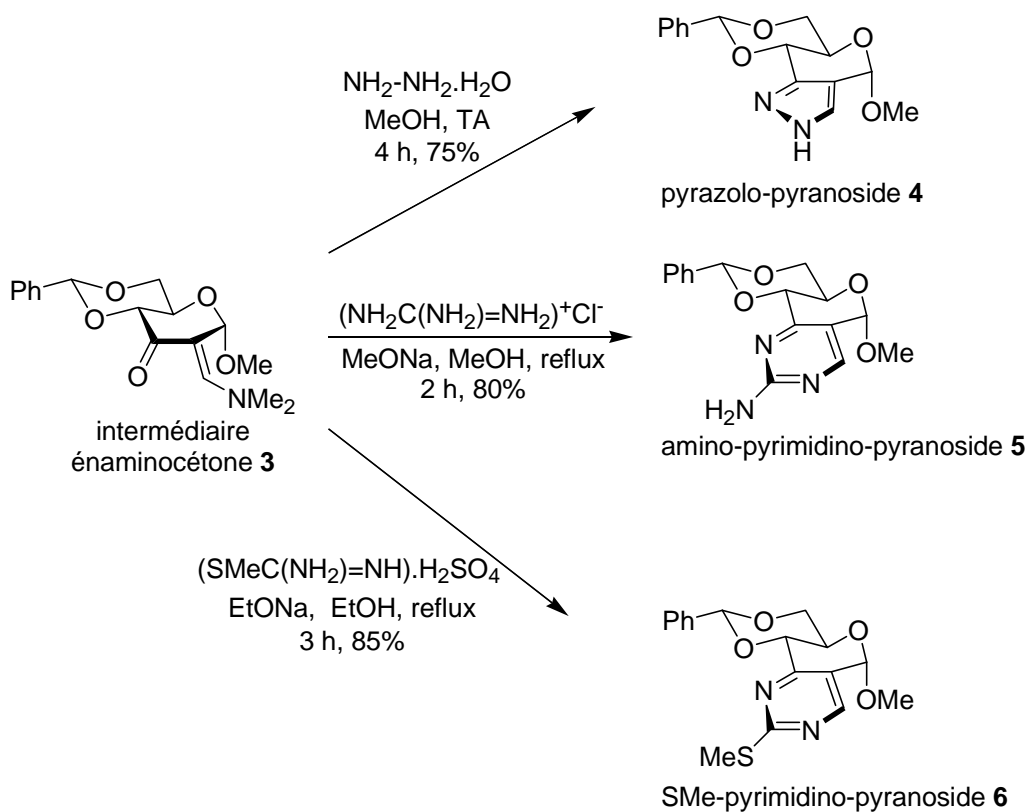


Schéma 23. Préparation des plates-formes bis-hétérocycliques

L'action de l'hydrazine sur l'énaminocétone **3** a permis d'isoler le bicyclic pyrazolo-pyranoside **4** avec un rendement de 75% après quatre heures d'agitation à température ambiante. L'intermédiaire énamino-cétone **3** dans le méthanol ou l'éthanol en présence de sodium et de guanidine ou de S-méthylisothiourée à reflux conduit aux plates-formes amino-

pyrimidino-pyranoside **5** et SMe-pyrimidino-pyranoside **6** avec des rendements de 80% et 85% respectivement.

Alors que nos travaux étaient en cours, Peseke *et al.* ont développé une stratégie analogue à celle précédemment (schéma 24) décrite à partir du pyranoside-3-ulose et la *N*-méthylhydrazine conduisant alors au *N*-méthyl pyrano[4,3-*c*]pyrazole avec un modeste rendement de 34%.⁷² La cyclisation effectuée avec l'acétamidine, la benzamidine et la *S*-méthylisothiourée en présence de carbonate de sodium et d'éther couronne 18-6 dans le DMF a conduit aux pyrano[4,3-*d*]pyrimidines avec des rendements de 53, 66, 31% respectivement.

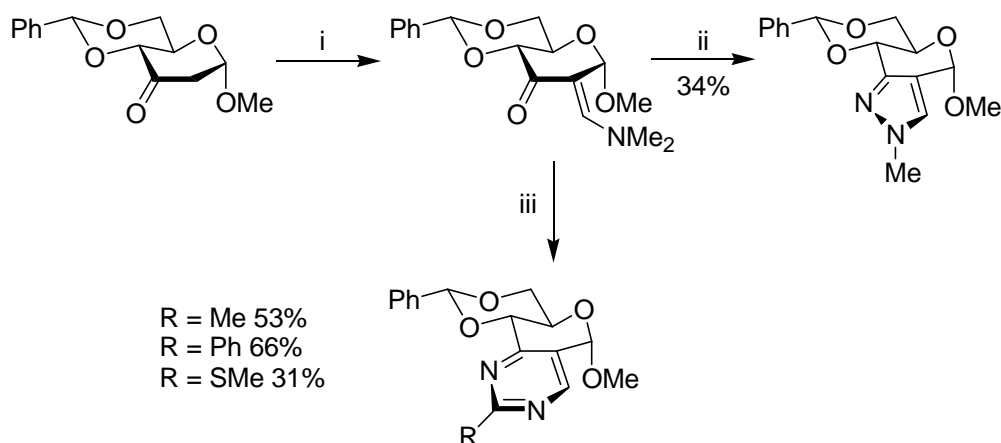


Schéma 24. i) $\text{HC}(\text{OMe})_2\text{NMe}_2$, DMF, 12 h, 100°C. ii) NH_2NHMe , MeOH, 5 h, 22°C, iii)
 $(\text{RC}(\text{NH}_2)=\text{NH}_2)^+\text{X}^-$, K_2CO_3 , éther couronne18-6, DMF, 17 h, -15°C

Les rendements de préparation de ces composés (schéma 24) sont nettement inférieurs à ceux que nous avons obtenus lors de la préparation de nos plates-formes. Il est à noter aussi le faible rendement d'obtention du composé SMe-pyrimidino-pyranosique (31%).

II- Réactivité de la plate-forme pyrazolo-pyranoside

La réactivité de la partie pyranose de la plate-forme pyrazolo-pyranoside **4** a été explorée dans un premier temps par protection préalable de la fonction amine de la partie pyrazole. Compte tenu de certaines difficultés rencontrées, nous avons préféré dans un second temps fonctionnaliser directement la partie pyrazole par des réactions d'alkylation et explorer ensuite la réactivité de la partie sucre. Dans une troisième partie, nous décrirons une réactivité inattendue de la plate-forme au niveau du carbone anomérique, ce qui nous a conduit à proposer une voie d'accès originale à des pyrazoles chiraux et fonctionnalisés.

II.1- Fonctionnalisation de la plate-forme : Protection du pyrazole et réactivité de la partie pyranose

Par cette démarche, nous souhaitons installer une protection réversible sur l'azote de l'hétérocycle pyrazole, ce qui nous permettait de bloquer la réactivité de cet azote pour explorer ensuite celle de la partie sucre de cette plate-forme.

II.1.1- Protection de l'azote du pyrazole

L'introduction de trois différents groupes protecteurs (acétyle, *tert*butoxycarbone et benzyloxycarbone) sur l'azote a été réalisée par des réactions d'acylation avec de bons rendements variant de 80% à 84% (schéma 25). Les groupes protecteurs ayant des stabilités différentes, il nous a été possible ensuite d'explorer divers protocoles opératoires pour l'ouverture du benzylidène.

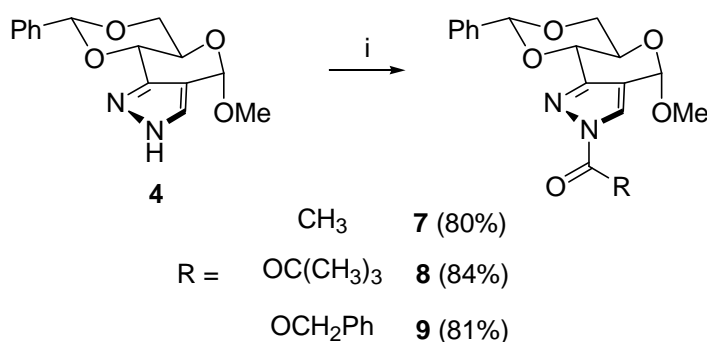
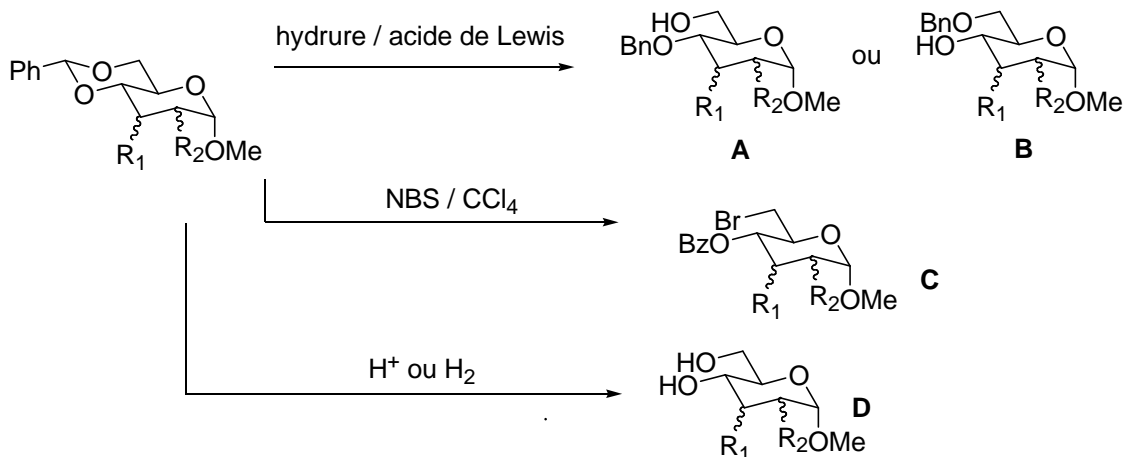


Schéma 25. i) R =CH₃, CH₃COCl/pyridine ; R = OC(CH₃)₃, (Boc)₂O/CH₂Cl₂/DMAP ; R = OCH₂Ph, CbzCl/CH₂Cl₂/TEA.

II.1.2- Déprotection du benzyldène

De nombreuses méthodes de déprotection d'un benzyldène sont disponibles dans la littérature. Nous avons testé quelques méthodes permettant d'ouvrir régiosélectivement le benzyldène (produits A, B, et C) et plusieurs méthodes d'hydrolyse acide ou d'hydrogénation conduisant au diol-4,6 (produit D).

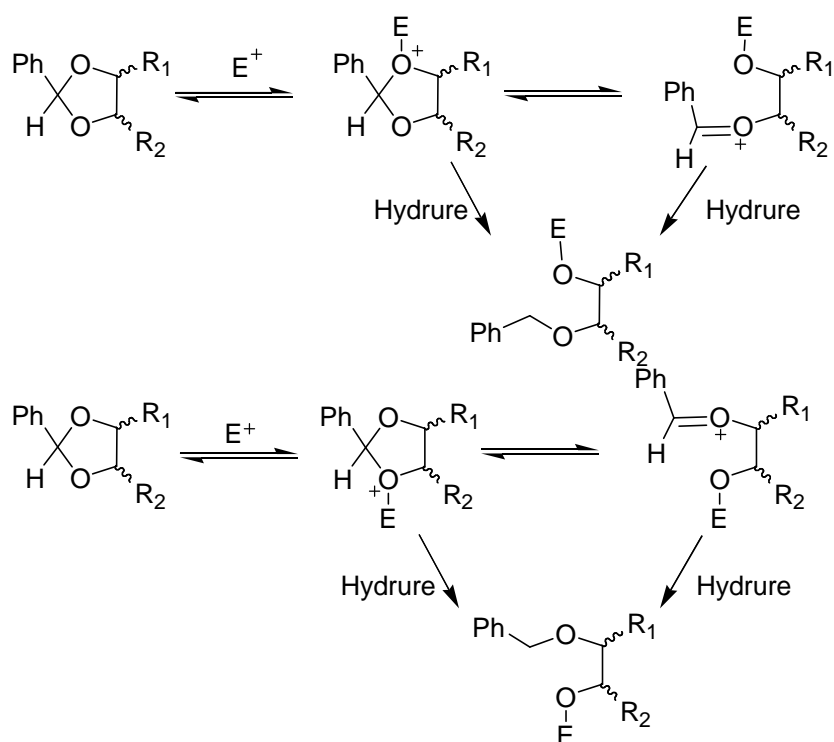


a) Quelques généralités

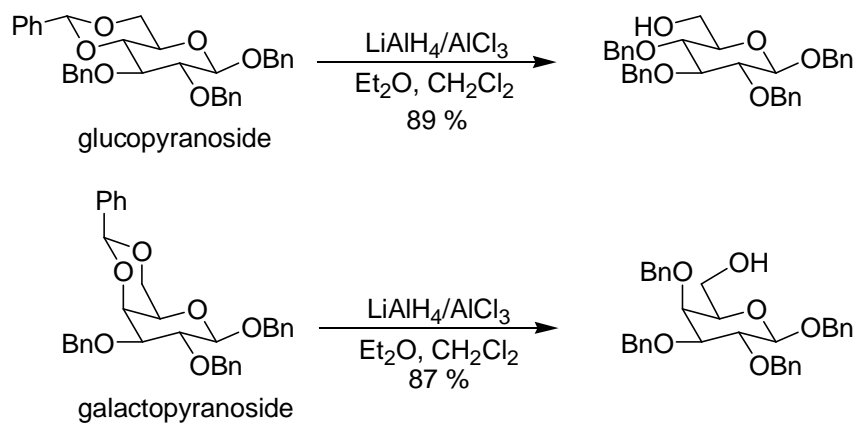
Nous souhaitons présenter ici non pas une bibliographie exhaustive des méthodes mises en œuvres pour déprotéger un benzyldène mais simplement un rappel de quelques méthodes employées dans la littérature.

1) Réduction régiosélective du benzyldène

Les réactions d'ouvertures réductrices d'acétals de type benzyldène utilisent souvent un couple acide de Lewis/hydrure. Un mécanisme est proposé ci-dessous. La nature du couple réducteur/acide de Lewis ainsi que celle du sucre influencent considérablement la régiosélectivité de la réduction, c'est à dire le rapport (6-OBn/4-OBn).


Figure 24. Ouverture régiosélective d'un benzylidène

Ces réactions d'ouverture régiosélective des benzylidènes ont été décrites pour la première fois avec le couple $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ ^{73,74} sur des dérivés de 4,6-*O*-benzylidène en série gluco et galacto et ont conduit à la formation majoritaire des produits benzylés en position 4.


Schéma 26. Ouverture régiosélective d'un benzylidène

Une régiosélectivité inverse a été observée sur de tels dérivés avec le système $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{HCl}$ ^{75,76} et a conduit à la formation de produits présentant l'éther de benzyle en position 6.

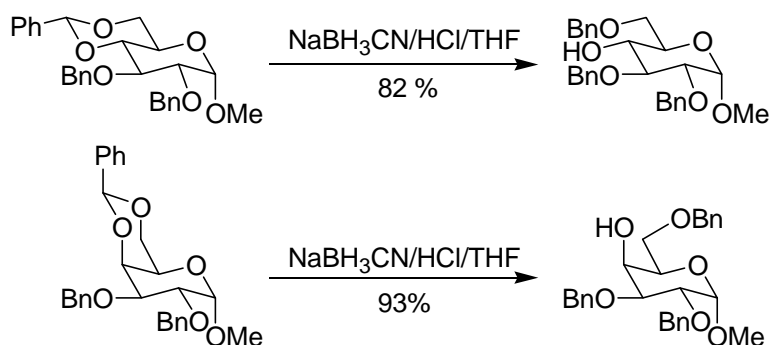


Schéma 27. Ouverture régiosélective d'un benzylidène

L'emploi de triéthylsilane comme source d'hydrure accompagné de TFA ou $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a été décrit plus récemment dans la littérature sur des dérivés gluco, manno, galacto et glucosamine.^{77,78} Ces réactions permettent la formation de produits 6-OBn et 4-OH et sont compatibles avec des acétates et des benzyles.

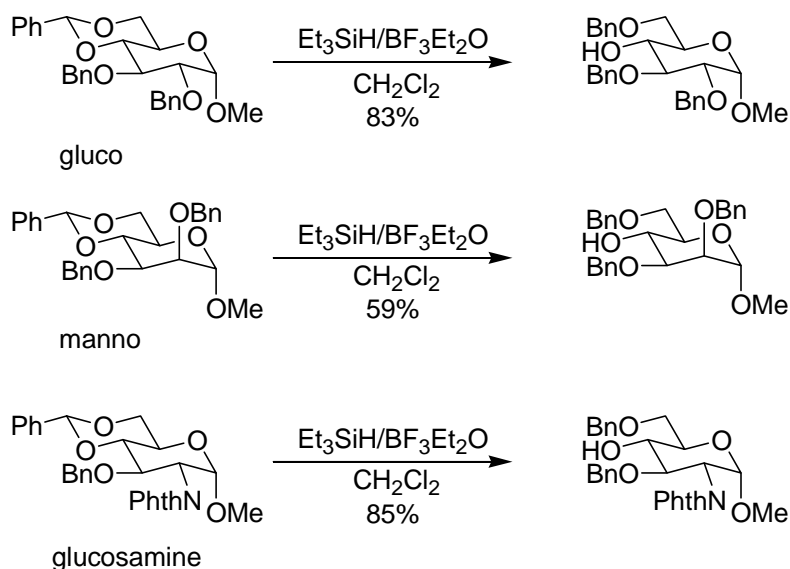


Schéma 28. Ouverture régiosélective d'un benzylidène

En utilisant le phényl dichloroborane comme acide de Lewis, une régiosélectivité inverse est observée sur le disaccharide suivant conduisant avec un bon rendement aux produits 6-OH et 4-OBn.⁷⁹

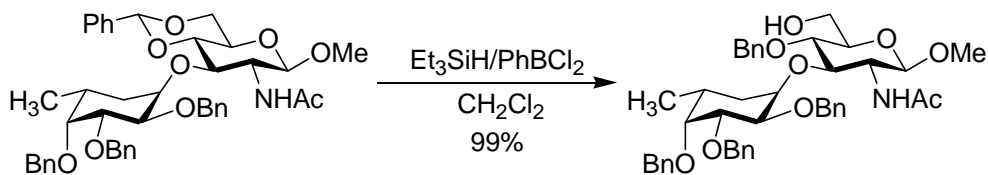


Schéma 29. Ouverture régiosélective d'un benzylidène

2) Réaction d'Hanessian-Hullar

Décrite pour la première fois en 1966, la réaction d'Hanessian-Hullar dont le mécanisme figure ci-dessous^{80,81} permet l'obtention d'un produit présentant une fonction ester en position 4 et un brome en position 6 (schéma 30).

C'est une réaction régiosélective et compatible avec de nombreuses fonctions (R = OMs, OTs, OAc, OBz, OMe, époxydes etc..). Elle était réalisée initialement en présence de carbonate de bariem et de *N*-bromosucinimide.

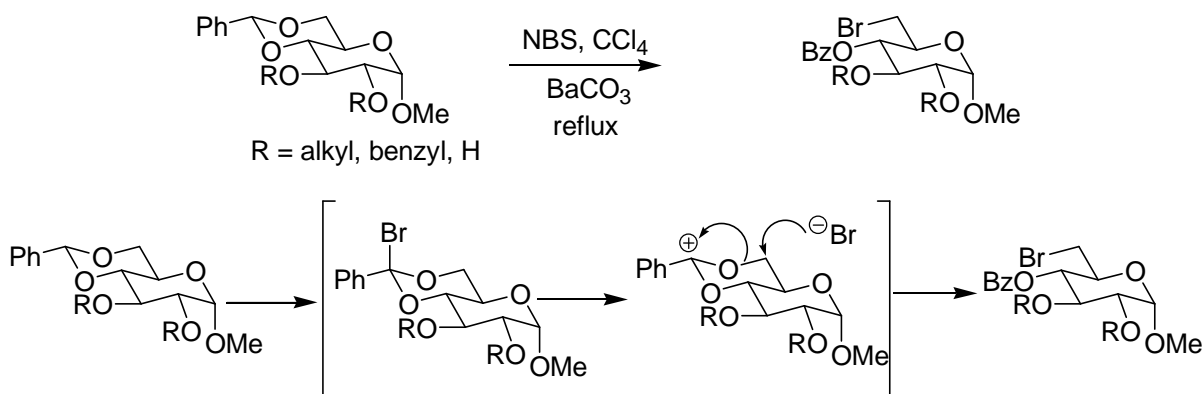


Schéma 30. Mécanisme de la réaction d'Hanessian-Hullar

Chapleur *et al.* ont ensuite développé une nouvelle procédure de la réaction d'Hanessian-Hullar employant du carbonate de calcium sur des 4,6-*O*-benzylidènes conduisant à la fonctionnalisation de différents sucres.⁸²

b) Travaux réalisés sur la plate-forme pyrazolo-pyranoside

Afin d'explorer la réactivité de la partie pyranose de la plate-forme pyrazolo-pyranoside, nous avons mis en œuvre différentes procédures d'ouverture du 4,6-*O*-benzylidène. Le fait d'avoir trois protections différentes sur l'azote du pyrazole nous a permis d'explorer divers protocoles.

Nous avons testé sur le composé **9** une ouverture régiosélective de benzylidène acétal en utilisant Et_3SiH comme source d'hydrure.^{79,78} La formation de nombreux produits non caractérisés a été observée, suggérant une absence de régiosélectivité ainsi qu'une instabilité du benzyloxycarbonate (Cbz) et de la plate-forme dans ces conditions.

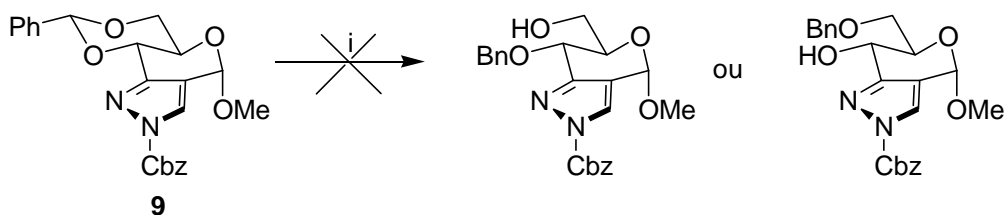


Schéma 31. i) Tamis moléculaire $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_3\text{SiH}/\text{PhBCl}_2$ et $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2/\text{Et}_3\text{SiH}$

L'emploi de la méthode d'Hanessian-Hullar sur les composés **7** et **8** s'est montré inexploitable, conduisant là encore, à la formation de nombreux produits que nous n'avons pas caractérisés.

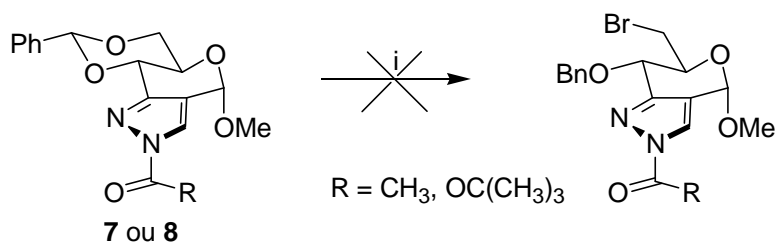


Schéma 32. i) $\text{NBS}/\text{CCl}_4/\text{CaCO}_3$

Une méthanolyse du benzylidène (APTS/MeOH et HCl/MeOH) des composés **7** et **8** a conduit à la formation du diol-4,6 attendu de façon minoritaire. Le produit majoritaire isolé correspond au diol-4,6 déprotégé au niveau de l'azote du pyrazole, et ceci quelle que soit la nature du groupe protecteur ($\text{R} = \text{CH}_3$ ou $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$).

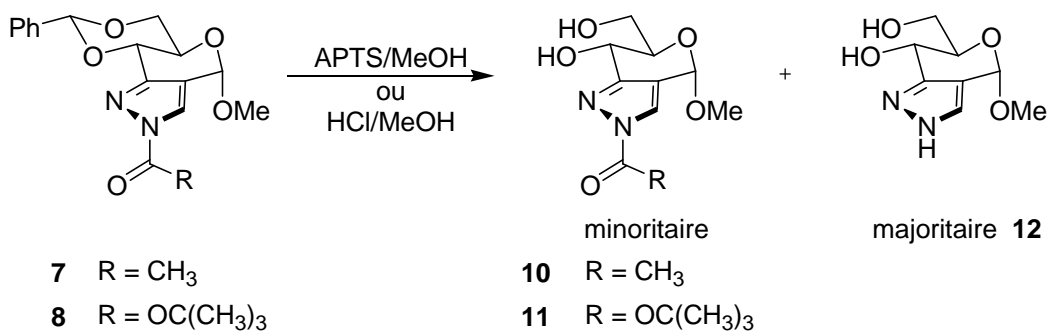


Schéma 33

Nous avons alors opté pour une déprotection par hydrogénation catalytique du composé **8** en présence de palladium sur charbon (10%) et sous pression (3 Bars environ). Le diol **13** a pu être ainsi isolé avec un bon rendement de 78%.

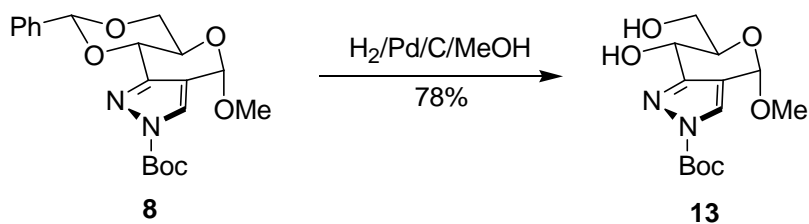


Schéma 34

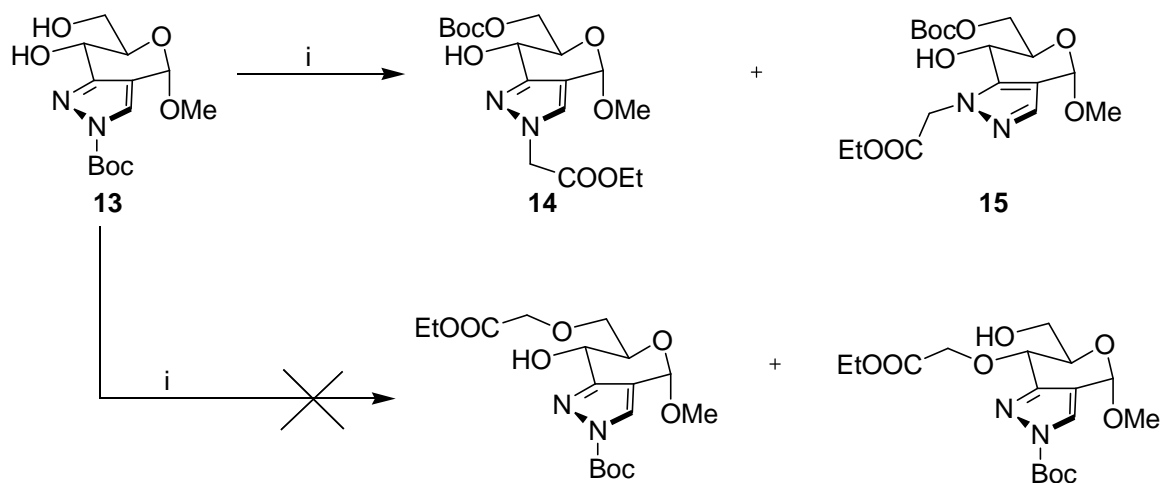
II.1.3- Fonctionnalisation de la partie pyranose par alkylation

Disposant du diol-4,6 présentant un Boc sur l'hétérocycle pyrazole, nous avons souhaité étudier l'alkylation de ce composé.

L'alkylation de l'hydroxyle en position 6 devait nous permettre d'introduire un bras espaceur fonctionnalisé. Nous avons choisi le bromoacétate d'éthyle qui présente une double fonctionnalité : la partie bromoalcane comme point d'ancrage sur la partie sucre et l'extrémité ester éthylique, qui après réduction peut conduire à un alcool primaire précurseur pour l'introduction de différentes fonctions. Deux méthodes différentes ont été réalisées : l'alkylation par métallation avec NaH et l'emploi de dérivés de l'étain avec formation d'un intermédiaire de type stannylène acétal.

a) Alkylation par métallation avec NaH

L'alkylation du diol **13** par le bromoacétate d'éthyle réalisée dans des conditions classiques (NaH/THF) a conduit à la formation de deux produits de *N*-alkylation **14** et **15** avec des rendements de 35% et 20% respectivement.

Schéma 35. i) NaH/THF/BrCH₂COOEt

Nous n'avons pas observé la formation des composés de *O*-alkylation. Les produits obtenus résultent d'un réarrangement intermoléculaire où l'on observe la migration du groupe Boc sur l'alcool primaire en position 6 suivie de l'alkylation de l'hétérocycle pyrazole sur les azotes N₁ et N₂.

En présence de NaH, l'alcoolate formé se condenserait sur le carbonyle du groupe Boc d'une molécule voisine et conduirait à la migration N-O du groupe protecteur (schéma 36). Les azotes de l'hétérocycle, à nouveau nucléophiles, réagissent avec le bromoacétate d'éthyle présent dans le milieu, impliquant alors la formation de deux régioisomères **14** et **15**.

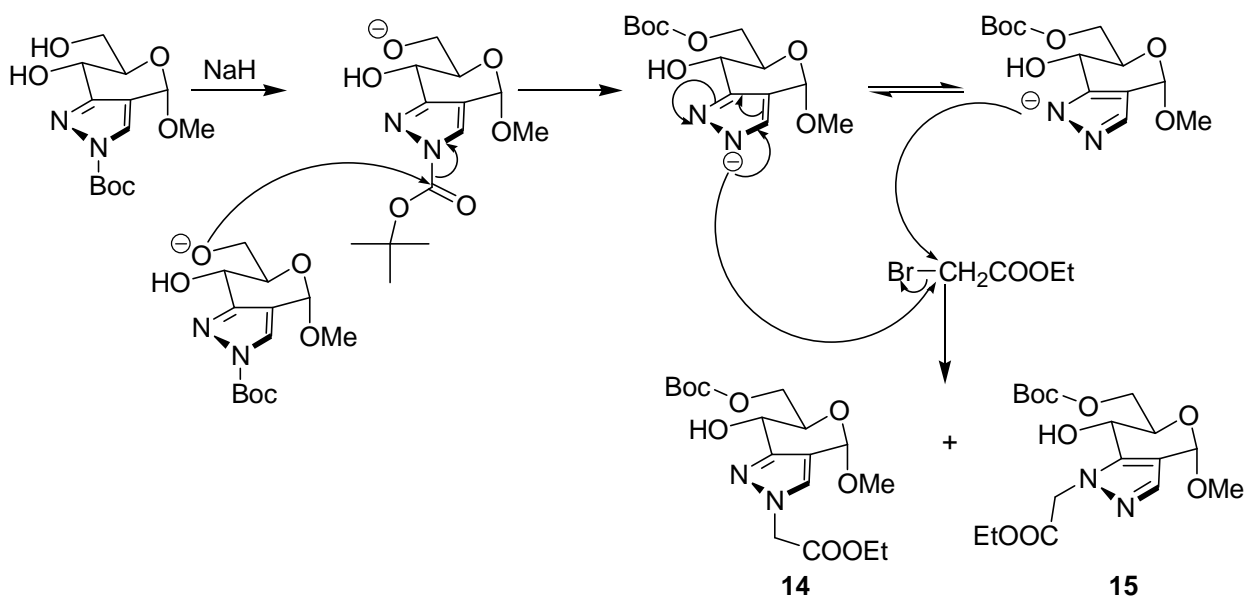


Schéma 36. Mécanisme de formation des composés 14 et 15

On peut noter qu'un tel réarrangement a été rapporté dans la littérature sur un *N*-Boc oxazolidin-2-one à la suite de l'utilisation d'hydrure de potassium.⁸³

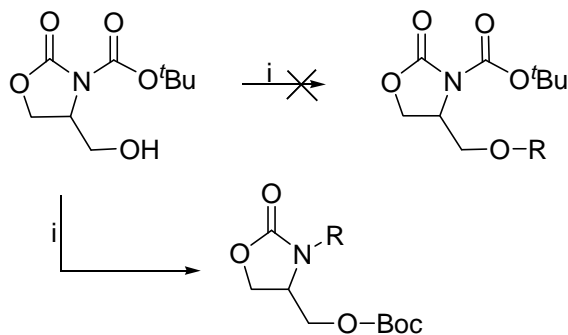


Schéma 37. i) KH/DMF/CH₂Cl₂/RX

La réaction se fait souvent en utilisant des solvants non polaires (benzène, toluène, etc..). Dans ces solvants, le stannylène est sous forme de dimère et l'oxygène monocoordiné à l'étain est plus accessible et également plus nucléophile et sera donc le plus réactif. En général, l'oxygène le plus électronégatif occupe la position apicale alors que le second est en position équatoriale.

Le suivi par CCM est impossible car le stannylène donne par hydrolyse le diol de départ, le mélange réactionnel est donc traité directement par des chlorures d'acides, des anhydrides ou des halogénures d'alkyles (Me, allyl, benzyl) pour obtenir un produit de monosubstitution.

De nombreux auteurs ont utilisé cette méthode pour réaliser une alkylation ou une acylation régiosélective en position 6 d'un diol-4,6 en utilisant différentes conditions opératoires. Il est à noter que ces réactions ont été décrites avec succès sur des 2,3-glycals qui mettent en jeu un alcool primaire et un alcool secondaire allylique, cas très proche du nôtre.^{85,86}

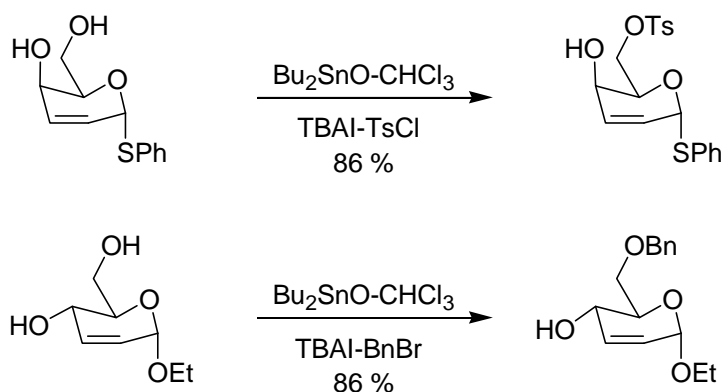


Schéma 38

2) Travaux réalisés sur la plate-forme pyrazolo-pyranoside

Nous avons mis en œuvre cette méthode, le but étant d'une part d'éviter la migration observée précédemment lors de l'alkylation par NaH. D'autre part, cette méthode pouvait permettre comme décrit dans la littérature, une alkylation régiosélective en position 6.

Appliquée au composé **13** en utilisant le bromoacétate d'éthyle, cette méthode devait nous permettre d'obtenir le produit d'alkylation en position 6 de manière sélective. Malheureusement, nous n'avons pas pu déceler la présence du composé recherché, plusieurs taches difficilement séparables en chromatographie sont observées en CCM.

Il est possible d'attribuer l'inefficacité de cette réaction à la présence d'atomes d'azote qui peuvent gêner la formation de l'acétal intermédiaire.

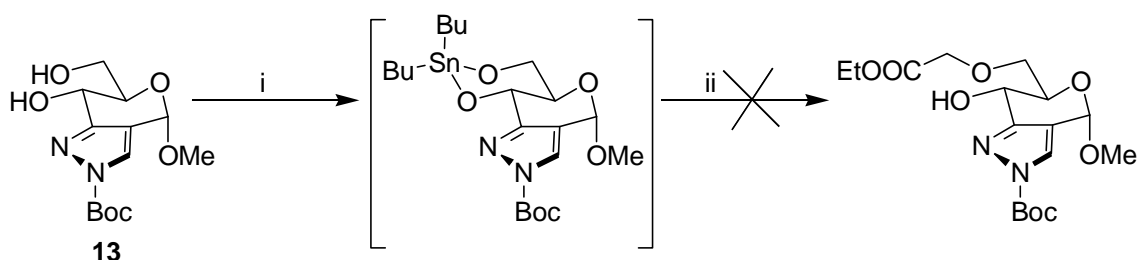


Schéma 39. i) Bu_2SnO /toluène; ii) $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$ /TBAI/toluène

II.2- Fonctionnalisation de la plate-forme pyrazolo-pyranoside : Alkylation du pyrazole et réactivité du pyranose

Nous avons rencontré de nombreuses difficultés dans l'exploration de la réactivité de cette plate-forme lorsqu'un groupe protecteur est présent sur la partie pyrazole : instabilité des groupes protecteurs, difficulté de déprotection du benzylidène et impossibilité d'alkyler la partie pyranose.

Nous avons alors décidé d'introduire directement différents groupes alkyles sur la partie pyrazole, sans avoir recours à une protection intermédiaire. Certains groupes alkyles introduits sont déjà fonctionnalisés et peuvent mimer à eux seuls les chaînes latérales de certains acides aminés, d'autres sont choisis pour les possibilités de fonctionnalisation qu'ils offrent (allyle). L'introduction de diversité moléculaire sur la partie pyrazole a été suivie de l'exploration de la réactivité de la partie pyranose.

II.2.1- Alkylation du pyrazole

a) Généralités

L'alkylation des pyrazoles est une réaction connue depuis longtemps. La littérature montre que l'orientation de la réaction dépend fortement de la méthode employée, des substituants que porte le pyrazole en position 3 ou 5 et de la nature de l'anion conjugué.⁸⁷

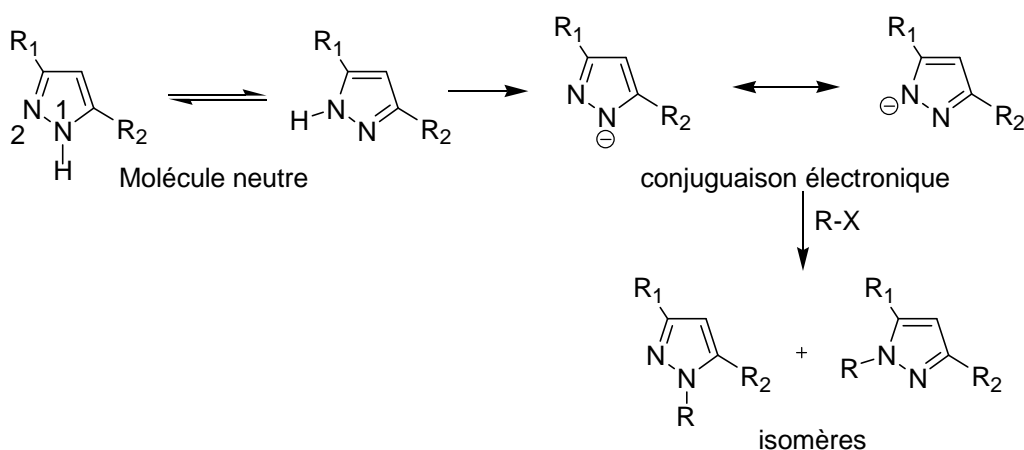


Schéma 40. Alkylation de pyrazoles et obtention de 2 régiomères

Nous avons choisi de présenter ci-dessous de manière non exhaustive quelques travaux concernant l'alkylation des pyrazoles diversement substitués.

L'exemple du 3-méthyl-5-méthoxycarbonyl pyrazole (schéma 41) montre que l'action de l'iodure de méthyle sur la molécule neutre conduit exclusivement à l'isomère du 1,5-diméthyl 3-méthoxycarbonyl pyrazole.⁸⁸ Une liaison hydrogène entre le NH du pyrazole et le groupement ester en position 5 explique la régiosélectivité de la réaction. Ce résultat n'est pas vérifié dans le cas de l'ester éthylique où l'on observe la présence des deux isomères.⁸⁹

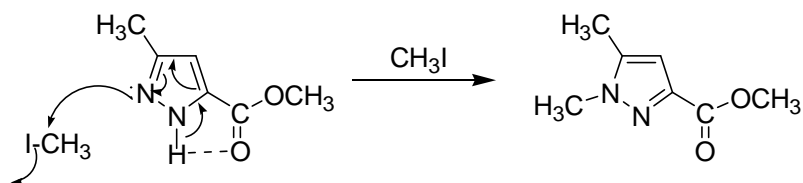


Schéma 41. Alkylation régiosélective d'un pyrazole

La présence de certains groupes encombrants a une influence considérable sur la régiosélectivité.⁹⁰ Lors de l'alkylation d'un pyrazole avec un aldéhyde en position 4 (schéma 42) la proportion du régiomère A augmente considérablement en fonction du substituant le plus encombrant, le rapport A/B passe de 50/50 pour R= Me à 80/20 pour R = *t*Bu. L'utilisation du chlorure de triphénylméthane quant à lui conduit à l'unique formation du composé C.

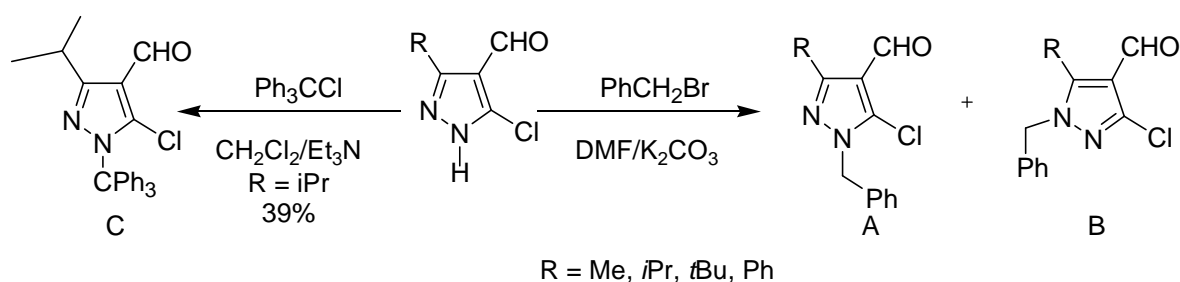


Schéma 42. Alkylation de pyrazoles et obtention de 2 régioisomères

Des travaux récents ont montré le rôle important que jouent très certainement les substituants dans l'orientation de la réaction d'alkylation de certains pyrazoles.⁹¹ Les deux régioisomères A et B se forment (60/40 respectivement) lorsque le substituant en position 3 est un phényle (Y = C). La présence de pyridine (Y = N) permet d'obtenir le seul régioisomère A, ceci s'expliquant par la formation d'un chélate avec le cation Na⁺ et les deux azotes adjacents (pyridine et pyrazole) (schéma 43).

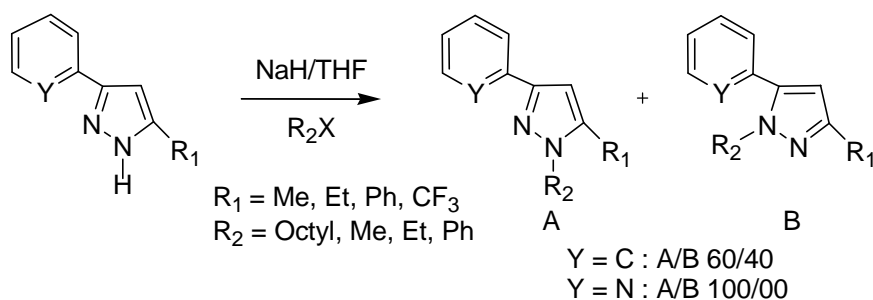


Schéma 43. Alkylation de pyrazoles

b) Travaux réalisés sur la plate-forme pyrazolo-pyranoside

Nous avons exploré la réactivité de la partie pyrazole de la plate-forme vis-à-vis de la réaction d'alkylation permettant ainsi de créer un premier site d'introduction de diversité moléculaire.

Trois méthodes (A, B et C) de *N*-alkylation ont été utilisées pour la fonctionnalisation de l'hétérocycle pyrazole. La méthode A utilise la métallation par l'hydrure de sodium dans le THF. Le carbonate de potassium est utilisé comme base dans le DMF pour la méthode B. Pour la méthode C, les alkylations ont été effectuées en catalyse par transfert de phase dans le toluène avec l'utilisation d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 40%, d'une solution aqueuse d'hydroxyde de tétrabutylammonium (Bu₄NOH) à 40%.

Différents groupes alkyles (MeI, BnBr, BrCH₂COOMe, BrCH₂COOEt et BrCH₂-CH=CH₂) ont été utilisés. Certains sont des mimes de chaînes latérales d'acides aminés. Le groupe méthyl mime la chaîne latérale de l'alanine, benzyl la phenylalanine et les esters méthylique

et éthylique miment l'acide aspartique. Le groupe allyl peut être fonctionnalisé par d'autres réactions sur la double liaison pour obtenir d'autres mimes de chaînes latérales d'acides aminés.

Deux régioisomères (schéma 44) ont été obtenus, conformément aux descriptions de la littérature. Ils sont facilement séparables par chromatographie sur gel de silice, les rendements et la régiosélectivité de chaque méthode sont présentés dans le tableau 1.

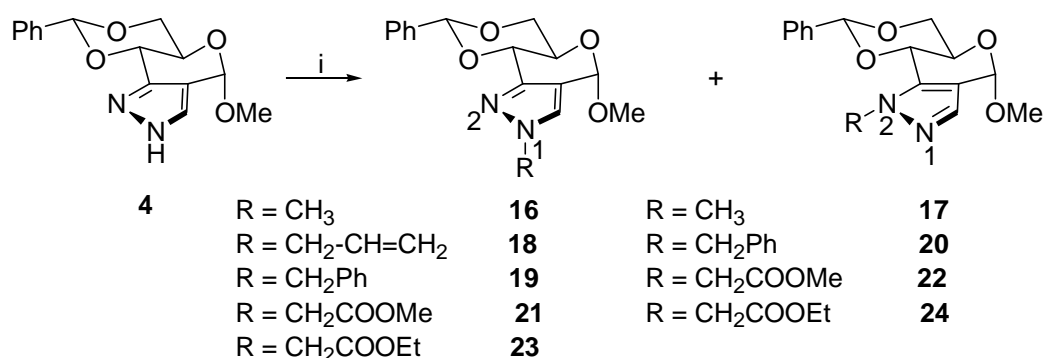


Schéma 44. i) méthode A: RX, NaH, THF; méthode B: RX, K₂CO₃, DMF; méthode C: RX, C₆H₆, NaOH, Bu₄NOH

Dans le cadre de l'évaluation de l'activité biologique des composés finaux, l'obtention de ces deux régioisomères paraissait tout à fait intéressante puisqu'elle permettait d'obtenir deux séries de produits et de déterminer la position la plus favorable pour les substituants (N₁ ou N₂).

Il est possible d'expliquer les régiosélectivités observées entre les méthodes A et B en considérant la nature des solvants utilisés, à savoir le THF, solvant aprotique peu polaire et le DMF solvant aprotique polaire et possédant un pouvoir dissociant supérieur à celui du THF.

Notamment en ce qui concerne les agents alkylants iodure de méthyle et bromure de benzyle, le produit N1-alkylé est majoritaire lors de l'utilisation de la méthode A (THF, NaH), alors que l'emploi de la méthode B (DMF, K₂CO₃) conduit à l'obtention majoritaire du composé N2-alkylé (entrées 1-2 et 7-8)

Entrée	RX	Pdts	Méthodes	Rendements (%)	Régiosélectivité (N1/N2)
1	CH ₃ I	16/17	A	87	71 : 29
2	CH ₃ I	16/17	B	88	26 : 74
3	CH ₃ I	16/17	C	90	32 : 68
4	AllylBr	18	A	80	100 : 0
5	AllylBr	18	B	75	100 : 0
6	AllylBr	18	C	80	100 : 0
7	BnBr	19/20	A	56	100 : 0
8	BnBr	19/20	B	40	39 : 61
9	BnBr	19/20	C	79	56 : 44
10	BrCH ₂ COOMe	21/22	A	70	43 : 57
11	BrCH ₂ COOMe	21/22	B	71	59 : 41
12	BrCH ₂ COOEt	23/24	A	79	44 : 56

Tableau 1. Alkylation de la plate-forme pyrazolo-pyranoside au niveau de l'hétérocycle pyrazole

Le rapport N1/N2 dépend des conditions expérimentales, à l'exception du groupement allyle pour lequel seul le composé **18** est obtenu par les trois méthodes avec de très bons rendements (entrées 4 à 6). Pour le groupe méthyle qui donne les meilleurs rendements, on constate que le régioisomère **16** est largement majoritaire avec la méthode A (entrée 1) et inversement avec les méthodes B et C (entrées 2 et 3). L'alkylation avec le bromure de benzyle en utilisant la méthode A, donne le seul régioisomère **19**. Les rendements moyens obtenus avec les méthodes A et B (entrées 7 et 8) s'expliquent par le fait que nous avons observé la formation d'un aldéhyde provenant d'une réaction d'ouverture du sucre au niveau de la position anomérique. Ce phénomène sera explicité dans la suite de ce mémoire. La fonctionnalisation du pyrazole par des groupements portant des fonctions esters a été réalisée avec de bons rendements avec les méthodes A et B (entrées 10 à 12) et conduit à la formation des deux régioisomères dans des proportions similaires. L'emploi de la méthode C (catalyse par transfert de phase) n'a pas été possible pour l'alkylation avec les bromoacétates d'alkyl, une réaction de saponification parasite ayant été observée.

L'identification des produits *N*-alkylpyrazoles a été réalisée par RMN 1D et 2D (¹H, ¹³C, COSY, HMBC, HMQC). Il est à noter l'existence d'une corrélation à longue distance entre les protons H₈ et le carbone C₃ pour l'isomère **24** d'une part et ces mêmes protons H₈ et le carbone C₇ pour l'isomère **23** d'autre part.

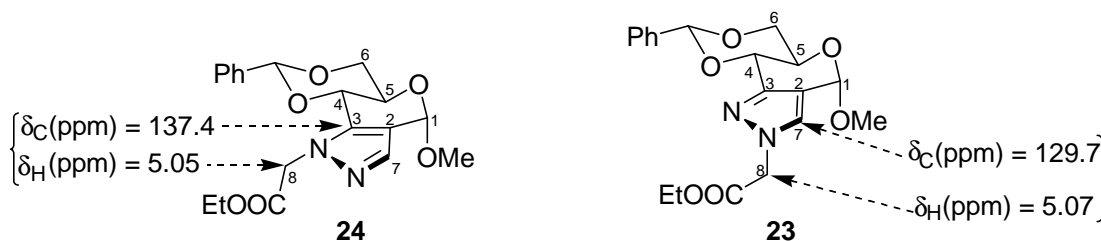


Figure 27. Corrélations HMBC des composés **24** et **23**

On note aussi une différence importante de déplacement chimique du proton H_7 qui passe de 7.49 ppm pour l'isomère **24** à 7.79 pour **23**, ce qui nous a permis d'identifier chaque régioisomère sur la base du spectre RMN 1H .

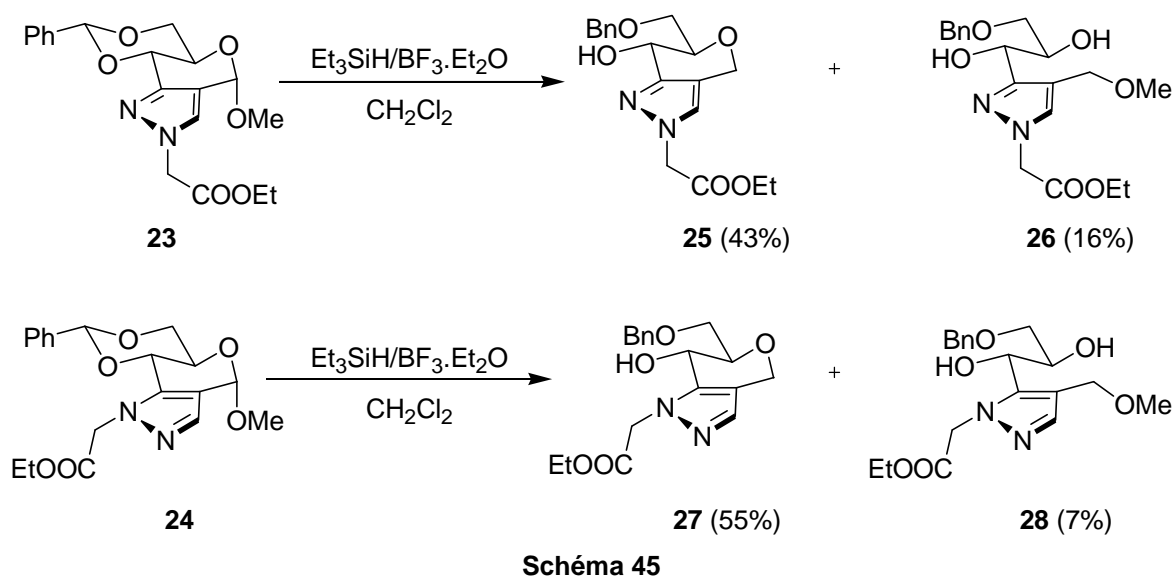
II.2.2- Ouverture du benzylidène

Ayant en main la plate-forme fonctionnalisée au niveau de la partie pyrazole, nous avons envisagé ensuite d'explorer la réactivité de la partie sucre nécessitant au préalable la déprotection du benzylidène. Différents protocoles ont été utilisés pour mener à bien cette déprotection : réduction régiosélective, hydrogénation et hydrolyse acide.

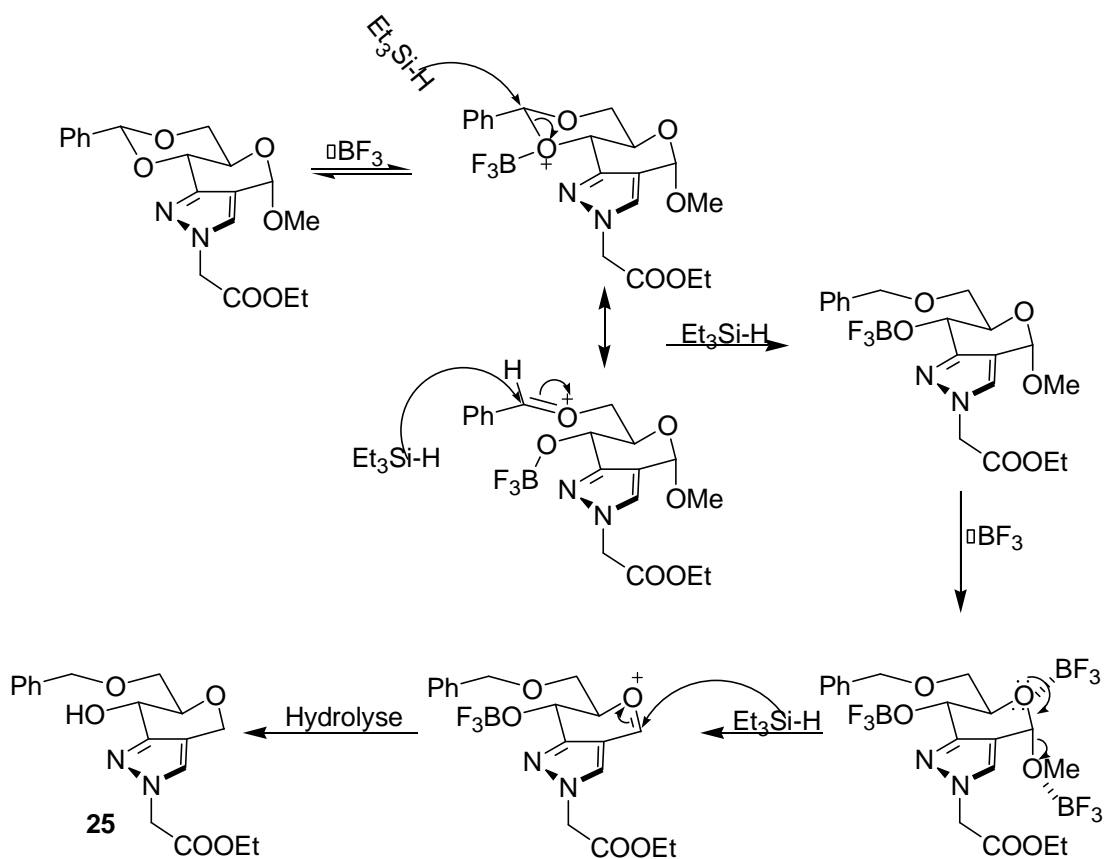
a) Réduction régiosélective du benzylidène

Différents couples hydrure/acide de Lewis ont été utilisés pour réaliser une ouverture régiosélective de l'acétal.

La méthode employant le couple $BF_3 \cdot OEt_2 / Et_3SiH$ ^{77,78} a été utilisée sur les composés régioisomères **23** et **24**. De façon tout à fait inattendue, cette méthode a conduit à l'obtention d'une part d'un produit désoxygéné en position anomérique présentant un benzyle en position 6 (**25** et **27**) et d'autre part un produit d'ouverture du cycle pyranique (**26** et **28**).



L'obtention de ces produits désoxygénés en position 1 (**25 et 27**) révèle la labilité du groupe OMe en position anomérique et s'expliquerait par le mécanisme suivant :



L'obtention des produits d'ouverture (**26 et 28**) met en évidence la tension du système tricyclique. Celui-ci s'ouvre dès que les conditions opératoires le permettent. Un mécanisme

similaire à celui présenté pour l'obtention des composés **25** et **27** peut être proposé pour les composés **26** et **28**, avec dans ce cas l'ouverture du cycle pyranose sous l'action de Et_3SiH .

Une analyse RMN 1D (^{13}C et ^1H) et 2D (COSY, HMQC et HMBC) et notamment une exploitation détaillée des spectres HMBC confirme sans ambiguïté la structure des composés **25** et **26** (schéma 47). Sur les spectres HMBC, il est à noter la présence d'une corrélation entre les protons du CH_2 benzylidène et C_6 et une corrélation entre les protons H_6 , H_6' et CH_2 du groupe benzylique pour les composés **25** et **26** respectivement. Ces corrélations permettent de confirmer que le OBn est porté par le carbone C_6 pour les composés **25** et **26**.

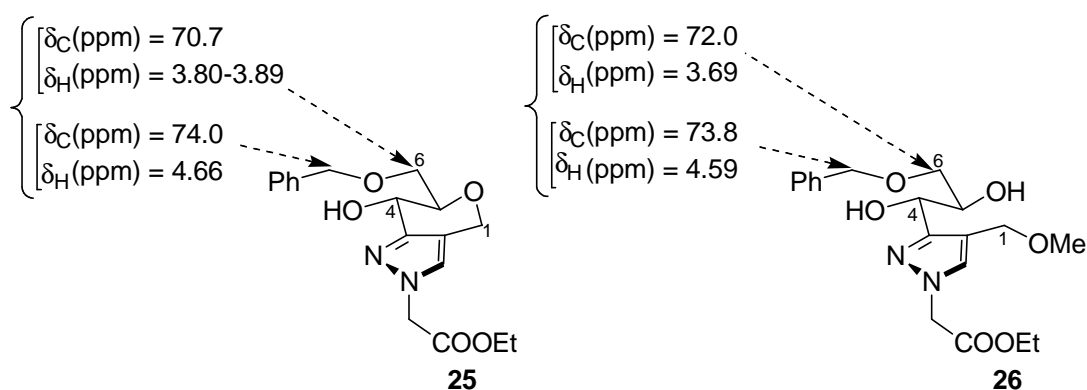


Schéma 47. Corrélations observées sur le spectre HMBC pour les composés **25** et **26**

Nous avons également essayé d'ouvrir régiosélectivement le benzylidène des composés **21** et **23** par le couple $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{HCl}$ dans le THF,^{75,76} mais nous avons observé la formation de nombreux produits que nous n'avons pas pu identifier.

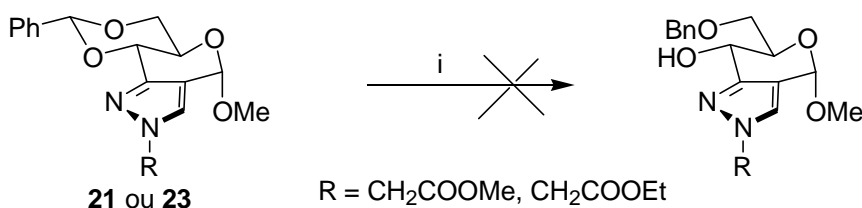


Schéma 48. i) $\text{NaCNBH}_3/\text{HCl}$, THF

b) Hydrogénation

Etant donné les difficultés rencontrées lors de l'ouverture régiosélective du benzylidène, nous avons opté pour l'obtention du diol-4,6.

Une hydrogénation catalytique du composé **23** a été réalisée sous pression d'hydrogène (3 Bars environ) pendant 24 heures. Dans un premier temps, l'utilisation de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ dans l'éthanol ou le méthanol conduit à la formation de plusieurs produits inséparables. En

remplaçant $\text{Pd}(\text{OH})_2$ par du Pd/C (10%) dans le méthanol, le diol-4,6 est obtenu avec un rendement modeste de 34%, d'autres produits difficilement purifiables étant observés sur CCM. D'autre part, il est à noter le manque de reproductibilité de cette réaction.

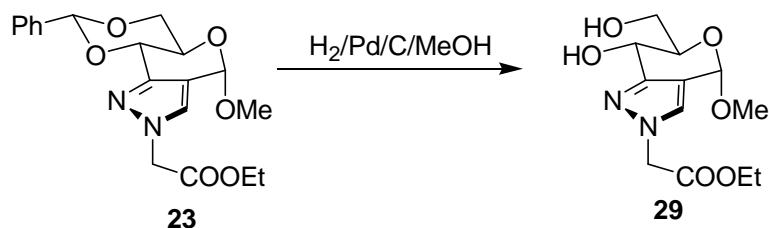


Schéma 49

Il est à noter que l'hydrogénation de la plate-forme lorsqu'un groupe protecteur Boc était présent sur l'azote du pyrazole (composé **8**) a conduit au diol-4,6 correspondant avec un très bon rendement (schéma 34). On peut alors supposer que le groupe Boc électroattracteur par effet mésomère influence considérablement la réactivité de la plate-forme.

c) Méthanolyse du benzylidène

L'ouverture du benzylidène étant facilement réalisable par méthanolyse, nous avons opté pour cette méthode. Différents résultats assez inattendus ont été observés.

1) *Utilisation d'APTS (10%) dans l'éthanol*

Nous avons dans un premier temps réalisé la réaction de méthanolyse sur le composé **23**. La réaction a été menée avec 10% en mole d'APTS dans l'éthanol. Deux produits ont été obtenus : **30**, obtenu avec un rendement de 13%, présente un motif 4,6-benzylidène inchangé mais le groupe méthoxy en position anomérique est remplacé par un groupe éthyloxy. Le diol-4,6 **31** est quant à lui, obtenu avec un rendement satisfaisant de 53%. Le spectre RMN ^1H (figure ci-dessous) du composé **31** montre sans ambiguïté la présence d'un groupe éthyloxy.

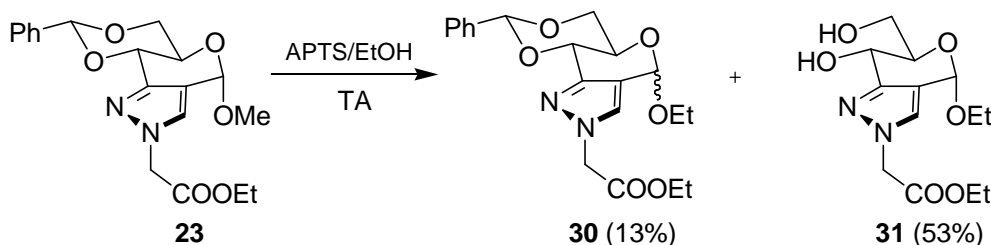


Schéma 50

Ces premiers résultats semblent montrer qu'une alcolyse de l'acétal anomérique avec une incorporation d'éthanol conduit au composé **30**. Placé à nouveau dans les conditions de méthanolyse, le composé **30** réagit avec l'APTS pour donner le diol **31**.

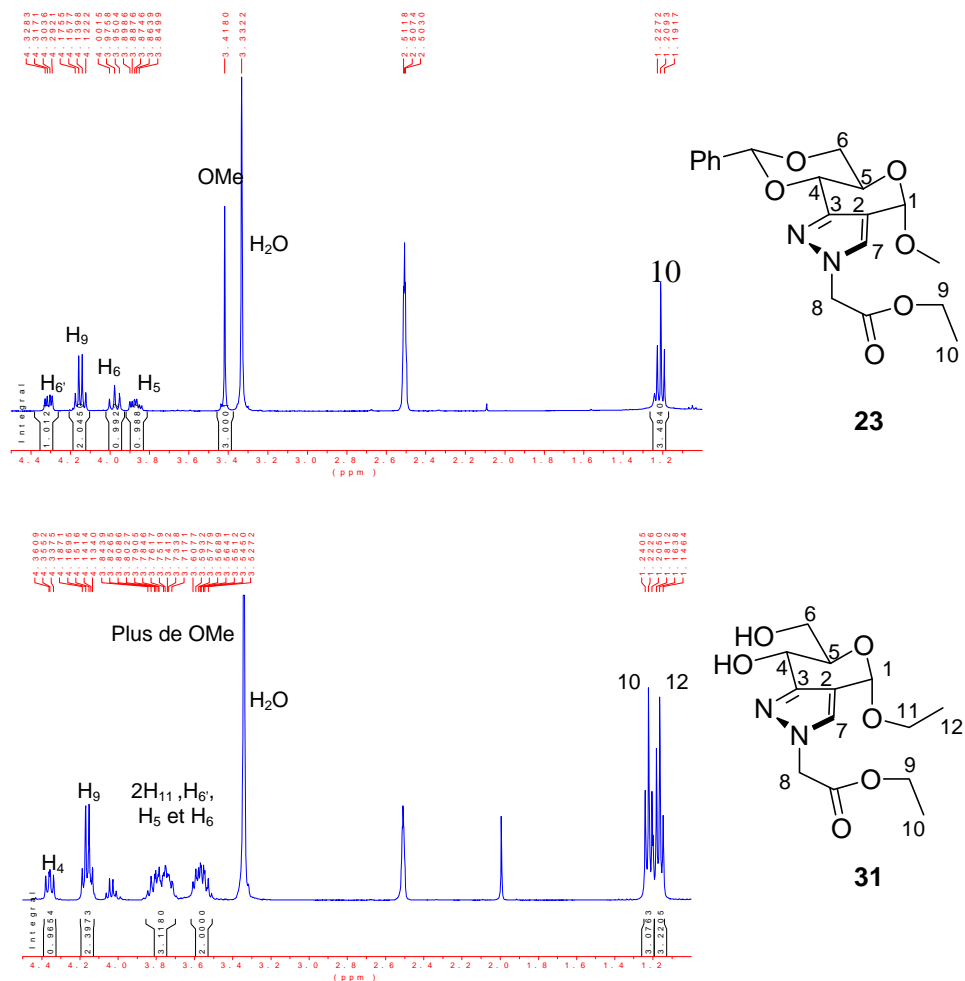


Figure 28. Spectres RMN¹H dans le DMSO des composés **23** et **31**

2) Utilisation d'APTS (10%) dans le MeOH

Nous avons remplacé l'éthanol par du méthanol et nous avons observé la formation du diol-4,6 **29** (30%) et la formation du produit **32** avec un rendement de 60% où le motif benzylidène reste inchangé et comporte les mêmes fonctions que le produit de départ.

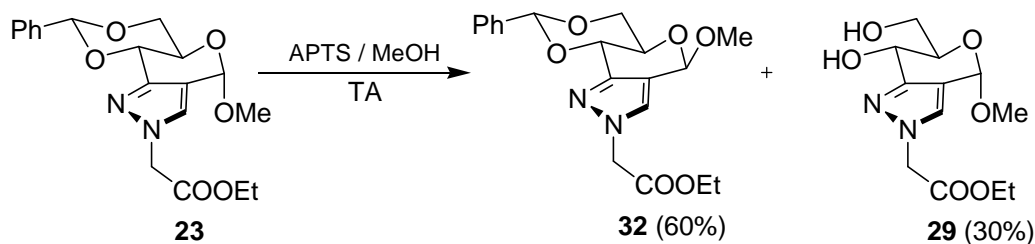


Schéma 51

La comparaison des spectres RMN ^{13}C et ^1H des composés **23** et **32** ainsi que leurs constantes physiques sont données dans le tableau 2.

Produit	RMN ^1H (ppm)	RMN ^{13}C (ppm)	Pouvoir rotatoire	Pf (°C)
32	H ₅ 3.80, H ₆ 4.00, H ₆ 4.30, H _{benz} 5.89	C ₁ 95.1, C ₂ 115.2, C ₃ 145.7, C ₄ 73.8, C ₆ 68.3	+11.2	121
23	H ₅ 4.05, H ₆ 3.60, H ₆ 4.20, H _{benz} 5.60	C ₁ 98.5, C ₂ 119.0, C ₃ 147.5, C ₄ 78.5, C ₆ 72.3	-13.8	60

Tableau 2. Comparaison des données des produits **23** et **32**

On note une différence entre les déplacements chimiques des protons (H₅, H₆, H_{6'}, H_{benz}) et des carbones (C₁, C₂, C₃, C₄, C₆) des composés **23** et **32**. Le déplacement chimique de C₁ qui passe de 95.1 ppm pour **23** à 98.5 ppm pour **32** et les pouvoirs rotatoires qui sont de + 11.2 pour **23** et de -13.8 pour **32**, nous fait penser que le composé **32** est l'anomère β de **23**. Le composé **32** soumis à nouveau à une hydrolyse acide en présence d'APTS dans le méthanol donne le 4,6-diol **29** avec un rendement de 60%.

3) Réaction de méthanolyse suivie en RMN

Afin de mieux comprendre la réactivité du système et le comportement de la position anomérique, nous avons suivi une réaction de méthanolyse du composé **22** par RMN ^1H (figure 29).

Le composé **22** a été solubilisé dans du MeOH-d₄ au temps T₀ correspondant à l'enregistrement du premier spectre. 10 mol% d'APTS sont alors ajoutées dans le tube RMN et un spectre du proton est enregistré toutes les 2 à 3 minutes pendant une vingtaine de minutes.

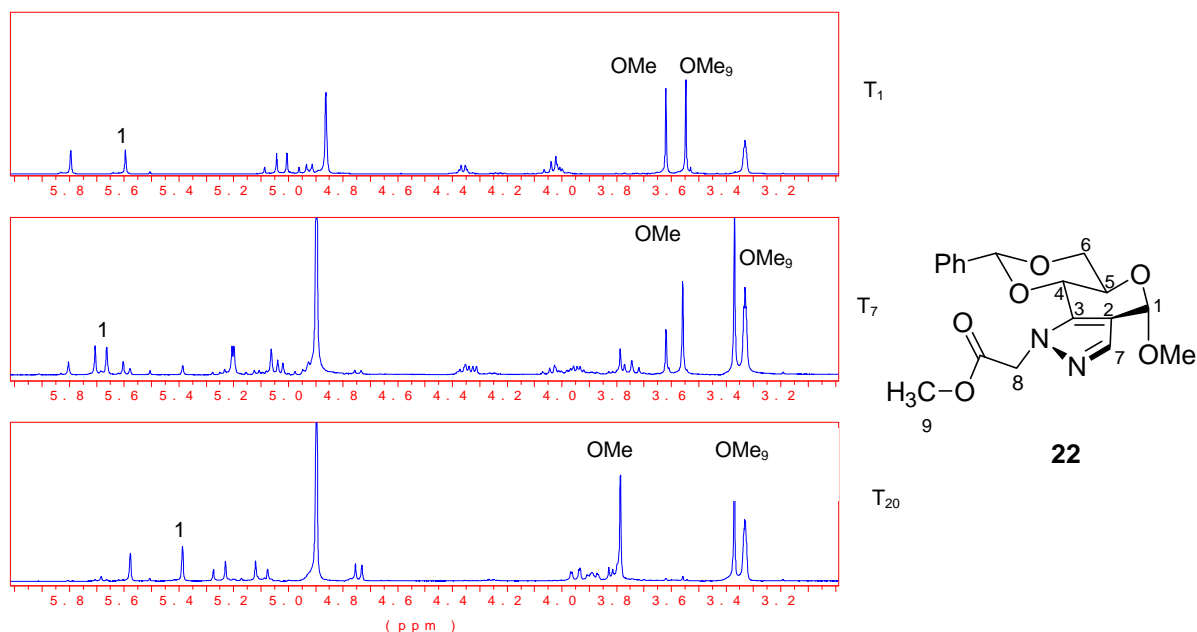


Figure 29. Méthanolyse du composé **22** suivie par RMN ^1H

Cette expérience nous a permis de voir clairement en 20 minutes l'apparition d'un nouveau produit dont le benzylidène est inchangé et qui n'est pas donc le diol. Ce produit présente des déplacements chimiques différents pour les signaux du proton H_1 , des trois protons du groupe OMe_9 et des trois protons du groupe OMe . Ces expériences de RMN couplées aux résultats du tableau 2 (page précédente) montrent clairement un phénomène d'épimérisation du centre anomérique dès les premières minutes de la réaction.

4) Optimisation des conditions opératoires

Etant donné les observations faites précédemment sur le comportement de la plate-forme en milieu acide, nous avons cherché à optimiser les conditions qui nous permettraient d'obtenir les diols-4,6 avec de bons rendements.

Un suivi CCM approfondi de ces réactions de méthanolyse montre clairement dès les premières minutes, plusieurs espèces en solution : une tache qui semble correspondre à l'anomère β observé en RMN, le diol-4,6, un produit correspondant au sucre ouvert (aldéhyde) et le produit de départ.

Avec 10 mol% d'APTS la réaction n'étant jamais totale, nous avons décidé d'utiliser 20 mol% d'APTS et d'augmenter le temps de réaction afin de permettre aux réactions de méthanolyse des deux acétals et de glycosylation (refermeture du sucre) d'avoir lieu.

Par ailleurs, nous avons utilisé différents solvants. L'utilisation de méthanol conduit après 15 heures de réaction à température ambiante au diol-4,6 de façon majoritaire. L'utilisation de THF conduit à l'ouverture du sucre et à la formation d'une fonction aldéhyde, le benzyldène acétal étant inchangé.

L'ensemble des observations faites en RMN et CCM nous a permis de dégager des conditions opératoires adéquates à la formation des diols-4,6. Par ailleurs, la réaction d'ouverture du sucre en position anomérique a été exploitée dans la préparation de pyrazoles fonctionnalisés (paragraphe suivant).

5) Conclusion

Ces différentes expériences suggèrent que la méthanolyse de la fonction acétal se produit en premier lieu sur le centre anomérique puis sur le centre benzylique. Lorsque le benzyldène acétal est méthanolysé, la réaction de glycosylation peut à nouveau avoir lieu dans le méthanol permettant l'accès aux diols-4,6 recherchés. Cette réaction inattendue du centre anomère vis-à-vis de l'hydrolyse acide peut être expliquée par les tensions impliquées par le système tricyclique et également par le fait que les composés sont désoxy en position 2 ce qui fragilise la liaison glycosidique.

d) Obtention des diols-4,6

Après avoir élucidé les différents phénomènes mis en jeu lors de la méthanolyse du benzyldène, nous avons réussi à mettre au point des conditions opératoires adéquates à l'obtention des diols-4,6.

Les produits d'alkylation régioisomères soumis à une méthanolyse en présence de 20 mol% d'APTS ont conduit aux diols-4,6 avec de bons rendements.

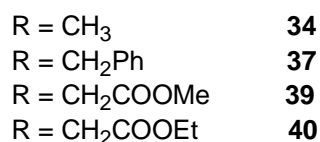
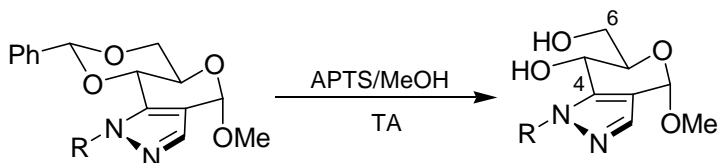
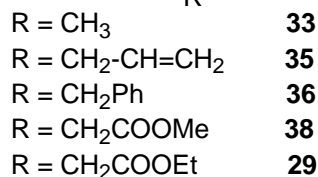
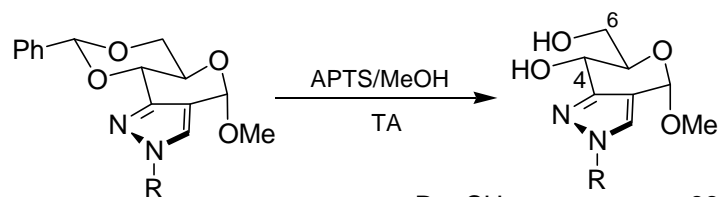


Schéma 52

Entrée	Substrat	R	Diol-4,6	Rendement (%)
1	16	Me	33	76
2	18	Allyl	35	75
3	19	Bn	36	72
4	21	CH ₂ COOMe	38	70
5	23	CH ₂ COOEt	29	71
6	17	Me	34	78
7	20	Bn	37	73
8	22	CH ₂ COOMe	39	79
9	24	CH ₂ COOEt	40	75

Tableau 3. Formation des diols-4,6

Il est à noter l'instabilité de ces produits déprotégés dans certains solvants comme le dichlorométhane ou l'acétate d'éthyle. En effet, dans ces solvants, nous avons remarqué la présence d'un produit UV visible en CCM que nous avons pu identifier comme étant le diol-4,6 ayant subi une hydrolyse acide au niveau de l'acétal anomérique. Ce produit d'ouverture a été également observé après conservation des diols-4,6 pendant quelques jours, même lors d'un stockage au réfrigérateur.

L'ensemble de ces difficultés nous ont conduit à ne pas envisager davantage de fonctionnalisation de la plate-forme pyrazolo-pyranoside.

II.3- Obtention des pyrazoles chiraux hautement fonctionnalisés

Lors de la méthanolyse du benzylidène de la plate-forme pyrazolo-pyranoside, l'ouverture du cycle pyranique observé a conduit à la formation de pyrazoles fonctionnalisés en position 1 par une fonction aldéhyde. Il nous a semblé intéressant d'exploiter et mettre au point cette réaction comme une voie d'accès originale à des pyrazoles chiraux hautement fonctionnalisés.

L'intérêt que nous avons porté à ce type de composés réside d'une part dans le fait que les voies sont limitées et nécessitent parfois des conditions extrêmes, et d'autre part les pyrazoles polyfonctionnalisés possèdent des propriétés biologiques et thérapeutiques intéressantes. Après quelques brèves généralités sur la synthèse des pyrazoles et leurs propriétés biologiques, nous développerons la méthode qui nous a permis d'accéder à une collection de pyrazoles chiraux hautement fonctionnalisés.

II.3.1- Quelques généralités sur les pyrazoles

La méthode la plus employée pour synthétiser des pyrazoles est la condensation de dérivés de l'hydrazine avec des composés β -dicarbonylés.⁹²⁻⁹⁴ L'utilisation de composés carbonyle α,β -insaturés avec des dérivés de l'hydrazine permet de générer un composé intermédiaire de type pyrazoline qui après une réaction d'élimination conduit à un pyrazole polysubstitué.⁹⁵

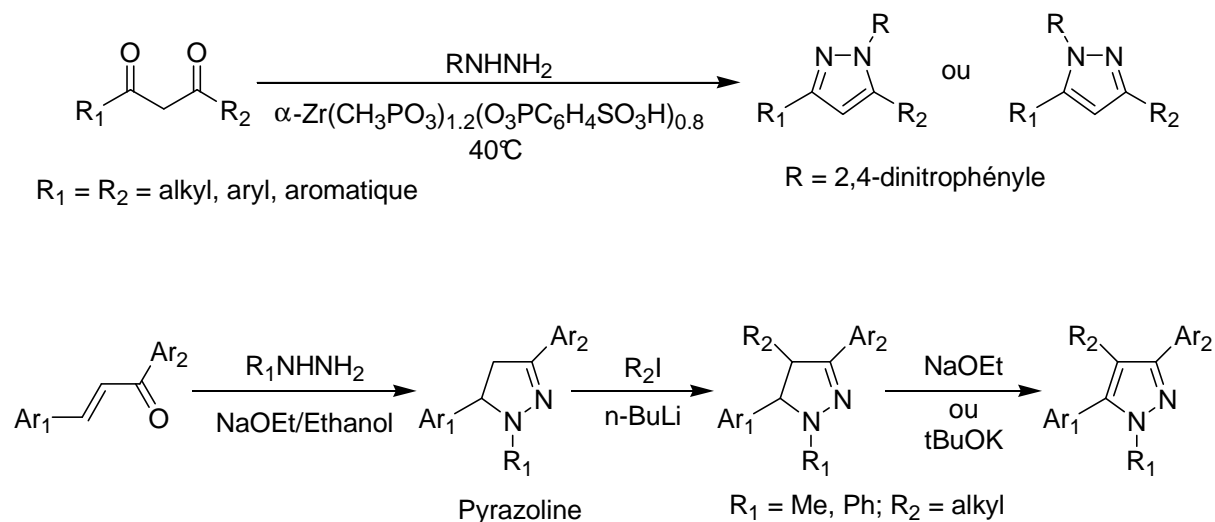


Schéma 53. Préparation de pyrazoles substitués par condensation avec des dérivés de l'hydrazine

Certains auteurs réalisent aussi la synthèse de pyrazoles 1,2,3,4-tétra-substitués par la réaction Baylis-Hillman.^{96,97}

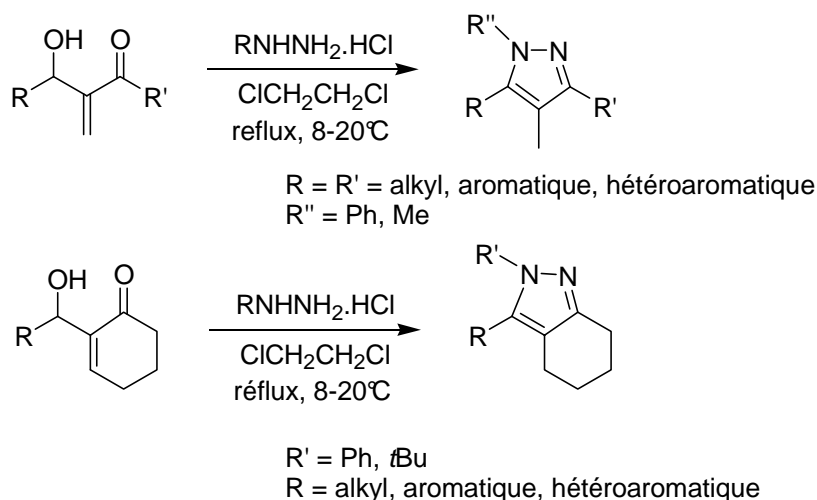


Schéma 54. Préparation de pyrazoles substitués par réaction de Baylis-Hillman

Cependant, ces méthodes souffrent de certaines limitations dues aux conditions réactionnelles souvent difficiles et à la préparation des intermédiaires nécessitant des synthèses multi-étapes. C'est pourquoi, le développement de voies d'accès originales fait toujours l'objet de recherches.

Les dérivés de pyrazoles présentent un large champ de propriétés biologiques : anti-hyperglycémique, analgésique, anti-inflammatoires, anti-pyrétique.^{98,99,100,101} En particulier, les arylpyrazoles sont décrits pour leur activité inhibitrice de la transcriptase inverse du virus HIV.¹⁰² A titre d'exemple, on peut citer la synthèse et évaluation de l'activité biologique d'analogues du Celecoxib (anti-inflammatoire)^{103,104} d' analogues du PNU-32945, inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase du VIH-1.¹⁰⁵

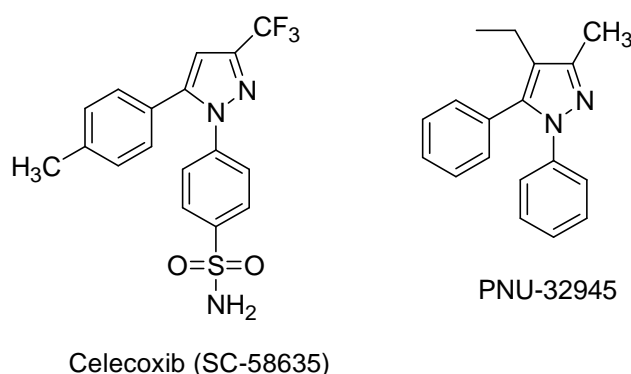


Figure 30. Pyrazoles substitués à activité thérapeutique

II.3.2- Accès aux pyrazoles chiraux hautement fonctionnalisés

Lors de la déprotection de benzylidène en milieu acide, nous avons observé précédemment que la plate-forme pyrazolo-pyranoside soumise aux conditions de méthanolyse dans le THF

provoque l'hydrolyse de l'acétal anomérique, l'ouverture du cycle pyranose et la formation d'un aldéhyde.

Les produits d'alkylation régioisomères soumis à une hydrolyse acide en présence de 20 mol% d'APTS dans le THF permet l'accès aux pyrazoles-aldéhydes (schéma 55) avec de bons rendements.

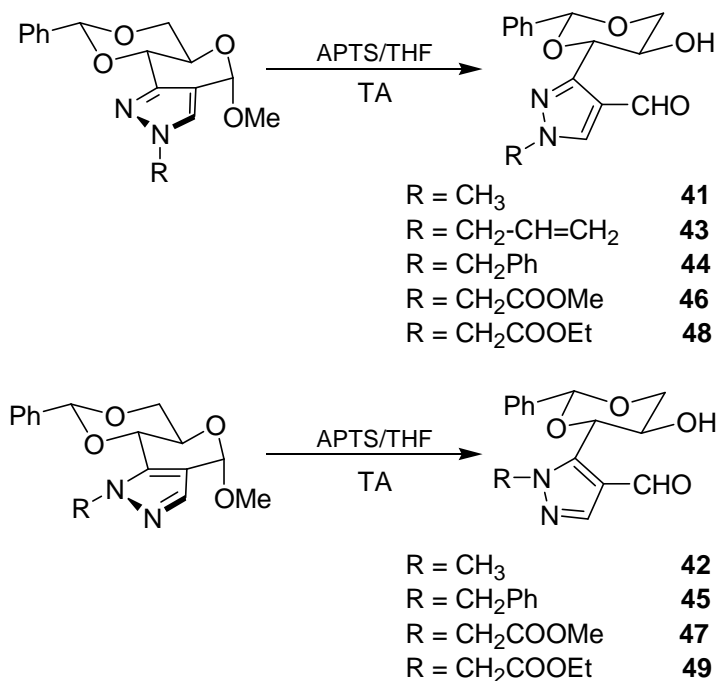


Schéma 55

Entrée	Substrat	R	Produit	Rendement (%)
1	16	Me	41	78
2	18	Allyl	43	66
3	19	Bn	44	68
4	21	CH ₂ COOMe	46	70
5	23	CH ₂ COOEt	48	88
6	17	Me	42	63
7	20	Bn	45	63
8	22	CH ₂ COOMe	47	71
9	24	CH ₂ COOEt	49	75

Tableau 4. Ouverture de la position anomérique et formation des pyrazoles-aldéhydes

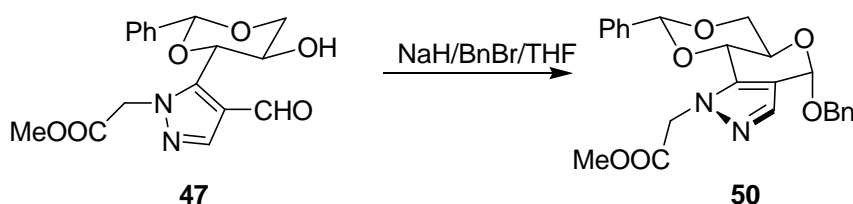
L'exploitation de la réactivité inattendue de la fonction acétal anomérique a conduit à une collection de pyrazoles chiraux et hautement fonctionnalisés.¹⁰⁶

II.3.3- Réactivité des pyrazoles : Protection de l'alcool

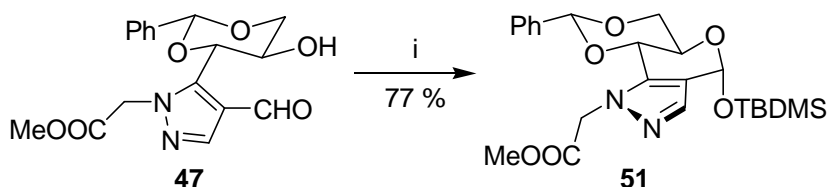
Disposant d'une voie d'accès originale à des pyrazoles chiraux fonctionnalisés, nous avons souhaité examiner les potentialités de fonctionnalisation de ces nouveaux composés.

Différentes réactions de protection de la fonction alcool libre ont été réalisées sur le composé **47**.

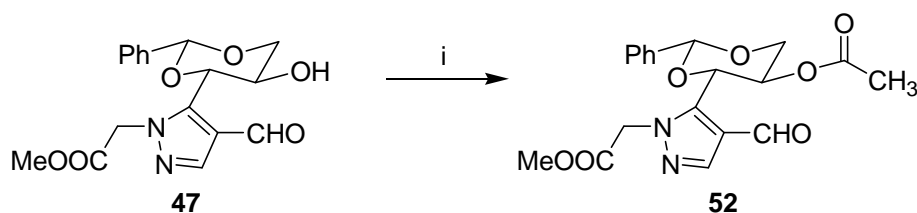
Nous avons opté dans un premier temps pour une méthode d'alkylation classique de l'alcool par un groupe benzyle. Le produit **50** obtenu résulte d'une condensation de l'alcoolate formé in situ sur le carbonyle de l'aldéhyde conduisant à la cyclisation du sucre et l'introduction du groupe benzyl en position anomérique.



Les conditions réactionnelles requises pour la mise en place d'un éther silylé nous semblaient plus appropriées pour cette protection. Mais nous avons observé là encore la fermeture du sucre avec un rendement de 77% et l'introduction du groupement OSi(CH₃)₂tBu en position anomérique.



Seule une réaction d'acétylation avec le chlorure d'acétyle a permis la protection de l'hydroxyle libre sans provoquer la cyclisation du pyrazole en pyrazolo-pyranoside. L'ester correspondant a été obtenu avec un bon rendement de 72%.



Bien qu'il soit tout à fait préliminaire, ce résultat permet d'envisager la fonctionnalisation des pyrazoles aldéhydes, notamment en exploitant la réactivité de la fonction aldéhyde et de la partie diol qui peut être obtenue par ouverture du benzylidène.

II.4- Conclusion

L'exploration de la réactivité de la plate-forme pyrazolo-pyranoside a été réalisée par alkylation du motif pyrazole selon trois méthodes. Les produits d'alkylations ont été obtenus avec de bons rendements.

Les différentes méthodes de déprotection du benzylidène ont permis de révéler des tensions induites par le système tricyclique. Néanmoins, en adaptant les conditions réactionnelles, les diols-4,6 ont pu être obtenus mais présentent des problèmes de stabilité qui rendent leur utilisation difficile. Par ailleurs, la réactivité inattendue du centre anomérique a été exploitée et a permis de développer un accès original à des pyrazoles chiraux hautement fonctionnalisés, ce type de composés pouvant présenter un intérêt thérapeutique marqué.

III- Fonctionnalisation de la plate-forme amino-pyrimidino-pyranoside

La plate-forme amino-pyrimidino-pyranoside préalablement préparée présente des possibilités de fonctionnalisation au niveau de la partie pyrimidine par la présence de l'amine exocyclique et au niveau de la partie sucre après déprotection du benzylidène. Nous avons dans un premier temps exploré la fonctionnalisation de la partie pyranose par ouverture préalable du benzylidène. Dans un deuxième temps, la réactivité de l'amine exocyclique de l'hétérocycle amino-pyrimidine a été étudiée.

III.1- Fonctionnalisation de la partie pyranose

A l'image des travaux précédents sur la plate-forme pyrazolo-pyranoside, nous avons exploré différents protocoles pour déprotéger le benzylidène afin d'étudier ensuite la fonctionnalisation des produits déprotégés par alkylation de la partie pyranose.

III.1.1- Ouverture régiosélective du benzylidène

Dans un premier temps, nous avons tenté d'ouvrir cet acétal benzylidène selon différentes méthodes de réduction régiosélective.

L'utilisation de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF} / \text{Yb}(\text{OCF}_3\text{S})_3$ et de $\text{NaBH}_3\text{CN} / \text{Et}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ n'ont aucune influence sur le benzylidène. Néanmoins, une réaction de réduction de l'hétérocycle pyrimidine a été observée conduisant au produit **53** pouvant donner lieu à un équilibre tautomère.

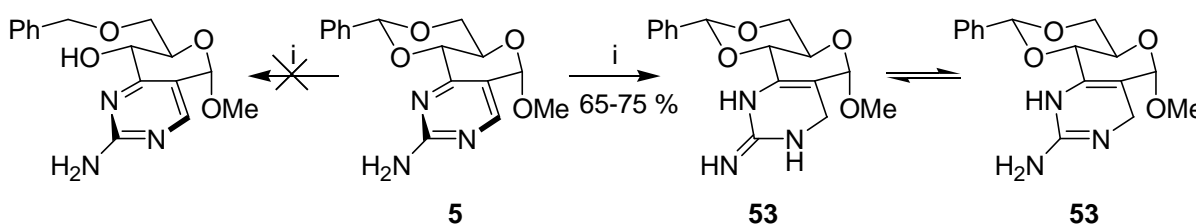


Schéma 59. i) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF} / \text{Yb}(\text{OCF}_3\text{S})_3$, CH_2Cl_2 ou $\text{NaBH}_3\text{CN} / \text{Et}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$, THF

Cette réactivité inattendue nous a permis d'isoler le composé **53** avec un bon rendement de 75%. La structure de ce composé a été confirmée par spectrométrie de masse et par RMN ^1H et HMQC démontrant la présence d'un CH_2 (vers 4 ppm) en position 7 et l'absence de signal du proton H_7 vers 7.5 ppm.

L'utilisation du couple $\text{Et}_3\text{SiH} / \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ne permet pas l'ouverture de l'acétal mais conduit à la formation de nombreux produits non caractérisés.

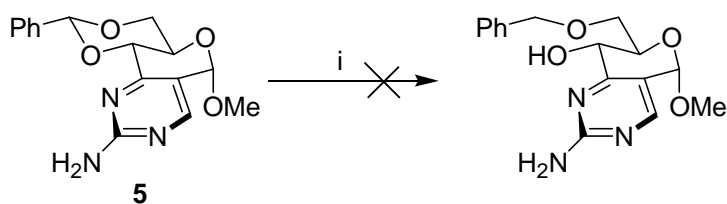


Schéma 60. i) $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 à 0°C

III.1.2- Hydrogénation catalytique

Etant donné les résultats obtenus lors de l'ouverture régiosélective du benzylidène de cette plate-forme, nous avons opté pour une hydrogénation catalytique.

Le produit **5** n'est pas sensible à l'hydrogénation catalytique car après 24 heures en présence de Pd/C dans du méthanol sous pression de 3 Bars environ d'hydrogène, le produit de départ demeure inchangé.

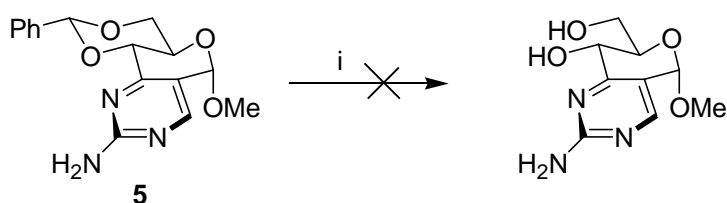


Schéma 61. i) $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}/\text{MeOH}$

III.1.3- Méthanolyse du benzylidène

Une réaction de méthanolyse avec une quantité catalytique d'APTS dans le méthanol à reflux pendant 12 heures d'agitation a permis d'isoler le diol-4,6 avec un bon rendement de 77%.

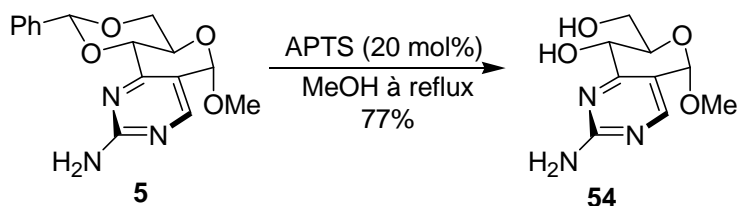


Schéma 62

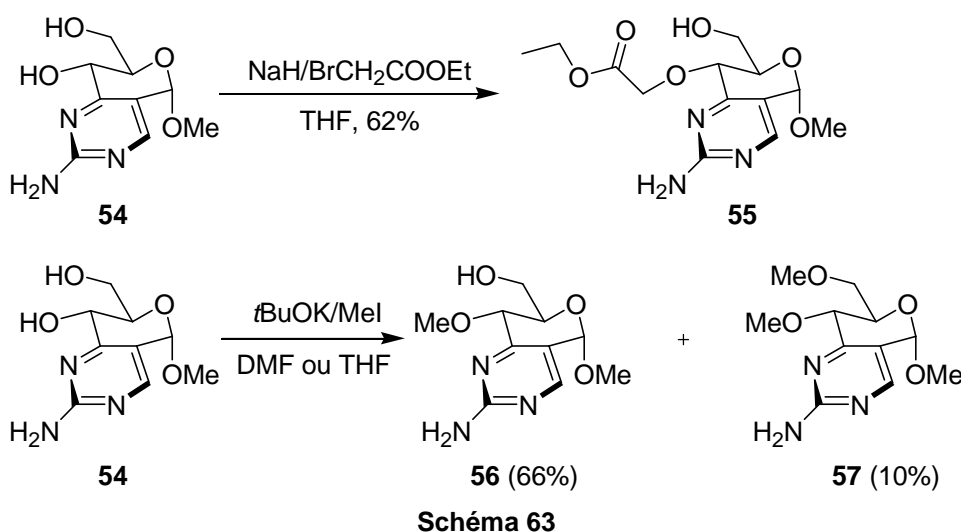
III.1.4- Fonctionnalisation de la partie pyranose par alkylation du diol-4,6

Après l'ouverture du benzylidène de la plate-forme amino-pyrimidino-pyranoside sous la forme de diol-4,6, nous avons souhaité fonctionnaliser la partie pyranose de la molécule par

alkylation d'une part de l'alcool secondaire en position 4 et d'autre part de l'alcool primaire en position 6.

a) Réactions d'alkylation sur l'alcool secondaire en position 4

L'alkylation du diol-4,6 **54** a été réalisée par métallation en présence de NaH ou de *t*BuOK par l'iodure de méthyle ou le bromoacétate d'éthyle et a permis d'alkyler majoritairement l'alcool secondaire (en position 4). Le choix du bromoacétate d'éthyle en tant qu'agent alkylant a été motivé par la double réactivité de ce réactif : la partie bromoalcane pour l'ancrage sur le sucre et la partie ester permettant des fonctionnalisations ultérieures.



L'utilisation de bromoacétate d'éthyle comme agent alkylant conduit au composé **55** avec un rendement de 62%. Avec l'iodure de méthyle, on assiste à la formation du produit dialkylé de façon majoritaire (56%) avec NaH. En utilisant le *t*BuOK en tant que base, le composé monoalkylé en position 4 **56** est isolé avec un rendement de 66%, la présence de 10% de produit dialkylé étant observée. L'alkylation régiosélective en position 4 s'explique par la nature allylique de cet hydroxyle.

b) Réactions d'alkylation sur l'alcool primaire en position 6

La fonction hydroxyle en position 4 étant protégée par un groupement méthyle, il était envisageable d'alkyler la position 6 à partir du composé **56**. Nous avons fonctionnalisé le composé **56** par alkylation avec le bromoacétate d'éthyle dans les mêmes conditions d'alkylation que précédemment. Le produit souhaité est isolé avec un rendement moyen de 48%. La totalité du produit de départ n'a pas pu être consommée, même en augmentant la proportion de base.

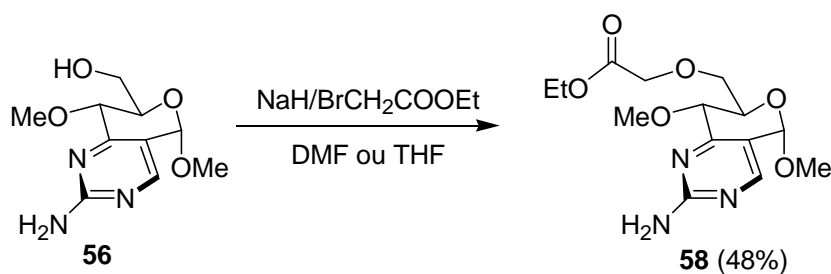


Schéma 64

c) Alkylation par formation de stannylène acétal

La formation d'un intermédiaire de type stannylène acétal n'a pas été concluante dans le cas de la plate-forme pyrazolo-pyranoside. Il nous semblait intéressant d'explorer cette méthode sur la plate-forme présentant l'hétérocycle pyrimidine.

L'alkylation par l'intermédiaire d'un stannylène avec le bromoacétate d'éthyle conduit à la formation de plusieurs produits difficilement séparables par chromatographie démontrant un manque de sélectivité de cette méthode sur le diol-4,6. Il est possible d'attribuer ce problème de réactivité par la présence de l'amine exocyclique.

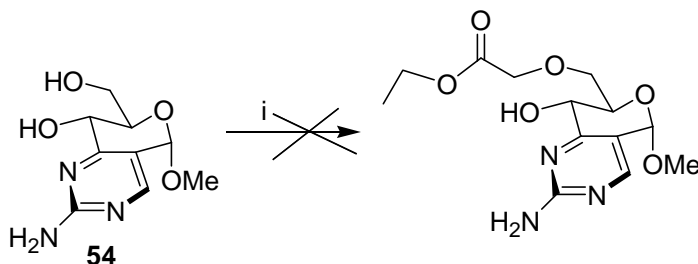


Schéma 65. 1) Bu₂SnO, toluène, 110°C, 2) BrCH₂COOEt, CsF, DMF, 80°C

III.2- Fonctionnalisation de la partie amino-pyrimidine

Ayant montré la possibilité de fonctionnaliser la partie sucre de la plate-forme, nous avons focalisé notre attention sur la fonctionnalisation de la partie hétérocyclique azotée, notamment en exploitant la réactivité de l'amine exocyclique appartenant à la famille des amidines hétérocycliques. Une première partie bibliographique sera consacrée à la réactivité de ce type d'amine tout à fait particulière et sera suivie des travaux que nous avons réalisés pour développer la réactivité de notre système.

III.2.1- Bibliographie

Les 2-aminopyrimidines font partie de la famille des amidines hétérocycliques comme les 2-aminobenzimidazole ou 2-aminopyridine et peuvent exister sous deux formes tautomères, la forme A étant largement majoritaire.



A : forme amino

B : forme imino

Schéma 66. Formes tautomériques des 2-aminopyrimidines

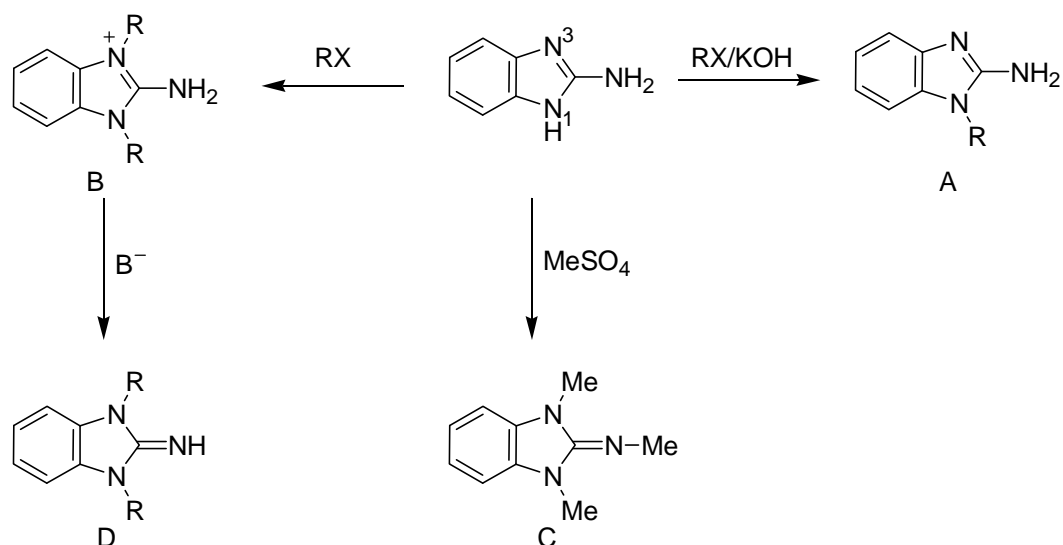
Ce type de composé se comporte comme un nucléophile ambident avec deux différents centres de réactivité : l'azote sp^2 endocyclique et l'amine primaire exocyclique.

La réactivité des amidines hétérocycliques peut être expliquée en terme de dureté et mollesse selon la théorie HSAB.¹⁰⁷ L'azote endocyclique présente une réactivité de centre nucléophile mou favorisant donc sa réaction avec des électrophiles mous de type halogénures d'alkyles. Quant à l'azote exocyclique, il présente une réactivité de centre dur lui donnant la possibilité de réagir avec des centres électrophiles durs tels que les chlorures d'acides et les aldéhydes.

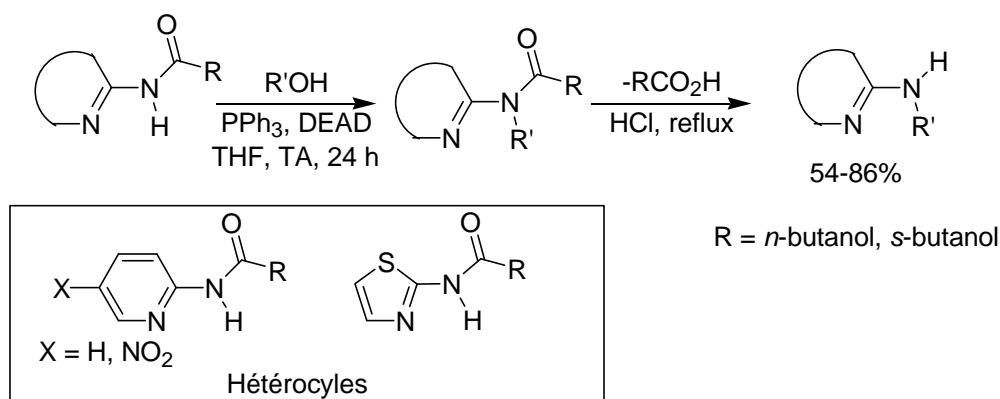
L'alkylation de cette famille chimique a lieu préférentiellement sur l'azote endocyclique qui est le plus basique. Cette basicité plus importante de l'azote endocyclique a été étudiée par protonation d'aminopyrimidines et confirmé par des calculs moléculaires ab initio.¹⁰⁸

Dans certains cas, un mélange de régioisomères endo et exoalkylés est obtenu et la composition de ce mélange dépend de la basicité de l'hétérocycle, du solvant et de la nature de l'électrophile.

A titre d'exemple, en matière d'alkylation d'amidines hétérocycliques, on peut citer la revue de Rastogi et Sharma sur les 2-aminobenzimidazoles.¹⁰⁹ Ces auteurs ont décrit la réactivité des 2-aminobenzimidazoles par des réactions d'alkylation ou arylation avec des halogénures d'alkyle ou d'aryle. L'alkylation ou l'arylation des 2-aminobenzimidazoles conduit aux trois composés **A**, **B** et **C** (schéma 68). Le composé **A** est obtenu par une alkylation en milieu basique en présence d'hydroxyde de potassium qui déprotone l'azote N1. En milieu neutre dans un solvant aprotique, on obtient le composé **B** alkylé sur les deux azotes endocycliques (N1 et N3), une méthylation de l'azote exocyclique et des azotes endocycliques est observée en présence de diméthylsulfate.


Schéma 67. Alkylation/arylation des 2-aminobenzimidazoles

Bourguignon *et al.* ont développé une méthode élégante d'alkylation régiosélective d'azote exocyclique de différentes amidines hétérocycliques en utilisant la réaction de Mitsunobu.¹¹⁰ La préparation de dérivés *N*-acylés sur l'azote exocyclique permet de donner au NH d'amidine restant l'acidité nécessaire à la mise en œuvre d'une réaction de Mitsunobu. Ces auteurs ont ainsi pu préparer une petite collection d'amidines *N*-alkylées de manière régiospécifique sur l'azote exocyclique, le *n*-butanol et le *s*-butanol étant choisis comme partenaire alcools.


Schéma 68. Alkylation de 2-aminopyridines et de 2-aminothiazoles

Bourguignon *et al.* ont montré que l'amination réductrice est une bonne stratégie pour l'ancrage d'un groupement alkyle sur l'azote exocyclique. La réaction de l'imine hétéroaromatique (ou l'hydroxyaminal correspondant) avec différentes cétones énolisables en

présence de triméthylsilyl-triflate conduit à l'alkylation de l'hétérocycle selon une voie originale et régiosélective.^{111,112}

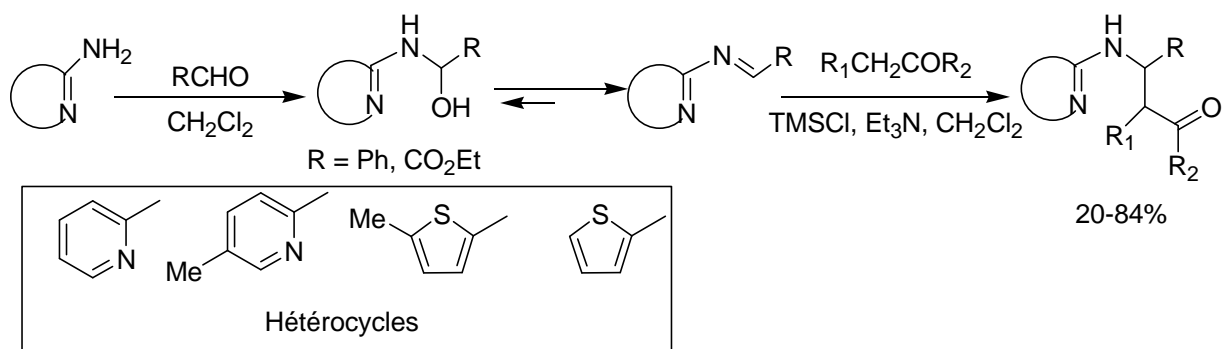


Schéma 69. Amination réductrice de l'amine exocyclique de différentes amidines hétérocycliques

L'acylation de l'azote exocyclique des amidines hétérocycliques est facilement réalisable. D'après les travaux de El-Masry *et al.*,¹¹³ il semble facile de réaliser l'acylation d'une 2-aminopyrimidine par le chlorure de chloroacétyle par simple chauffage à reflux dans le benzène. Ces résultats nous semblent tout à fait intéressants puisqu'ils montrent la possibilité d'installer un bras fonctionnalisé.

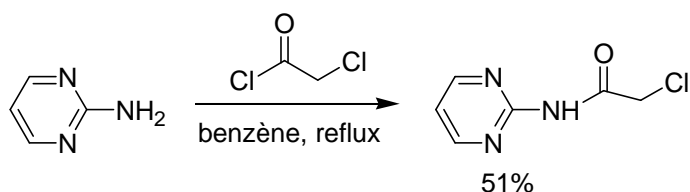


Schéma 70. Acétylation de l'amine exocyclique d'une 2-aminopyrimidine

L'acylation de l'amine exocyclique d'une 4-aminopyrimidine a été également décrite dans la littérature avec de bon rendement en utilisant le chlorure de chloroacétyle.¹¹⁴

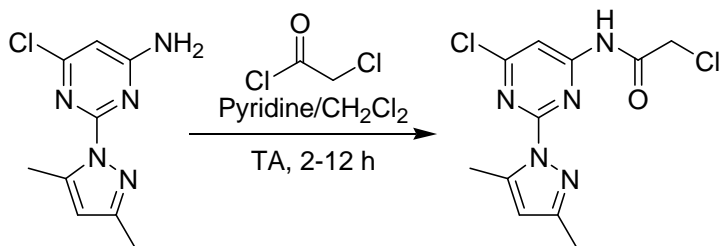


Schéma 71. Acétylation d'une 4-aminopyrimidine

III.2.2- Travaux réalisés sur la plate-forme amino-pyrimidino-pyranoside

Etant donné les possibilités de substitution d'amidine hétérocyclique décrites dans la littérature, nous avons exploré la possibilité de substituer l'amine exocyclique de la plate-forme amino-pyrimidino-pyranoside par des réactions d'amination réductrice et d'acylation.

a) Amination réductrice

Nous avons tenté de réaliser une réaction d'amination réductrice sur le composé **5** en utilisant le benzaldéhyde, le but étant dans un premier temps de mettre au point la réaction afin de pouvoir l'utiliser avec un aldéhyde fonctionnalisé comme le glyoxylate d'éthyle.

Cependant, malgré la mise en œuvre de différentes conditions opératoires (schéma 72) aucune transformation du produit de départ **5** n'est observée et aucun nouveau produit n'est formé.

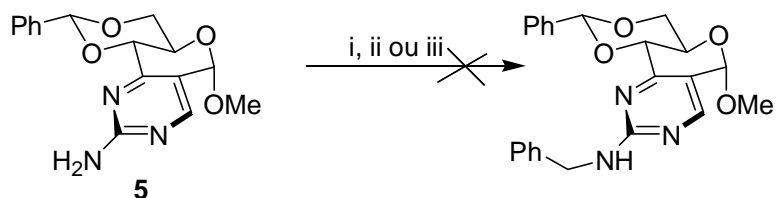


Schéma 72. i) PhCHO, NaBH₄, CH₂Cl₂ ii) PhCHO, Ti(OPr₃)Cl, NaBH₄, CH₂Cl₂ iii) PhCHO, Ti(OPr₃)Cl, CH₂Cl₂, MeOH, Tamis moléculaire

b) Réaction d'acétylation

L'acétylation du composé **5** a permis d'accéder au composé **59** avec un rendement de 61% alors que l'utilisation d'un chlorure d'acide fonctionnalisé, comme le chlorure de chloroacétyle s'est révélée inefficace. Il est possible de proposer la formation de produit cyclique intermédiaire non stable, résultant de la double réactivité du chlorure de chloroacétyle.

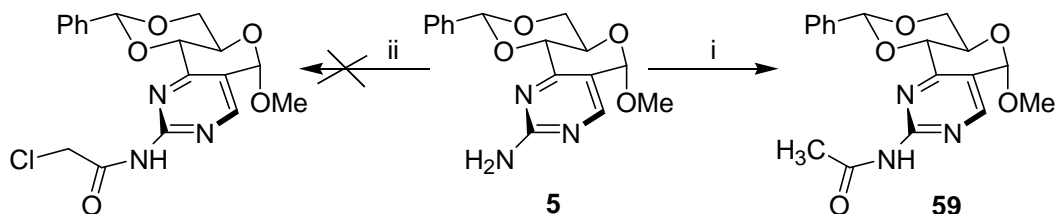


Schéma 73. i) CH₃COCl, pyridine, ii) ClCH₂COCl, pyridine ou toluène

A nouveau dans le but d'introduire un bras fonctionnalisé sur la partie pyrimidine, nous avons tenté de condenser le chlorure d'acide de la *N*-Fmoc glycine (commerciale) sur le composé

déjà fonctionnalisé par un groupe ester. Cette réaction nous aurait permis d'accéder à un composé substitué par des chaînes portant des fonctions chimiques adéquates à la formation de peptidomimétiques. Cependant un nombre considérable de produits détectés en CCM ont été formés et n'ont pas pu être caractérisés.

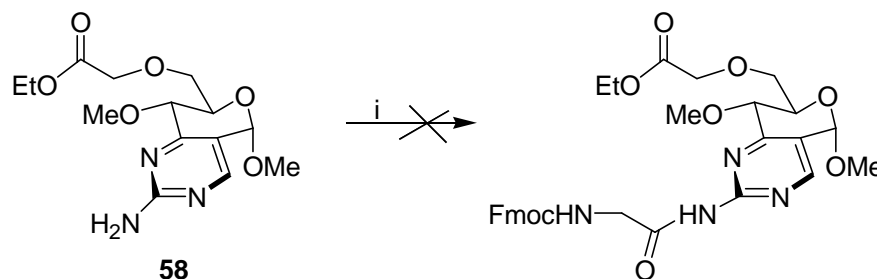


Schéma 74. i) Fmoc-gly-Cl, pyridine

III.3- Conclusion

La réactivité de la partie pyranose de la plate-forme amino-pyrimidino-pyranoside a été bien étudiée et maîtrisée. L'hydrolyse acide du benzyldène nous a permis d'exploiter la possibilité de fonctionnalisation de la partie pyranose par l'introduction de chaînes fonctionnalisées sur les alcools secondaires en position 4 et primaire en 6.

Par contre la fonctionnalisation de la partie amidine de l'hétérocycle pyrimidine demeure inachevée un problème. En s'inspirant de la littérature, tous les essais réalisés pour la fonctionnalisation de cette partie pyrimidine se sont révélés inefficaces.

La mise en oeuvre de la réaction de Mitsunobu décrite précédemment pourrait permettre une fonctionnalisation de cet hétérocycle.

IV- Fonctionnalisation de la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside

La fonctionnalisation de cette dernière plate-forme a été explorée en étudiant dans un premier temps la réactivité de la partie hétérocycle par des réactions de couplages pallado-catalysées de type Suzuki et Stille. Ceci a permis un ancrage rapide et efficace de différents résidus carbonés, dont certains sont porteurs de fonctions susceptibles de mimer les chaînes latérales d'acides aminés. La fonctionnalisation de la partie pyranose a ensuite été étudiée par ouverture du benzylidène suivie de l'alkylation régiosélective de l'alcool en position 4 ou 6, permettant d'introduire un nouveau point de diversité moléculaire indispensable à la recherche de molécules bioactives.

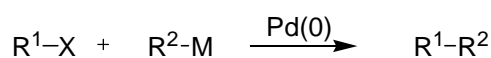
IV.1- Couplages palladiés réalisés sur la partie SMe-pyrimidine

Depuis une dizaine d'années, les couplages palladiés s'avèrent des outils extrêmement exploités dans la recherche de molécules d'intérêts biologiques.

Ces réactions sont efficaces, faciles à mettre en œuvre, permettent l'accès à un nombre considérables de produits et sont donc créatrices de diversité moléculaire.

IV.1.1- Rappels généraux

Ces réactions sont catalysées par des complexes de Pd(0) et permettent la formation de liaisons C-C à partir d'un dérivé halogéné et d'un dérivé organométallique.



$R^1 = \text{aryl, benzyl, vinyl, allyl, alcynyl, hétéroaryl}$
$X = \text{Br, I, Cl, OCOCH}_3, \text{OTf, SR}$
$R^2 = \text{aryle, benzyl, vinyl, allyl, alcynyl, hétéroaryl}$
$M = \text{Mg, Zn, B, Sn, Cu}$

Schéma 75

Le palladium au degré d'oxydation zéro est électroniquement riche, nucléophile et possède de plus des sites de coordination vacants ce qui lui permet de réagir facilement avec des électrophiles de types R-X selon le mécanisme décrit ci-dessous (schéma 76).

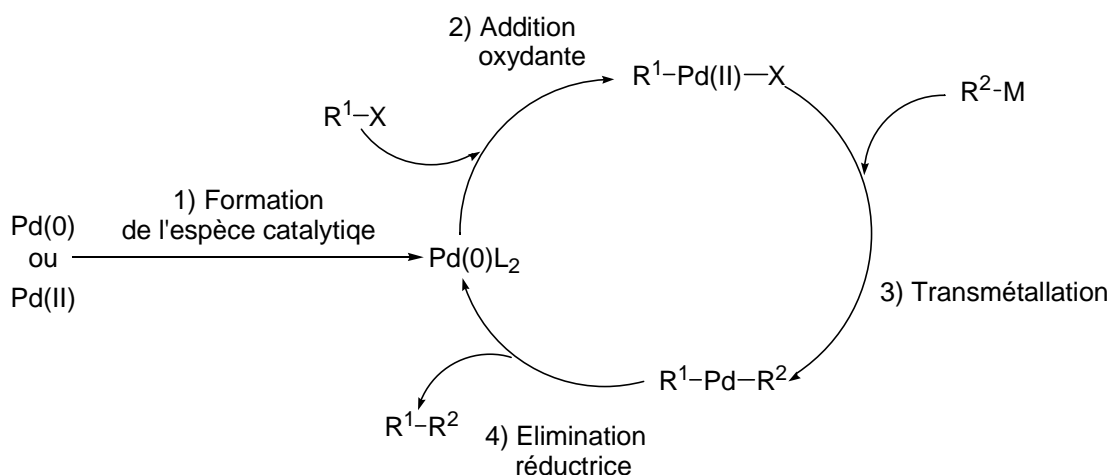


Schéma 76. Mécanisme général des réactions de couplage pallado-catalysées

Le mécanisme des réactions de couplage catalysées par des complexes de Pd(0) est composé de quatre étapes qui sont : la formation de l'espèce catalytique, l'addition oxydante, la transmétallation et enfin l'élimination réductrice.

IV.1.2- Utilisation de thioéthers et thioesters dans les réactions de couplage pallado-catalysées

La littérature récente rapporte de nombreux travaux réalisés en utilisant des réactions de couplage de type Suzuki ou Stille sur des fonctions thioéthers.

Liebeskind *et al.* ont été les premiers à rapporter l'utilisation de fonctions thioéther ou thioester dans les réactions de couplage pallado-catalysées. Ces auteurs ont tout d'abord développé la préparation de cétones au départ de thioesters portant un halogène en position δ du soufre¹¹⁵ ce qui permet la formation d'un intermédiaire sulfonium cyclique (schéma 77). Ce sulfonium rend alors possible l'étape de transmétallation entre l'acide boronique et le thiolate métallique intermédiaire, alors que cette transmétallation est difficile vue la stabilité de la liaison entre le soufre et le métal.

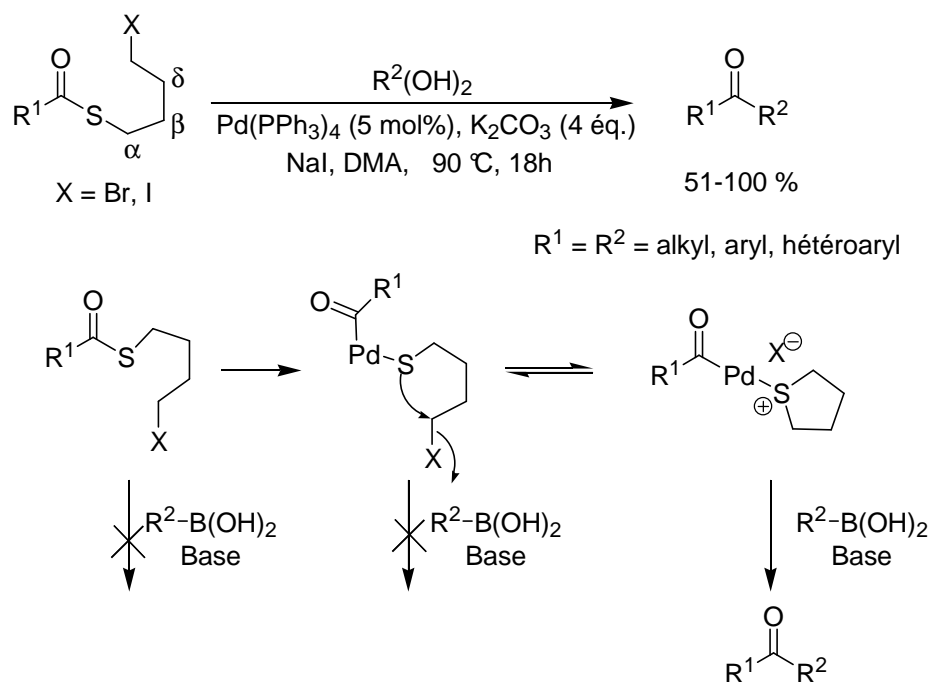


Schéma 77. Couplage de Suzuki sur un thioesters par l'intermédiaire d'un sulfonium cyclique

Ces auteurs ont ensuite développé une méthode de préparation de cétones dans des conditions douces, non basiques, nécessitant l'utilisation de Cu(I) sous forme de thiophène carboxylate de cuivre (CuTC). Le rôle du CuTC est de fragiliser la liaison soufre-métal et de favoriser, là encore l'étape de transmétallation.¹¹⁶

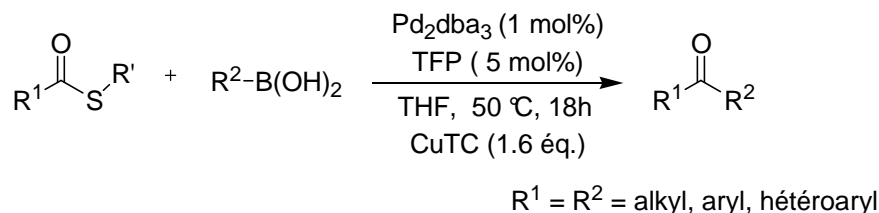
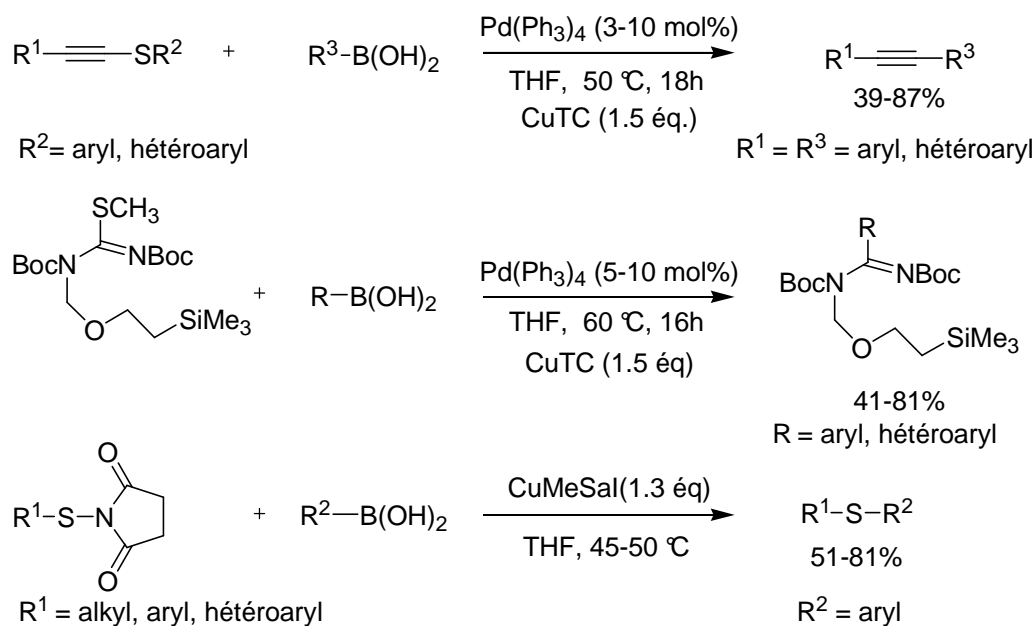


Schéma 78. Couplage de Suzuki sur un thioester

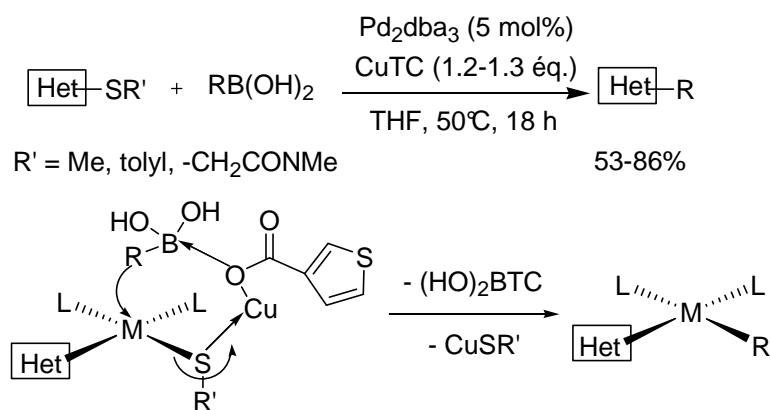
Cette méthode efficace et originale a été mise à profit pour la préparation d'alcynes diversément substitués, d'aryl et hétéroaryl-amidines et de thioéthers (schéma 79).¹¹⁷⁻¹¹⁹



Sch\u00e9ma 79. Couplage Suzuki pour la pr\u00e9paration d'alcynes diversement substitu\u00e9s, d'aryl et h\u00e9teroaryl-amidines et de thio\u00e9thers

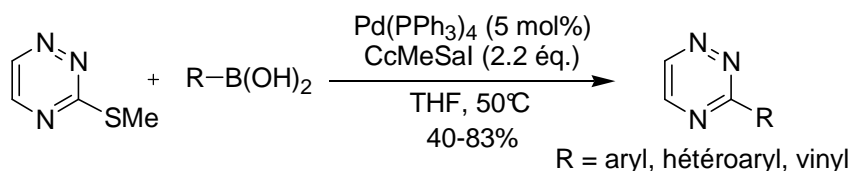
Il est \u00e0 noter pour l'ensemble de ces couplages l'absence de base et la n\u00e9cessit\u00e9 d'utiliser un carboxylate de Cu(I), un sel de Cu(I) sans fonction carboxylate \u00e9tant inefficace.

Liebeskind *et al.* ont \u00e9galement d\u00e9velopp\u00e9 un nouveau protocole de couplage de thio\u00e9thers h\u00e9teroaromatiques avec des acides boroniques dans des conditions non basiques et faisant intervenir, l\u00e0 encore, un carboxylate de cuivre. Etant donn\u00e9 l'inefficacit\u00e9 des sels de cuivre (I) ne pr\u00e9sentant pas de fonction carboxylate (CuI, CuCl, CuBr), ces auteurs ont alors mis en \u00e9vidence le double r\u00f4le du CuTC d'une part dans la transm\u00e9tallation du bore vers le palladium en polarisant la liaison Pd-S par la coordination du cuivre sur le soufre. D'autre part, CuTC permet l'activation de l'acide boronique par coordination de la fonction carboxylate \u00e0 l'atome de bore.¹²⁰



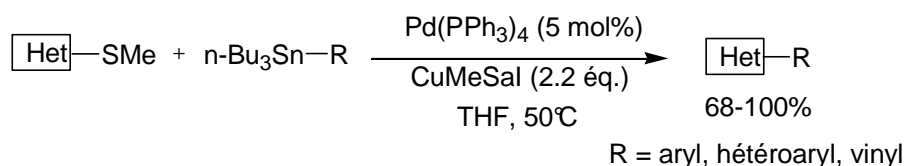
Sch\u00e9ma 80. R\u00f4le du CuTC dans la r\u00e9action de couplage de Suzuki

Guillaumet *et al.* ont utilisé cette méthodologie et ont décrit également la fonctionnalisation de 1,2,4-triazines par réaction pallado-catalysée de type Suzuki en présence d'un carboxylate de cuivre, le 3-méthyl salicylate de cuivre. Cette approche a permis l'accès à une collection de triazines diversement substituées.¹²¹



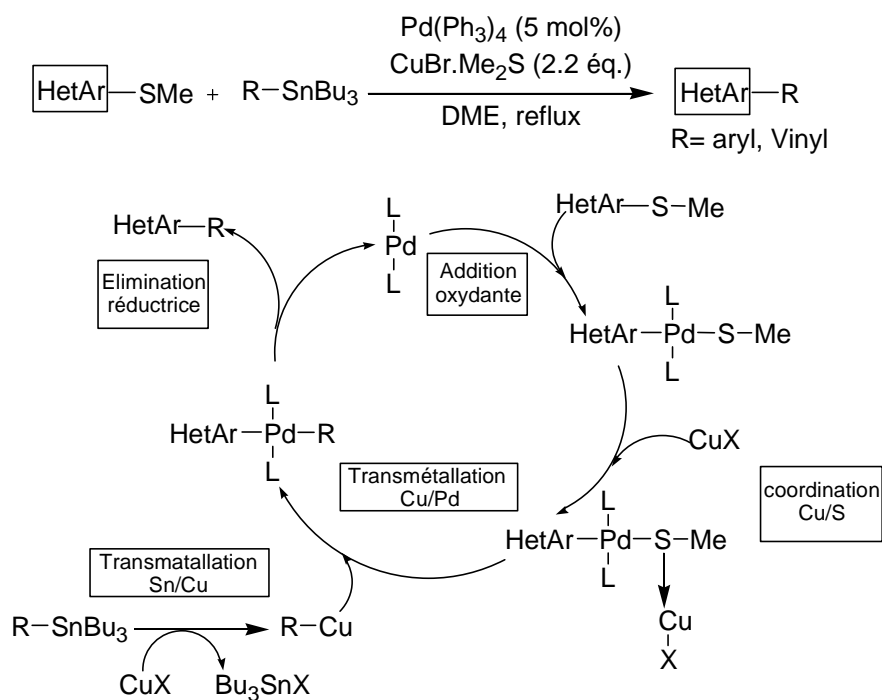
Sch\u00e9ma 81. Fonctionnalisation de triazines

A partir de 2003, Liebeskind *et al.* ont explor\u00e9 la r\u00e9activit\u00e9 de d\u00e9riv\u00e9s portant un groupe thio\u00e9ther dans des r\u00e9actions pallado-catalys\u00e9es avec des organostannanes (couplage de Stille). Une vari\u00e9t\u00e9 de thio\u00e9thers h\u00e9t\u00e9roaromatiques a ainsi \u00e9t\u00e9 coupl\u00e9e avec de tr\u00e8s bons rendements avec des aryl, h\u00e9teroaryl et alkenyl stannanes en pr\u00e9sence de 3-m\u00e9thyl salicylate de cuivre comme source de cuivre (I).¹²²



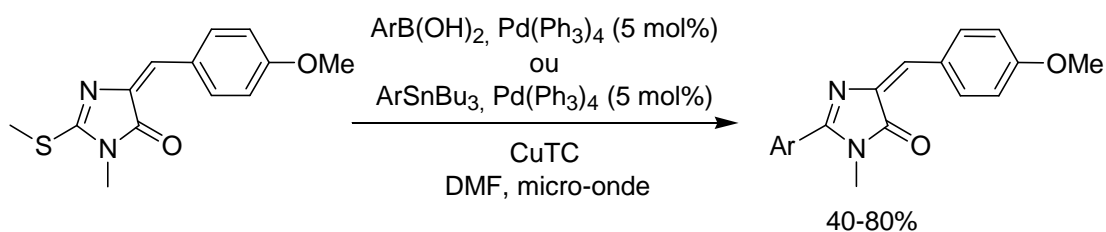
Sch\u00e9ma 82. Couplage de Stille sur des h\u00e9teroaryles

Pour le couplage de divers stannanes sur diff\u00e9rents thio\u00e9thers h\u00e9t\u00e9roaromatiques, Guillaumet *et al.* ont montr\u00e9 qu'un sel de cuivre ne pr\u00e9sentant pas de fonction carboxylate \u00e9tait suffisamment efficace pour obtenir de tr\u00e8s bons rendements de couplages.¹²³ En effet, ces auteurs ont mis en \u00e9vidence que le r\u00f4le de l'anion carboxylate favorisant la transm\u00e9tallation dans la r\u00e9action de Suzuki, n'est pas indispensable dans le m\u00e9canisme de Stille.



Sch\u00e9ma 83. M\u00e9canisme propos\u00e9 pour la r\u00e9action de Stille avec un partenaire thio\u00e9ther

Bourguignon *et al.* ont utilis\u00e9 ces nouvelles conditions de couplage pour la fonctionnalisation de 2-imidazolin-5-ones par diff\u00e9rents groupes aryles.¹²⁴



Sch\u00e9ma 84. Fonctionnalisation de 2-imidazolin-5-ones

L'utilisation de ce protocole original a \u00e9t\u00e9 exploit\u00e9 tr\u00e8s r\u00e9cemment pour la fonctionnalisation de 1,3-oxazolines¹²⁵ et 1,2,4,5-t\u00e9trazines.¹²⁶

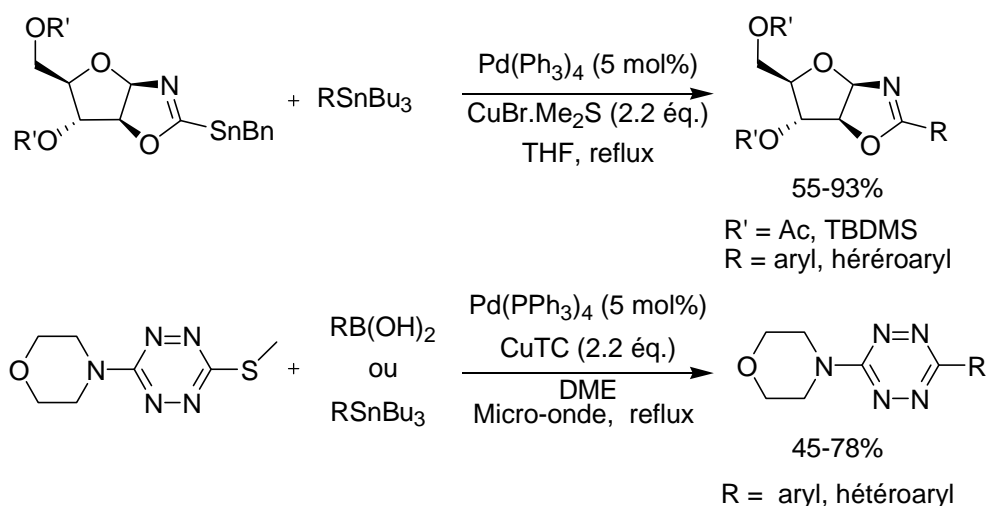


Schéma 85. Fonctionnalisation de 1,3-oxazolines et 1,2,4,5-tétrazines

IV.1.3- Couplages réalisés sur la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside

Les résultats publiés dans la littérature ont montré l'efficacité des réactions de couplages pallado-catalysés sur des fonctions thioéthers.

Nous avons réalisé la fonctionnalisation de la plate forme SMe-pyrimidino-pyranoside par des réactions de couplages de Liebeskind avec un acide boronique et avec un stannane inspirés des protocoles décrits dans la littérature.^{120, 122}

a) Couplage de Liebeskind avec un acide boronique

Les réactions de couplages ont été réalisées à partir des conditions décrites par Liebeskind-Srogl¹²⁰, à savoir l'utilisation de CuTC et de Pd(PPh₃)₄. Nous avons exploré la réactivité du système par chauffage thermique classique et par irradiation micro-ondes (schéma 86). Huit acides boroniques commerciaux ont été couplés avec succès sur l'hétérocycle pyrimidine (tableau 5).

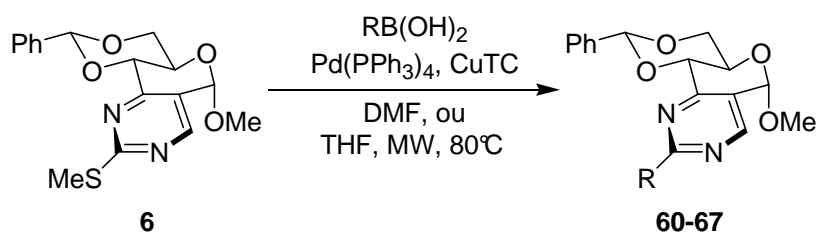


Schéma 86. Couplages de Liebeskind avec un acide boronique sur la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside

Entrée	R	Méthode	Temps (h)	Produit	Rendement (%)
1	Ph	B/C	24/0.2	60	69/72
2	4-MeOC ₆ H ₄	B/C	24/0.2	61	71/68
3	4-NO ₂ C ₆ H ₄	B/C	24/0.2	62	72/79
4	(Z)-CH ₃ -CH=CH	A ^a /C	18/0.2	63	75/79
5	4-pyridyl	B	4	64	71
6	2-furyl	A/C	3/0.25	65	76/66
7	2-thienyl	B/C	24/0.2	66	72/70
8	4- C ₆ H ₄ COOMe	B/C	24/0.2	67	0/63

Méthode A : Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), CuTC, (1.5 éq.), RB(OH)₂ (1.5 éq.), DMF, 80°C, ^a50°C

Méthode B : Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), CuTC, (2.5 éq.), RB(OH)₂ (2 éq.), DMF, 80°C

Méthode C : Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), CuTC, (1.5 éq.), RB(OH)₂ (1.5 éq.), THF, micro-onde

Tableau 5. Couplages de Liebeskind avec un acide boronique sur la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside

Par chauffage classique, toutes les réactions de couplage de Liebeskind avec un acide boronique ont été effectuées dans la DMF à 80°C avec 5 mol% de Pd(PPh₃)₄ dans un intervalle de temps qui varie entre 3 et 24 heures selon l'acide boronique. Nous avons dans un premier temps utilisé 1.5 éq. de RB(OH)₂ et 1.5 de CuTC pour mener ces couplages (méthode A). Ces conditions opératoires ne permettaient pas de consommer la totalité du substrat et les produits désirés étaient obtenus avec des rendements moyens de l'ordre de 50 à 55% à l'exception de l'acide propényle boronique et de l'acide 2-furane boronique (entrée 4 et 6). Il est à noter que l'acide propényle boronique nécessite une température constante de 50°C. L'utilisation de 2 éq. d'acide boronique et 2.5 éq. de CuTC, nous a permis de consommer la totalité du produit de départ et d'obtenir les produits de couplage avec de bons rendements.

L'utilisation d'activation par irradiation micro-ondes à température constante (80°C) contrôlée par une sonde externe IR a permis d'obtenir les produits de couplage en un temps considérablement réduit (moins de 15 min). De plus l'utilisation d'une quantité réduite de réactifs (1.5 éq. de R(OH)₂ et 1.5 éq. de CuTC) permet d'obtenir les produits de couplage avec des rendements comparables à ceux de la méthode A.

Dans le cas de l'acide boronique phényl 4-carboxylate de méthyle en chauffage thermique, seuls des produits de dégradations sont observés, alors que le produit de couplage est obtenu avec un rendement de 63 % en irradiation micro-onde.

b) Couplages de Liebeskind avec un stannane

La réaction de couplage de Liebeskind avec un stannane présente des similitudes avec la réaction de couplage de Liebeskind avec un acide boronique décrite précédemment. Elle présente cependant l'avantage d'utiliser des stannanes commerciaux ou fonctionnels qui peuvent être rapidement préparés.

1) Préparation de bras stannylés fonctionnalisés

Nous avons dans un premier temps réalisé la synthèse de deux bras stannylés comportants des fonctions de type amine et acide carboxylique, mimes de chaînes latérales de certains acides aminés.

Pour la préparation des dérivés stannylés portant une fonction carboxylate, nous avons opté pour une hydrostannylation radicalaire du propiolate de méthyle décrite dans la littérature.¹²⁷ Cette méthode nous a permis d'obtenir les (*Z*) et (*E*)-tributyl stannylacrylate de méthyle avec des rendements de 35% et 30% respectivement (schéma 87), stéréoisomères aisément séparables par chromatographie sur colonne de silice.

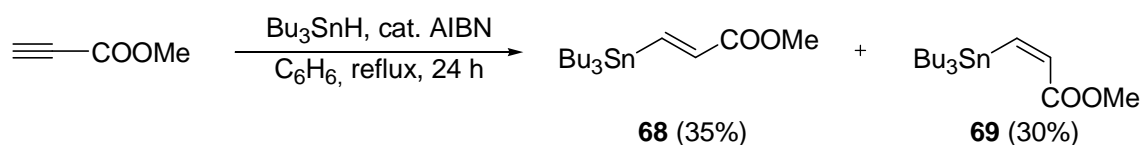


Schéma 87

L'hydrostannylation par Bu_3SnH dans le benzène en présence d'AIBN de la propargylamine protégée par un Boc ou un Fmoc ne nous a pas permis d'obtenir de dérivé stannylé correspondant, bien que cette réaction soit décrite dans la littérature.^{128,129}

La tributylstannylallylamine **70** a donc été préparée par une réaction de stannylcupuration de la *N*-Bocpropargylamine en utilisant le réactif de Lipshutz ($\text{Bu}_3\text{Sn}(\text{Bu})\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$)¹³⁰ et a permis d'obtenir le stannane correspondant de configuration *E* avec un très bon rendement de 80%.¹³¹

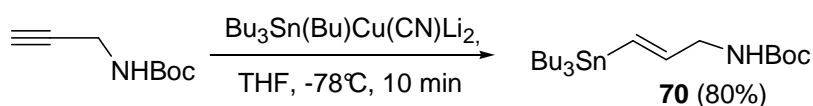


Schéma 88

2) Couplages réalisés

Les couplages de Liebeskind avec un stannane ont été réalisés en présence d'une quantité catalytique (5 mol%) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ avec 2.2 éq. de $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ et 2.2 éq. de RSnBu_3 dans le DME à 80°C (schéma 89). Les produits de couplage ont été obtenus au bout de 3 à 7 heures par chauffage thermique et de 5 à 15 minutes par activation micro-ondes (tableau 6). Outre les stannanes fonctionnalisés préalablement, nous avons sélectionné quatre stannanes commerciaux représentants d'aryl, vinyl et hétéroaryl stannanes.

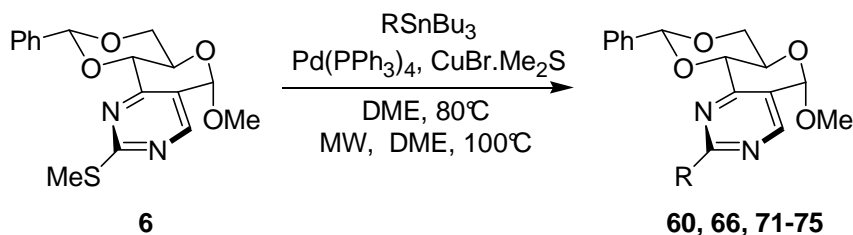


Schéma 89. Couplages de Liebeskind avec un stannane sur la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside

Entrée	R	Méthode	Temps (h)	Produit	Rendement (%)
1	Ph	A	7	60	69
2	-CH=CH ₂	A	7	71	45
		B	0.2		traces
3	2-thiényl	A	3	66	55
		B	0.1		85
4	(E)-CH=CH-C ₆ H ₅	A	6	72	65
		B	0.1		71
5	(Z)-CH=CH-COOMe	A	7	73	E-27, Z-9
		B	0.1		E-46, Z-35
6	(E)-CH=CH-COOMe	A	4	74	E-46
		B	0.1		E-78
7	(E)-CH=CH-CH ₂ -	A	7	75	E-45
	NHBoc	B	0.1		E-58

Méthode A : $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%), $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$, (2.2 éq.), RSnBu_3 (2.2 éq.), DME, 80°C, 3-7h.

Méthode B : $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%), $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$, (2.2 éq.), RSnBu_3 (2.2 éq.), DME, micro-onde, 100°C, 5-8 min.

Tableau 6. Couplages de Liebeskind avec un stannane sur la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside

La réaction de couplage de Liebeskind avec un stannane constitue une excellente méthode pour l'introduction de différents groupements (aryl, hétéroaryl, vinyl) sur la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside **6**. Par chauffage thermique (méthode A), les produits de couplage ont été obtenus avec de bons rendements pour R = phényl, thiényl et styryl (entrées 1,3,4). Les couplages avec le vinyltribuylétain ainsi qu'avec les stannanes fonctionnalisés donnent des rendements moyens (entrées 2, 5-7).

Une irradiation micro-onde à température constante (100°C, méthode B) dans le DME nous a permis d'obtenir les produits de couplages en 7 à 10 min avec des rendements supérieurs (entrées 3-7). Dans le cas où R = vinyl, l'irradiation micro-onde s'est révélée inefficace et seules quelques traces du produit de couplage sont détectées.

La réaction de couplage avec le tributylstannylacrylate de méthyle de configuration *Z* donne un mélange de deux stéréoisomères *Z* (minoritaire) et *E* (majoritaire) facilement séparables. L'obtention de ces deux composés (entrée 5) a déjà été observée dans la littérature sur des vinylstannanes de configuration *Z* conduisant à un produit de couplage majoritaire de configuration *E*, thermodynamiquement plus stable.^{132, 133}

c) Conclusion

Ces travaux ont permis de montrer que les couplages palladiés de Liebeskind sont des méthodes rapides et efficaces pour fonctionnaliser la partie pyrimidine de la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside. Une grande variété de substituants ont ainsi pu être installés sur la plate-forme, qu'ils soient de type aryl, hétéroaryl, alkenyl ainsi que des bras portant des fonctions amine et ester.

L'activation micro-onde constitue un avantage majeur pour la réaction de couplage de Liebeskind avec un acide boronique en permettant l'obtention des produits avec des temps considérablement réduits et en diminuant la quantité de réactifs nécessaires (CuTC et RB(OH)₂). Pour la réaction de couplage de Liebeskind avec un stannane, l'irradiation micro-onde a permis une augmentation considérable des rendements.

IV.2- Fonctionnalisation de produits issus des couplages palladiés

Les couplages palladiés ayant permis d'obtenir des produits intéressants présentant une double liaison C=C, nous avons exploré la possibilité de fonctionnaliser cette double liaison par des réactions classiques : hydroboration, métathèse et ozonolyse.

IV.2.1- Hydroboration

Une réaction d'hydroboration du composé **71** aurait permis l'introduction d'un groupement alcool, point d'ancrage pour l'introduction de fonctions capables de mimer les chaînes latérales d'acides aminés. L'hydroboration réalisée sur la double liaison du composé **71** par le 9-BBN ou le complexe borane diméthyle sulfure ($\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$) n'a pas conduit à l'alcool correspondant (schéma 90). Le produit de réduction **76** a été obtenu avec un bon rendement.

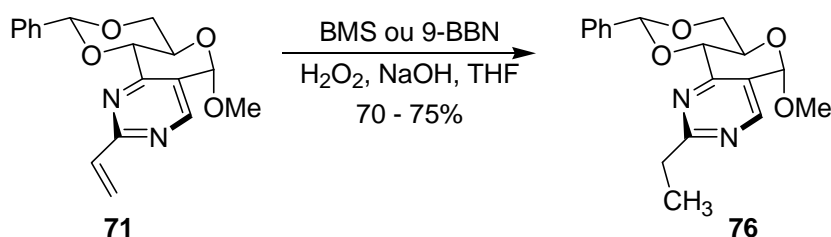


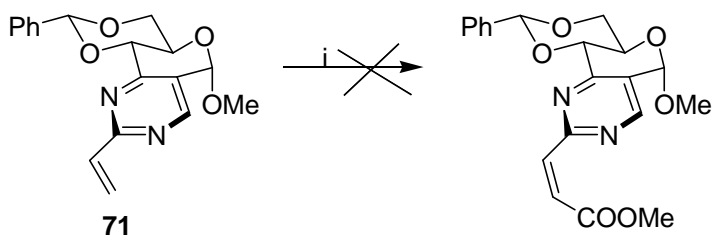
Schéma 90

Il est à noter dans la littérature quelques cas similaires de réduction d'un groupe vinyle lors de réaction d'hydroboration.¹³⁴

IV.2.2- Réaction de métathèse

Largement utilisée dans la littérature, la réaction de métathèse peut être un outil intéressant pour la fonctionnalisation de plates-formes.^{135,136}

Les catalyseurs de Grubbs de première et deuxième génération ont été utilisés pour cette réaction sur le composé **71** avec le vinylméthoxycarbonyle comme partenaire (schéma 91), mais le produit désiré n'a pas été formé et le produit de départ demeure inchangé.

Schéma 91. i) $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOMe}$, catalyseur de Grubbs, toluène

IV.2.3- Réaction d'ozonolyse et amination réductrice

Afin d'exploiter les trois produits issus des couplages palladiés qui présentent une double liaison $\text{C}=\text{C}$, nous avons envisagé d'effectuer une réaction de coupure oxydante par

ozonolyse. Le composé carbonylé obtenu pourrait être alors engagé dans une réaction d'amination réductrice.

Une réaction d'ozonolyse effectuée sur le produit de couplage **72** portant un groupement styrène n'a pas conduit à l'aldéhyde attendu (schéma 92). Le groupe styrène reste insensible à l'ozonolyse et le produit de départ demeure inchangé. Ce manque de réactivité peut être expliqué par le fait que la double liaison C=C est largement délocalisée par effet mésomère et ne possède donc pas la richesse en électron nécessaire à la réaction d'ozonolyse.

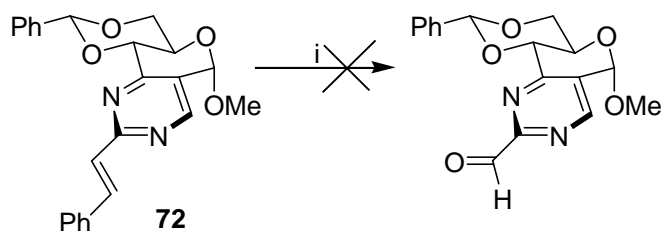


Schéma 92. i) O₃, CH₂Cl₂, -78°C puis Me₂S

Par contre, les composés **71** et **63** engagés dans une réaction d'ozonolyse ont conduit à l'aldéhyde correspondant avec d'excellents rendements de 75% et 93% respectivement.

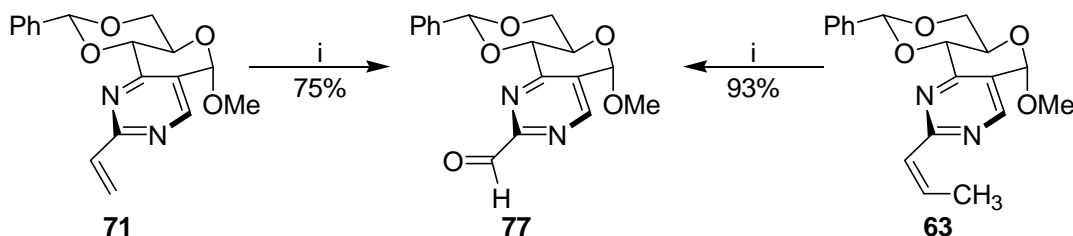


Schéma 93. i) O₃, CH₂Cl₂, -78°C puis Me₂S

Afin de vérifier la possibilité d'introduire une fonction amine, nous avons effectué une amination réductrice sur l'aldéhyde **77**. La réaction d'amination réductrice avec la benzylamine en présence de Ti(OiPr)₄ suivie d'une réduction de l'imine intermédiaire par l'addition de NaBH₄ conduit au produit **78** obtenu avec un bon rendement de 69%.

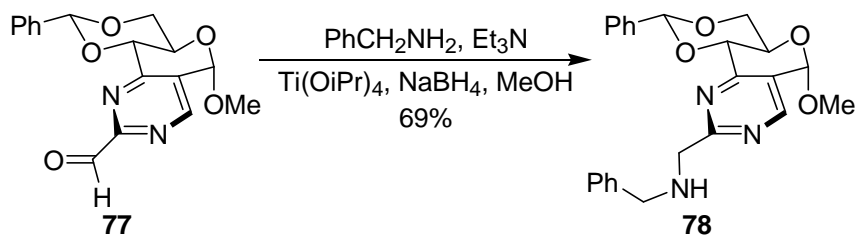


Schéma 94

Effectuée sur les produits issus du couplage et qui possèdent une double liaison C=C, cette stratégie ozonolyse-amination réductrice semble très prometteuse puisqu'elle permet de fonctionnaliser efficacement la partie pyrimidine avec différentes amines. Le résultat encourageant obtenu par réaction avec la benzylamine semble tout à fait applicable avec d'autres amines.

IV.3- Fonctionnalisation de la plate-forme sur la partie pyranose

Fort des résultats tout à fait encourageants obtenus pour la fonctionnalisation de la partie pyrimidine, nous avons exploré les possibilités de fonctionnaliser la partie sucre de la plate-forme. A l'image des essais menés sur les deux plates-formes précédentes, des réactions d'ouverture du benzylidène ont été réalisées et suivies d'alkylation régiosélective sur le diol-4,6.

IV.3.1- Ouverture régiosélective du benzylidène de produits issus des couplages palladiés

Le composé **60** issu du couplage entre l'acide phényle boronique et le SMe-pyrimidino-pyranoside a été choisi comme modèle pour l'étude de la réactivité de la partie sucre de la plate-forme, à savoir l'ouverture régiosélective du benzylidène acétal par différents couples hydrure/acide de Lewis.

L'utilisation des couples $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ et $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ a permis d'obtenir de produits d'ouverture présentant un éther de benzyle en position 6 et une fonction alcool libre en position 4 avec de bons rendements de 86% et 65% respectivement.

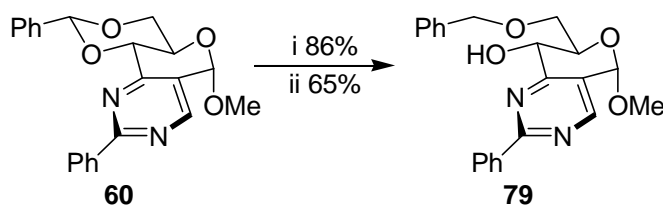
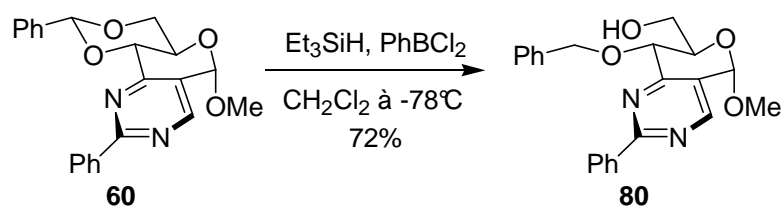
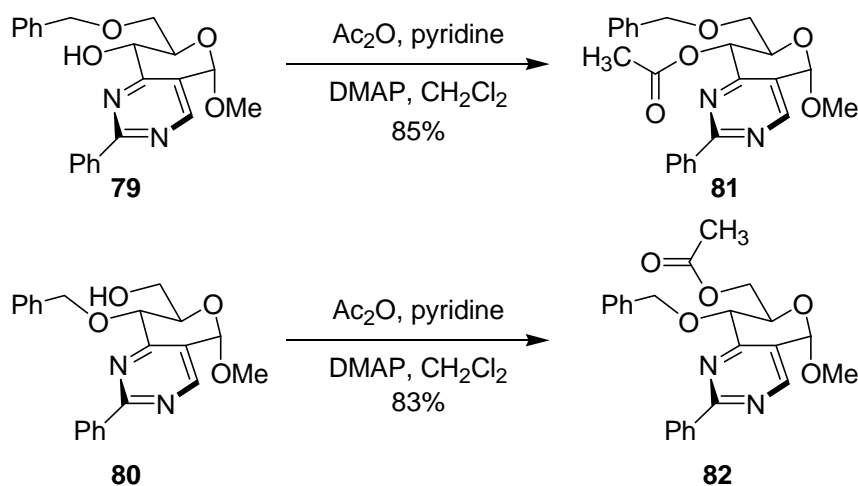


Schéma 95. i) Et_3SiH , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 à -78°C , ii) $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$, Et_2O , CH_2Cl_2

Avec le couple $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{PhBCl}_2$, une régiosélectivité inverse a été observée et a conduit à la formation du composé **80** (6-OH et 4-OBn) avec un rendement de 72%.

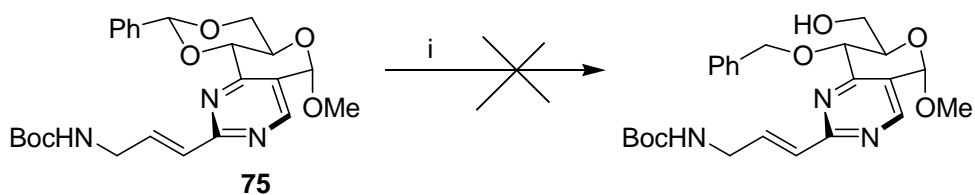


La confirmation de la structure des composés **79** et **80** a été réalisée après acétylation de l'hydroxyle libre.



La variation des déplacements chimiques du proton H₄ pour **81** et des protons H₆ pour **82** consécutive à la formation d'une fonction ester a permis de confirmer la régiosélectivité de la réaction et la structure des produits.

Etant donné les résultats encourageants obtenus avec le composé modèle **60**, nous avons tenté d'ouvrir régiosélectivement le benzylidène du composé **75** fonctionnalisé par un bras amine. Cette réaction aurait dû nous permettre l'obtention d'un produit d'ouverture présentant un hydroxyle libre en 6 et un éther de benzyle en 4. Malheureusement, l'emploi du couple Et₃SiH/PBhCl₂ sur le composé **75** conduit à la formation de nombreux produits non caractérisés, nous amenant à abandonner cette idée d'ouverture régiosélective du composé **75** présentant un bras avec de nombreuses fonctions (double liaison C=C, amine, Boc).



IV.3.2- Ouverture régiosélective du benzylidène de la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside

Les réactions d'ouverture régiosélective de benzylidène étant efficaces sur le composé **60** modèle portant un phényle, il nous a semblé utile d'étendre directement ces réactions à la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside.

L'utilisation du couple $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ a donné de manière surprenante le composé **83** qui présente une réduction du cycle pyrimidine, alors que le benzylidène reste inchangé.

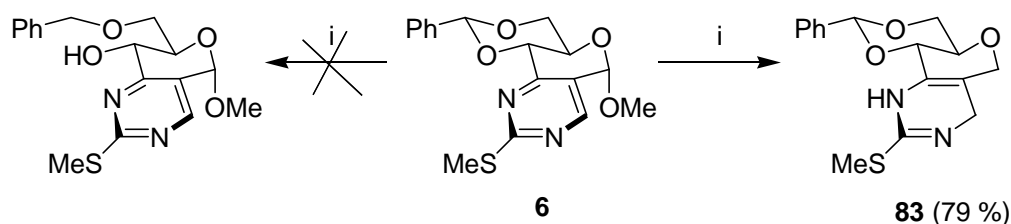


Schéma 99. i) LiAlH_4 , AlCl_3 , CH_2Cl_2 à 0°C

Cette réactivité inattendue nous a permis d'isoler le composé **83** dont la structure est confirmée par spectrométrie de masse et RMN ^1H où l'on note l'absence des protons du OMe (désoxy en 1), du proton H_7 vers 8 ppm et la présence d'un nouveau signal à 4 ppm correspondant au CH_2 du cycle pyrimidine.

Il est à noter que nous avons déjà observé la sensibilité de l'hétérocycle pyrimidine vis-à-vis de l'emploi d'un couple hydrure/acide de Lewis lors de l'ouverture régiosélective du benzylidène de la plate-forme amino-pyrimidine (cf paragraphe précédent).

Alors qu'il permet la formation du composé 4-OBn et 6-OH sur le produit modèle **60**, le couple de $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{PhBCl}_2$ conduit dans le cas du composé **6** à la formation de nombreux produits polaires que nous n'avons pas pu caractériser.

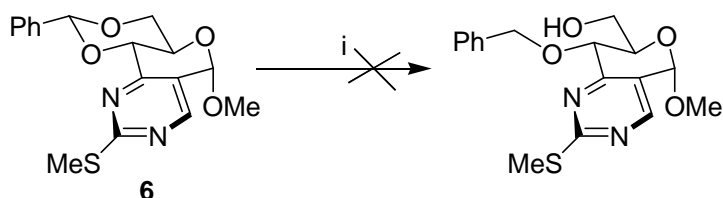
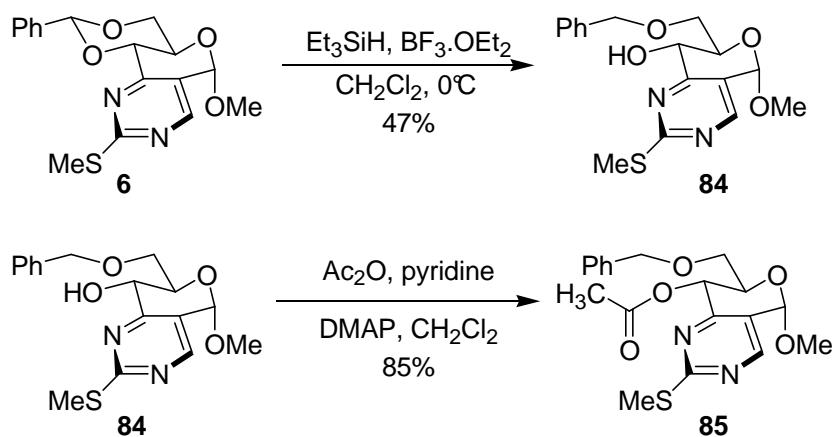


Schéma 100. i) Et_3SiH , PhBCl_2 , CH_2Cl_2 à -78°C

Comme décrit pour le composé **60** modèle, le couple $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ a permis l'obtention du composé **84** présentant un hydroxyl libre en position 4 et un éther de benzyle en 6 avec un rendement modeste de 47%. Il est à noter la présence d'autres produits difficilement

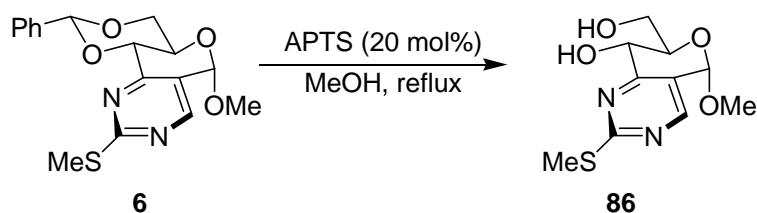
purifiables et non identifiés. Une réaction d'acétylation de l'hydroxyle libre a permis la confirmation de la structure du composé **84** par la variation du déplacement chimique de H₄ due à la formation d'une fonction ester.



IV.3.3- Méthanolyse du benzylidène de la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside

Les méthodes permettant d'ouvrir régiosélectivement le benzylidène de la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside s'étant révélées moyennement efficaces (produit d'ouverture 4-OH, 6-OBn avec un modeste rendement de 47%), nous nous sommes naturellement tournés vers une méthanolyse de cet acétal.

Une méthanolyse du composé **6** en présence d'APTS dans le méthanol à reflux a conduit au diol **86** avec un rendement de 75%.



IV.3.4- Alkylation régiosélective du diol-4,6

Disposant de la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside libérée de son acétal benzyle, nous avons exploré la réactivité du diol-4,6 vis-à-vis des réactions d'alkylation régiosélective.

Différentes méthodes d'alkylation par plusieurs dérivés halogénés (Me, CH₂-CH=CH₂, CH₂COOEt, CH₂COOMe, CH₂COOtBu, CH₂COOBn) ont été développées afin de mettre au point l'alkylation régiosélective des hydroxyles 4 et 6.

Comme dans nos études précédentes réalisées sur la plate-forme pyrazolo-pyranoside, les méthodes A et B correspondent à une alkylation en milieu basique. La méthode C correspond à une alkylation par l'intermédiaire d'un 4,6-O-stannylène avec l'utilisation de l'oxyde de dibutylétain (Bu₂SnO).⁸⁴

La fonctionnalisation sélective de ces fonctions alcools n'était pas triviale étant donné la réactivité similaire de l'alcool primaire (OH₆) et de l'alcool allylique secondaire.¹³⁷

a) Alkylation en milieu basique

La méthode A est conduite en présence de NaH dans le DMF ou THF. Pour la méthode B, il s'agit d'une catalyse par transfert de phase dans le toluène avec l'utilisation d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 30% et d'une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (Bu₄NHSO₄) à 30%. Ces deux méthodes permettent la formation de produits d'alkylation en position 4 avec de bons rendements avec les différents halogénures d'alkyle. Cette régiosélectivité peut s'expliquer par une acidité plus importante du proton de OH₄ de nature allylique.

On observe aussi la formation de produits dialkylés avec 10 à 15% de rendement. Il est à noter que l'alkylation par l'iodure de méthyle conduit à la formation du produit alkylé en position 6 avec un rendement de 9 et 11% par les méthodes A et B respectivement.

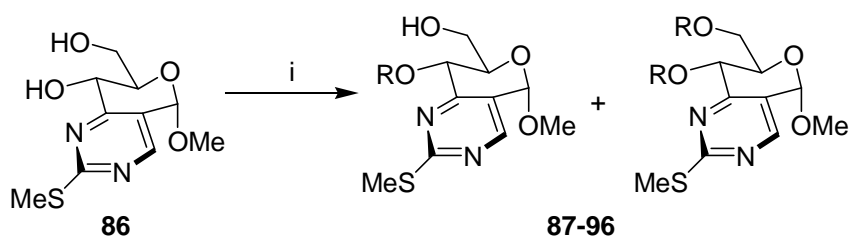


Schéma 103. i) Méthode A: NaH, RX, DMF ou THF, Méthode B: NaOH 30%, Bu₄NHSO₄, RX, toluène

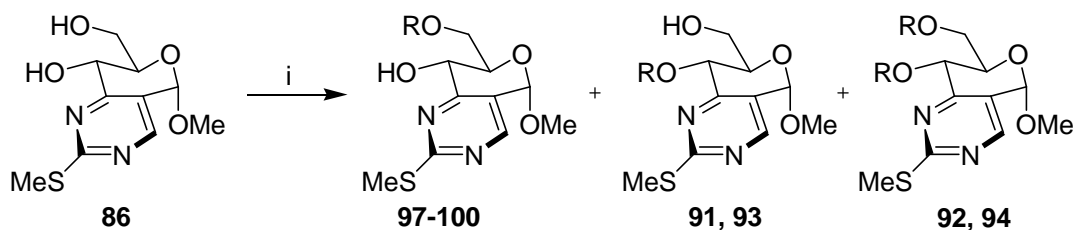
Entrée	R	Méthode	Produit alkylé en 4 (%)	Produit dialkylé (%)		
1	Me	A	87	71	88	
		B		67		6
2	CH ₂ -CH=CH ₂	A	89	62	90	
		B		66		10
2	CH ₂ COOtBu	A	91	58	92	
		B		61		15
4	CH ₂ COOEt	A	93	68	94	14
5	CH ₂ COOBn	A	95	62	96	13

Tableau 7. Alkylation du diol-4,6 en milieu basique

b) Alkylation par formation d'un stannylène acétal

En général, l'alkylation de composés possédant une fonction alcool primaire par l'intermédiaire de dibutylstannylène acétal conduit au produit d'alkylation sur cette fonction.⁸⁴⁻⁸⁶

Cette méthode nous a permis d'introduire régiosélectivement les groupes méthyl et allyl en position 6. En utilisant les bromoacétates d'éthyle et de benzyle, on observe une diminution de la régiosélectivité conduisant à la formation des produits d'alkylation en position 6 et 4 ainsi qu'au produit dialkylé dans des proportions de 5%. Il est bien évident que la régiosélectivité dépend de la nature de l'agent d'alkylation (tableau 8).

Schéma 104. i) a) Bu₂SnO, toluène, 110°C, b) RX, CsF, DMF, 80°C

Entrée	R	Méthode	Pdt alkylé en 6 (%)	Pdt alkylé en 4 (%)	Pdt dialkylés (%)
1	Me	C	97 (57)	–	–
2	CH ₂ -CH=CH ₂	C	98 (61)	–	–
2	CH ₂ COOtBu	C	99 (45)	91 (24)	92 (6)
4	CH ₂ COOEt	C	100 (44)	93 (30)	94 (4)

Tableau 8. Alkylation par un stannylène

Cette réaction réalisée avec le bromoacétate de méthyle a donné de façon inattendue l'ester bromé **101** correspondant à une addition nucléophile sur la partie ester (schéma 105).

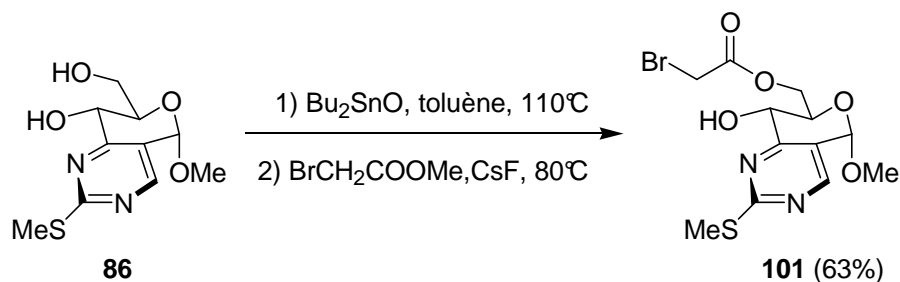


Schéma 105

Bien qu'il ne corresponde pas à nos attentes, ce composé présente un bras espaceur bromé, certes labile mais pouvant être fonctionnalisé.

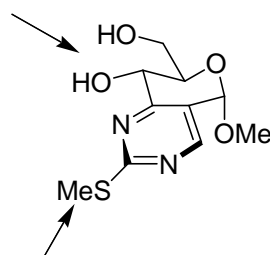
IV.4- Conclusion

L'exploration de la réactivité de la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside **6** a été fructueuse et a permis de mettre au point sa fonctionnalisation.

Cette plate-forme présente trois points d'ancrages possibles dont on maîtrise la réactivité et qui permettent l'introduction de diversité moléculaire. Les couplages pallado-catalysés ont permis d'introduire sur l'hétérocycle pyrimidine différentes chaînes dont certaines sont fonctionnalisées par des fonctions amine et ester.

Le diol-4,6 **86** obtenu par hydrolyse acide du benzylidène peut être alkylé de manière régiosélective par simple modification des conditions de réaction.

Alkylation régiosélective
en 4 et 6



Fonctionnalisation par des réactions
de couplages pallado-catalysés

Cette plate-forme est donc tout à fait intéressante à développer et devrait permettre la construction de peptidomimétiques mimant de courtes séquences peptidiques (2 à 5 acides aminés).

**UTILISATION DE LA PLATEFORME SMe-
PYRIMIDINO-PYRANOSIDE POUR LA PREPARATION
DE PEPTIDOMIMETIQUES**

I- Introduction

La synthèse et l'exploration de la réactivité des trois plates-formes bicycliques exposées dans le chapitre précédemment nous a permis d'envisager leur utilisation dans la conception et la synthèse de peptidomimétiques. En effet, les résultats préliminaires obtenus sur la plateforme SMe-pyrimidino-pyranoside ont montré que ce composé présente trois points possibles d'introduction de diversité moléculaire.

Etant donné certains résultats récemment publiés dans la littérature, il apparaît que la plateforme SMe-pyrimidino-pyranoside pourrait être utilisée dans la conception de peptidomimétiques de la somatostatine ou de la séquence tripeptidique RGD par un nombre limité d'étapes.

Parmi toutes les cibles potentielles, deux ont particulièrement retenu notre attention. Il s'agit de la somatostatine, une hormone de 14 acides aminés et la séquence RGD présente sur de nombreuses protéines. Les deux ligands sont d'un grand intérêt pharmacologique et de nombreux mimes de ceux-ci ont été préparés.

-La somatostatine

La somatostatine (SRIF) est un neuropeptide impliqué dans les phénomènes de sécrétion de l'hormone de croissance et de la sécrétion endocrine et exocrine d'hormones.^{138,139} Ce neuropeptide est également impliqué dans les phénomènes de régulation de la prolifération cellulaire par l'intermédiaire de récepteurs couplés aux protéines G SSRT1-SSTR5.

La découverte de la conformation bioactive de la somatostatine en 1978¹⁴⁰ a conduit à la conception et la synthèse d'hexapeptides cycliques L-363-301, MK678, analogues cycliques de la somatostatine possédant une séquence Trp-Lys,^{141,142} l'octréotide est actuellement utilisé pour le traitement de tumeurs endocrines¹⁴³ (figure 31).

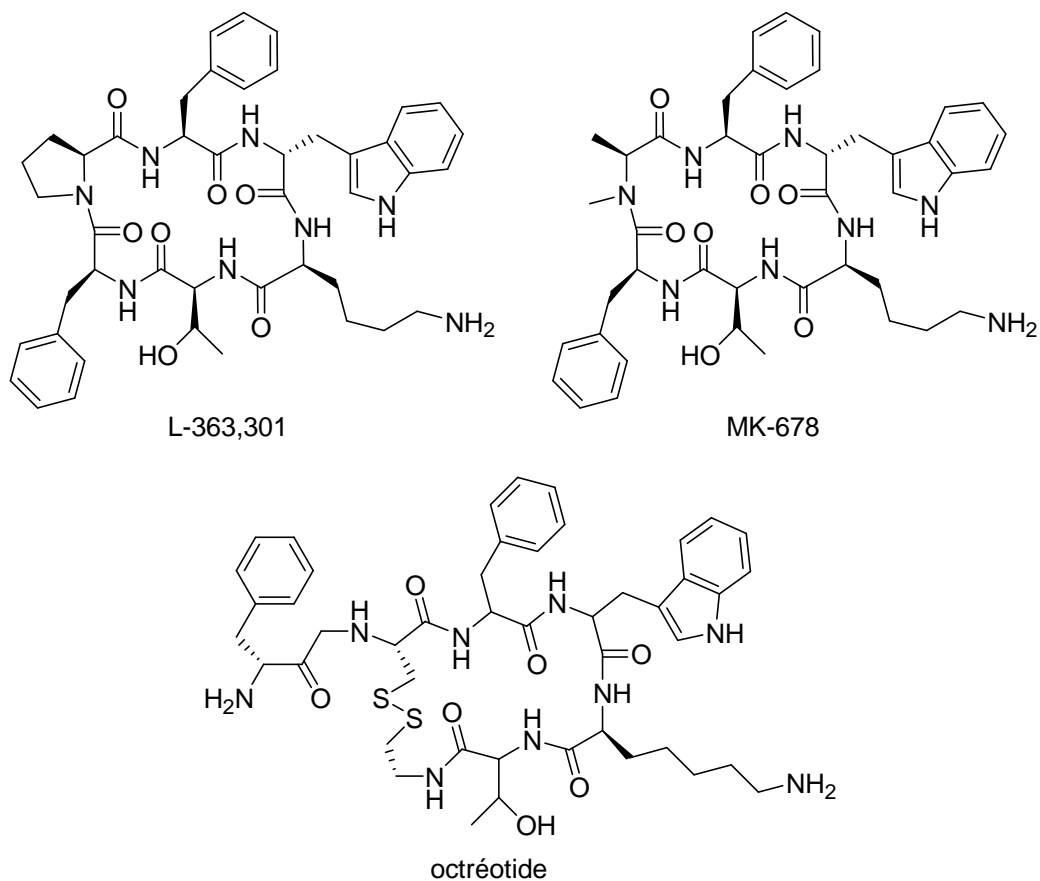


Figure 31. Antagonistes cycliques de la somatostatine

Hirschmann *et al.* ont réalisé en 1992 la synthèse de peptidomimétiques de la somatostatine à base de sucre en utilisant le β -D-glucose (figure 32) comme plate-forme centrale.¹⁹ Dans le cadre de ces recherches, les auteurs ont récemment développé la synthèse et l'évaluation de l'activité biologique de nouvelles structures peptidomimétiques de la somatostatine en utilisant un catéchol comme répartiteur de fonction.¹⁴⁴

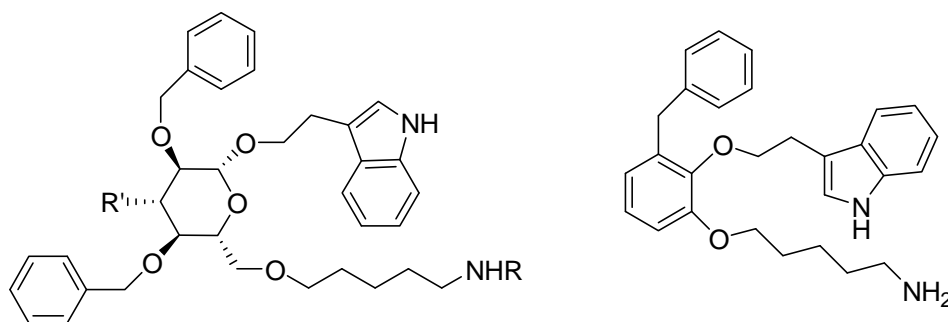


Figure 32. Peptidomimétiques de la somatostatine

-La séquence RGD

La séquence RGD est mise en jeu dans les phénomènes d'adhésion cellulaire par l'intermédiaire d'interaction avec les intégrines et par conséquent est impliquée dans plusieurs pathologies (cancers, ostéoporoses, thromboses). De nombreux travaux ont été développés pour la recherche d'antagonistes de ces récepteurs capables de bloquer ces phénomènes d'interactions. On peut citer comme exemple le peptide cyclique développé par Kessler et *al.*^{145,146}

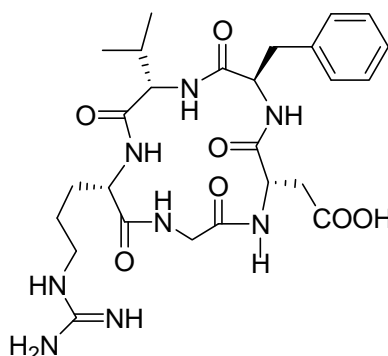


Figure 33. Peptide cyclique de Kessler c(RGDfV)

-Stratégie de synthèse

A partir de notre plate-forme SME-pyrimidino-pyranoside présentant trois points d'ancrage possibles, nous avons développé deux stratégies de synthèse de mimes moléculaires de la somatostatine et de RGD. La partie pyranose pourrait être fonctionnalisée par des groupements esters, benzyl et indole par des réactions d'alkylation régiosélective en position 4 et 6. Une réaction de couplage pallado-catalysé sur la fonction thioester avec comme partenaire la tributylstannyllamine pourrait nous permettre d'introduire facilement une chaîne amine capable de mimer les chaînes latérales de la lysine et de l'arginine.

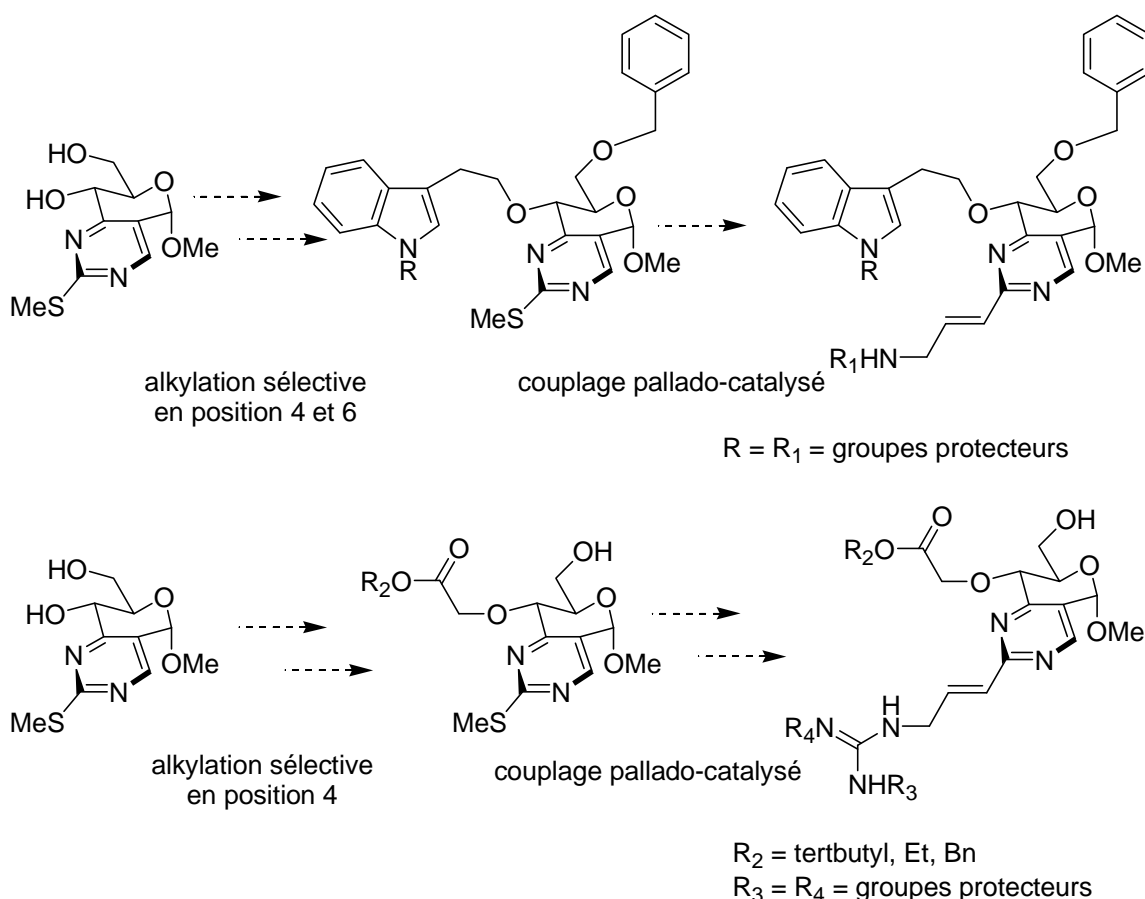


Schéma 106. Stratégie de synthèse de mimes moléculaires de la somatostatine et de RGD à partir de la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside

La synthèse et la conception de mimes moléculaires du tripeptide RGD en utilisant la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside apparaît également comme un projet tout à fait intéressant étant donné le potentiel thérapeutique qui en découle. De plus, l'étude de cette séquence tripeptidique est développée dans notre groupe depuis une dizaine d'années, nous permettant ainsi de bénéficier du savoir faire. Nous avons donc développé la synthèse de mimes moléculaires du tripeptide RGD. Après un bref rappel bibliographique sur les intégrines (plus particulièrement $\alpha_{IIb}\beta_3$ et $\alpha_v\beta_3$) et leurs ligands respectifs, nous présenterons les travaux que nous avons initiés pour synthétiser des mimes moléculaires de ce tripeptide.

II- Les intégrines

Les intégrines jouent un rôle important dans les phénomènes d'adhésion cellulaire, elles établissent le lien entre les cellules et certaines protéines de la matrice extracellulaire. En général, elles permettent d'établir une liaison entre deux cellules et chacune de ces intégrines

intervient à des stades différents qui se caractérisent par une cascade de réponses cellulaires différentes.

L'adhésion cellulaire assure l'intégrité des tissus et des organes et intervient dans un grand nombre de processus physiologiques normaux (développement et régénération tissulaire) mais aussi dans certains phénomènes pathologiques (par exemple développement des cancers, thromboses, et ostéoporoses).^{145,151}

II.1- Structure générale des intégrines

Les intégrines sont des récepteurs membranaires hétérodimériques formées par l'association de chaînes α et β liées de manière noncovalente. Actuellement, on dénombre dix huit sous-unités α et huit sous-unités β différentes et malgré le grand nombre de combinaisons possibles, seuls vingt-quatre récepteurs intégrines ont été découverts à ce jour dont chacun présente une spécificité de liaison (figure 34).^{147,148}

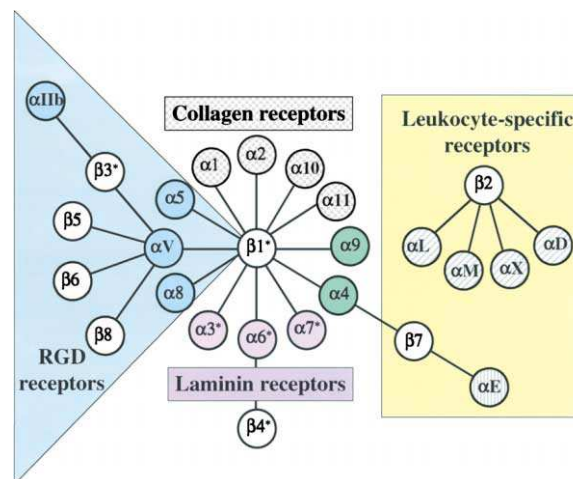


Figure 34. Famille de récepteurs intégrines

La présence de ces récepteurs est établie dans de nombreuses cellules (cellules endothéliales, épithéliales, nerveuses, osseuses, musculaires, plaquettes, etc.), ils sont considérés comme responsables des phénomènes d'adhésion cellulaire à la matrice extracellulaire (via la séquence RGD) et d'adhésion cellule-cellule.¹⁴⁷⁻¹⁵³

Les intégrines assurent différentes fonctions parmi lesquelles il est possible de citer la survie cellulaire, le contrôle de la transcription, la prolifération cellulaire, la migration cellulaire et la réorganisation du cytosquelette.¹⁴⁷ Leur structure est composée de trois domaines : domaine extracellulaire, domaine transmembranaire et domaine cytoplasmique (figure 35).

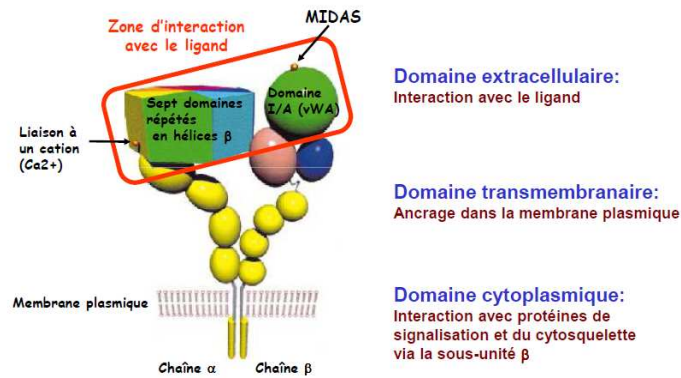


Figure 35. Structure des intégrines

La spécificité de liaison dépend du domaine extracellulaire qui constitue la zone d'interaction avec le ligand via les sous unités α . Les cations Ca^{2+} dans une région dite MIDAS se lient avec le résidu aspartique et permettent de maintenir l'intégrine dans une conformation idéale pour se lier avec le ligand. Les parties intracellulaires des intégrines possèdent des domaines de liaison pour les molécules du cytosquelette et les protéines de signalisation par l'intermédiaire des sous unités β .

Il y a vingt ans, Ruoslahti et Pierschbacher⁵¹ ont découvert que de nombreuses protéines adhésives (vitronectine, fibrinogène, fibronectine, collagène) présentaient un même motif peptidique qui est responsable de l'interaction avec les intégrines. Cette séquence est le tripeptide RGD, il est reconnu par les superfamilles des intégrines en particulier les récepteurs $\alpha_v\beta_3$ et $\alpha_{IIb}\beta_3$.

II.2- Les intégrines $\alpha_{IIb}\beta_3$ et $\alpha_v\beta_3$

II.2.1- Pathologies associés

Parmi la superfamille des intégrines, deux retiennent particulièrement l'attention des professionnels de la chimie médicinale au regard de leurs implications dans diverses pathologies.

L'intégrine $\alpha_{IIb}\beta_3$ est impliquée dans les phénomènes d'agrégation plaquettaire par l'intermédiaire de sa liaison avec des protéines plasmatiques. Son ligand naturel est le fibrinogène présentant plusieurs séquences RGD.

Dès la découverte de la séquence RGD, de nombreux groupes se sont intéressés au potentiel thérapeutique de peptides et peptidomimétiques de cette séquence RGD pouvant présenter une

bonne affinité pour l'intégrine $\alpha_{IIb}\beta_3$ et pouvant agir en tant qu'agents anti-thrombotiques et inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire.^{147,154-157}

Dans un second temps, l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ a suscité également l'intérêt en chimie médicinale. Le ligand naturel de ce récepteur est la vitronectine, protéine de la matrice extracellulaire, caractérisée par la présence de séquences RGD. L'intégrine $\alpha_v\beta_3$ est impliquée dans de nombreux processus naturels et pathologiques tels que l'angiogénèse, l'ostéoporose, l'inflammation.¹⁵⁸⁻¹⁶⁵

II.2.2- Ligands associés

Etant donné les similitudes de la structure de ces deux intégrines et de leurs ligands naturels associés, développer des ligands d'affinité sélective constitue un véritable challenge. Chronologiquement, la recherche de ligands sélectifs a été initiée par la découverte de protéines issues de venins de serpents, puis de nombreux ligands de nature peptidique et pseudopeptidique ont été développés. Il est à noter l'émergence de ligands de nature non peptidique de structures très variées.

Nous ne donnerons pas ici une revue détaillée de la littérature abondante en ce qui concerne la synthèse de ligands des intégrines $\alpha_{IIb}\beta_3$ et $\alpha_v\beta_3$, mais simplement un aperçu de la chronologie des travaux et de la diversité des structures.

a) Protéines

Initialement, certaines protéines isolées de venins de serpents et de sangsues ont pu être identifiées comme ligands des intégrines $\alpha_{IIb}\beta_3$ et $\alpha_v\beta_3$. Des séquences de type RGD ou KDG ont été localisées sur la plupart de ces protéines : échistatin,^{166,167} kristrin,^{168,169} barbourin¹⁷⁰ et decorsin.¹⁷¹ Bien que ces substances présentent des activités tout à fait intéressantes, la nature protéinique était un obstacle à leur développement ultérieur en tant que médicament. Des composés de poids moléculaires plus faibles apparurent comme mieux adaptés.

b) Ligands de nature peptidique et pseudopeptidique

Etant donné le potentiel thérapeutique très important, la synthèse d'antagonistes de ces récepteurs a largement attiré l'attention des chimistes. Les recherches se sont alors tournées vers des ligands susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques plus adaptées à la découverte d'un médicament que les protéines initialement isolées.

Les premiers travaux de synthèse ont consisté en la synthèse d'antagonistes cycliques à partir de peptides linéaires contenant la séquence RGD. De nombreux composés cycliques ont été synthétisés et évalués afin d'obtenir les conformations les plus efficaces et sélectives pour les intégrines $\alpha_{IIb}\beta_3$ et $\alpha_v\beta_3$.⁵⁶

Dans les années 90, Kessler *et al.* ont développé d'importants travaux sur des peptides cycliques comportant la séquence RGD. Les composés c(RGDfV), c(RGDf-(NMe)V) et c(RGDf β Leu) ont montré des activités supérieures à celles des peptides linéaires correspondant (figure 36). La *N*-méthylation de la phénylalanine a conduit au composé le plus actif avec une IC_{50} de 0.6 nM présentant la meilleure affinité et sélectivité vis-à-vis de $\alpha_v\beta_3$ et conduit au développement d'essais cliniques sous le nom de Cilengitide dans le traitement des glioblastomes.^{145,146}

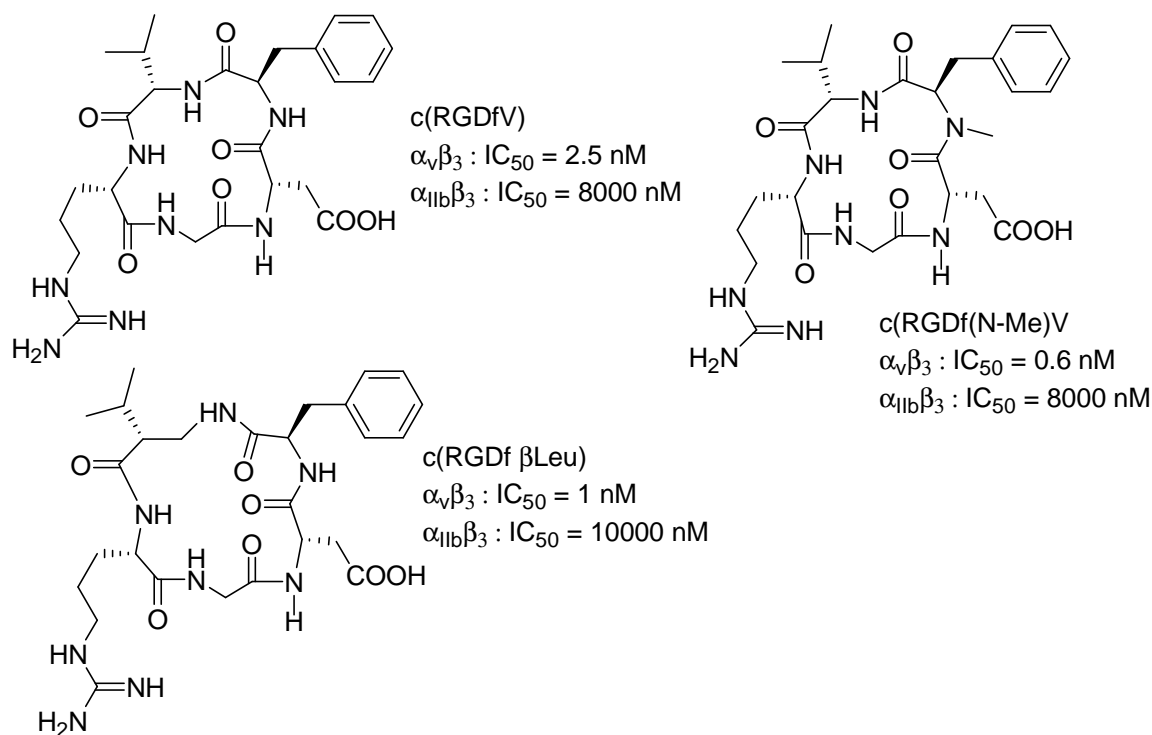


Figure 36. Peptides cycliques de Kessler

A la même époque, le groupe DuPont Merck a réalisé la synthèse de composés cycliques présentant le tripeptide RGD dans une conformation figée (β turn)¹⁷² pour la recherche d'antagonistes de l'intégrine $\alpha_{IIb}\beta_3$ (figure 37). Les auteurs ont proposé deux structures présentant des activités biologiques intéressantes pour les intégrines $\alpha_{IIb}\beta_3$ et $\alpha_v\beta_3$. Le composé D-Abu-NMeRGD-Mamb (DMP728) présente une excellente sélectivité vis-à-vis de l'intégrine $\alpha_{IIb}\beta_3$.

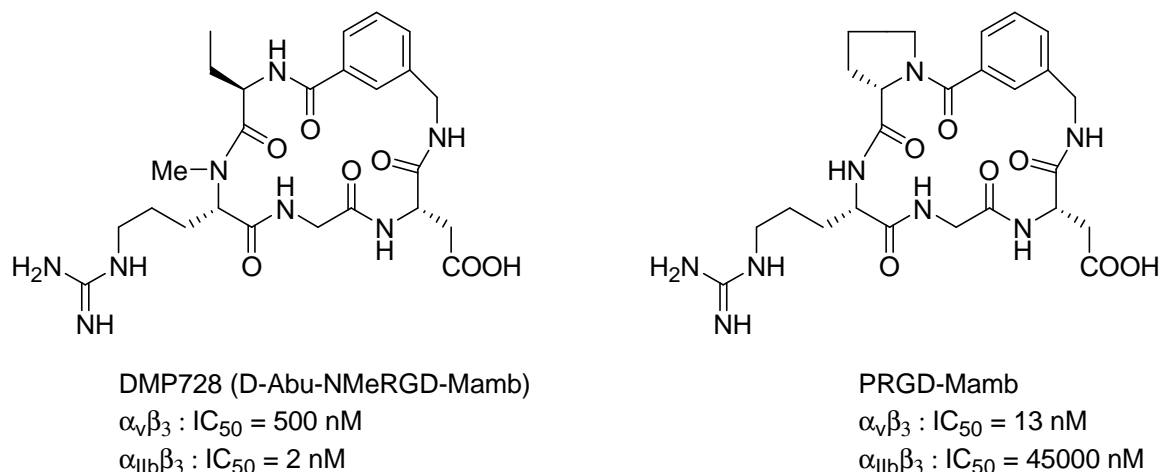


Figure 37. Cyclopeptides antagonistes des intégrines $\alpha_{IIb}\beta_3$ et $\alpha_v\beta_3$.

Dans le cadre de la recherche de structures dodecapeptidomimétiques sélectives vis-à-vis de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$, Tran *et al.* ont préparé en phase solide le composé ci-dessous présentant une activité tout à fait intéressante.¹⁷³

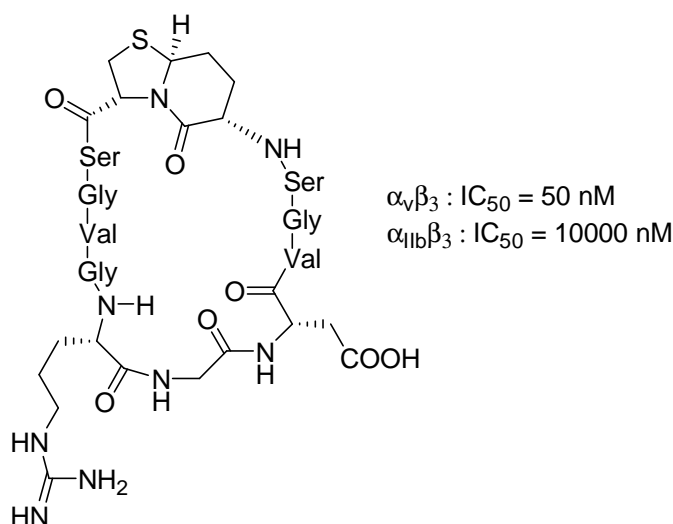


Figure 38. Dodecapeptidomimétique antagoniste de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$

Ces travaux ont donc vu le développement de peptides cycliques montrant une certaine sélectivité vis à vis des intégrines $\alpha_{IIb}\beta_3$ et $\alpha_v\beta_3$. Un pas important a donc été franchi dans l'élaboration de peptidomimétiques de la séquence RGD. De nombreux groupes de chimistes ont continué à s'intéresser à la recherche de nouvelles structures pseudopeptidiques cycliques de RGD. Plusieurs composés ont été synthétisés en utilisant différentes plates-formes cycliques et bicycliques de type saccharidiques,¹⁷⁴ azabicycloalcanes,^{175,176} cyclopentane¹⁷⁷ et prolines¹⁷⁸ (figure 39).

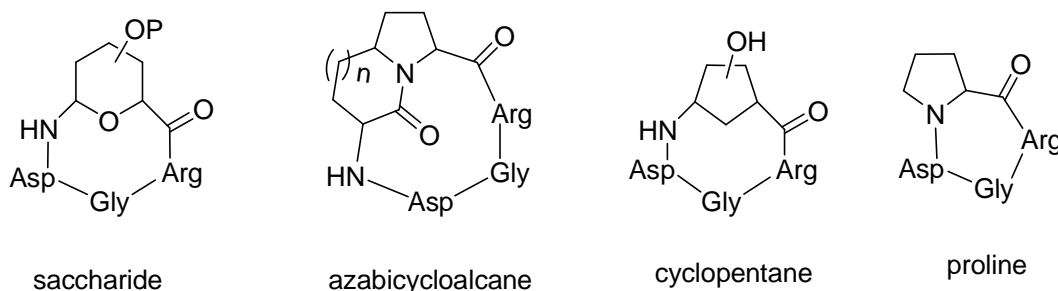


Figure 39. Pseudopeptides cycliques de RGD

Au cours de ces études, plusieurs éléments clefs ont été mis en évidence : une distance entre les C_{β} des acides aminés (acides aspartique et l'arginine) inférieure à 7 Å, distance idéale pour conserver une sélectivité vis-à-vis de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ et la présence de ponts hydrogène qui assurent une certaine rigidité.^{145,146,179-182}

c) Ligands non peptidiques

L'inconvénient majeur des cyclopeptides reste leur dégradation en milieu physiologique. Pour contourner ce problème, les travaux se sont tournés vers le développement de structures non peptidiques. D'une manière générale, les ligands non peptidiques ont été construits de la même façon en utilisant un corps central sur lequel sont greffés un groupe basique et une fonction carboxylate comme mimes respectifs des chaînes latérales de l'arginine et l'acide aspartique.

Là encore, nous ne développons pas ici une revue exhaustive de la littérature extrêmement riche dans ce domaine, mais simplement, nous souhaitons donner un aperçu de la diversité des plates-formes utilisées pour la construction de mimes moléculaires de RGD.

Parmi les corps centraux utilisés, on peut noter des composés de type purine,¹⁸³ benzodiazépine,¹⁸⁴ isoxazole,^{185,186} cycloheptanediphényle,^{187,188} imidazolidine-2,4-dione¹⁸⁹ et indazole¹⁹⁰ (figure 40).⁵⁶ Ces antagonistes présentent comme site basique (mime de l'arginine) une fonction guanidine, une guanidine cyclique, une pyridine ou un indazole. Le site acide (mime de l'acide aspartique) implique toujours un acide carboxylique.

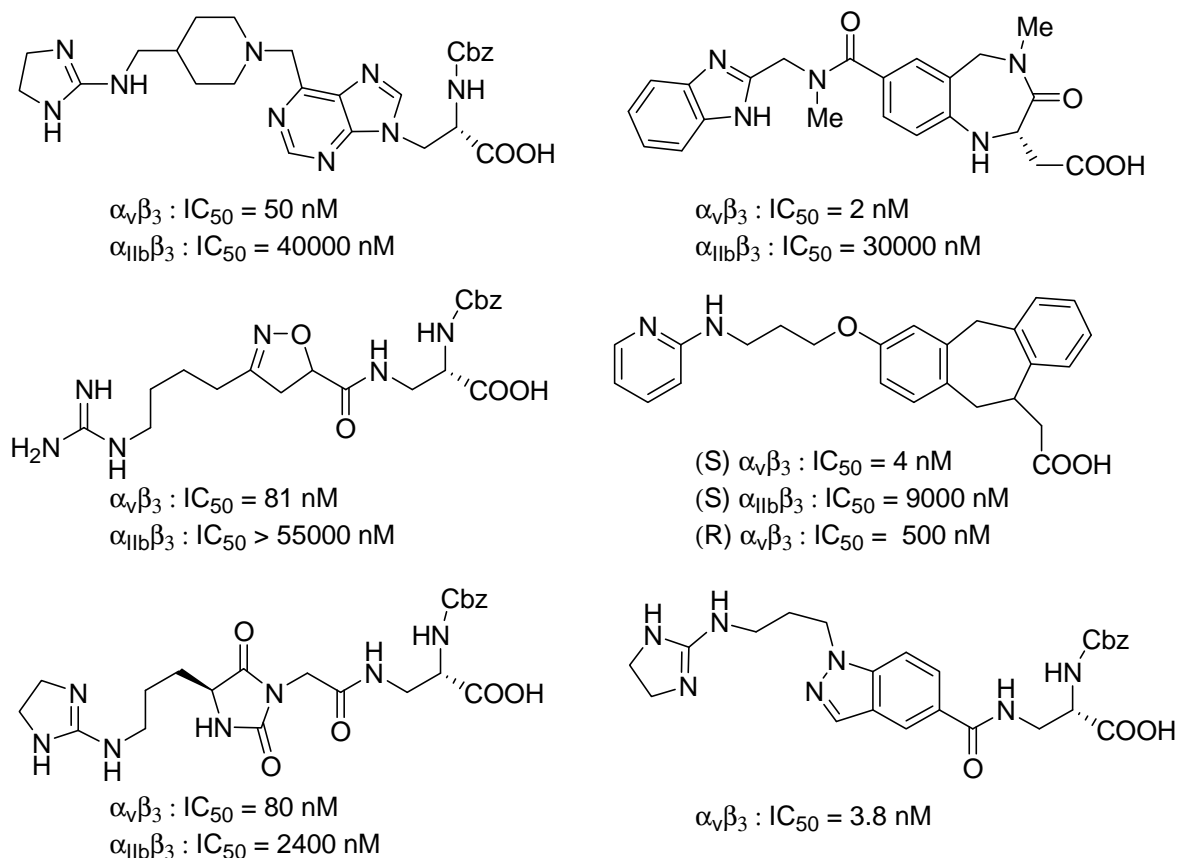


Figure 40. Peptidomimétiques de RGD

Comme nous l'avons exposé dans la première partie, les sucres par leurs propriétés de rigidité et leur chiralité ont été aussi utilisés comme corps centraux pour la création de peptidomimétiques. Nicolaou *et al.* furent les premiers à réaliser la synthèse de mimes de RGD en utilisant un motif saccharidique comme corps central. L'introduction des fonctions essentielles sur le dérivé glucose a été effectuée en exploitant la fonctionnalité (présence de fonctions hydroxyles) qu'offre le sucre.²⁹

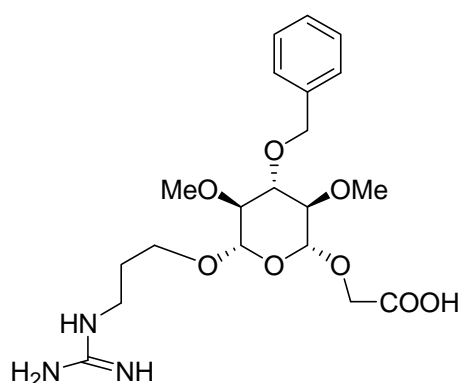


Figure 41. Mime de RGD à base de motif osidique

Dans le cadre de l'utilisation des sucres comme plates-formes pour la conception de peptidomimétiques, notre groupe a développé d'importants travaux de synthèse et d'étude

conformationnelle de différentes structures peptidomimétiques du tripeptide RGD (détaillés dans la partie bibliographique). Une librairie de composés présentant des activités tout à fait intéressantes a été synthétisée par chimie combinatoire en utilisant le xylopyranoside (figure 42).^{53,55}

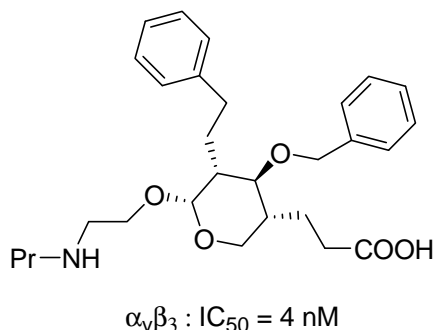


Figure 42. Mime de RGD à base de motif osidique

En 2005, Anderluh *et al.* ont développé une nouvelle classe de composés de type 1,4-benzoxazine-3-one présentant des propriétés d'anticoagulant et anti-agrégant plaquettaire combinées.¹⁹¹

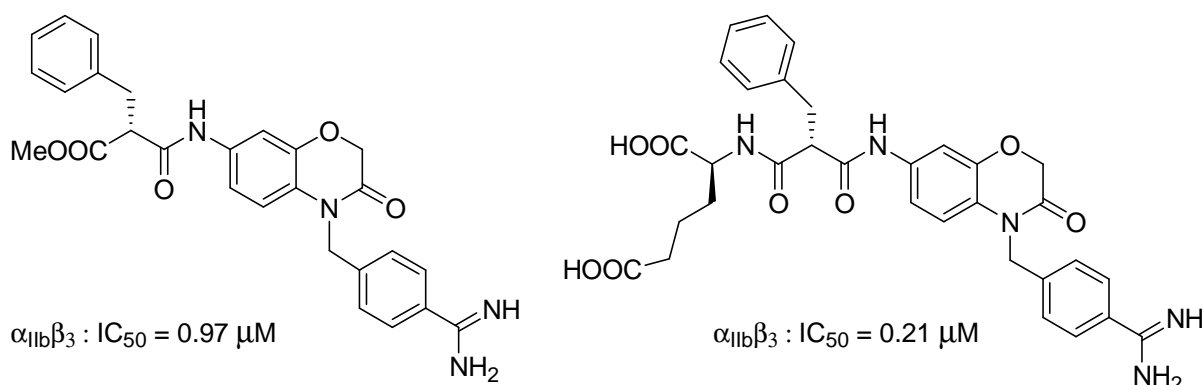


Figure 43. Peptidomimétiques de RGD à base de 1,4-Benzoxazine-3-one

En 2006, Ajito *et al.* ont développé d'important travaux sur la recherche de nouveaux antagonistes des intégrines $\alpha_v\beta_3$, et $\alpha_{IIb}\beta_3$.¹⁹²⁻¹⁹⁴ Ils ont joué sur la variation des fonctions mimant l'arginine et l'utilisation de différents espaces hétérocycliques pour synthétiser une librairie de composés présentant une plate-forme tricyclique (figure 44) avec des affinités significatives.

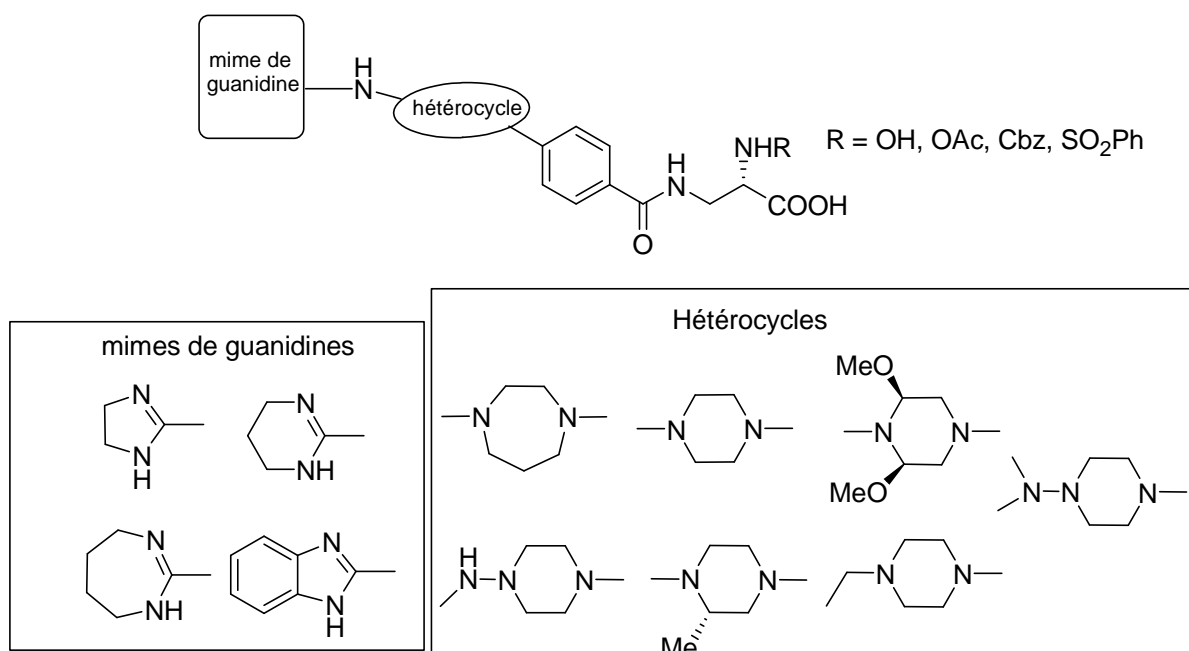


Figure 44. Antagonistes des intégrines $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_{IIb}\beta_3$

A l'heure actuelle, la recherche de structures originales continue à faire l'objet de recherches actives. Parmi la multitude de travaux publiés, on peut citer l'utilisation récente de corps centraux de type 5,6-dihydropyridin-2-one,¹⁹⁵ azabicycloalcane,¹⁹⁶ et proline.¹⁹⁷

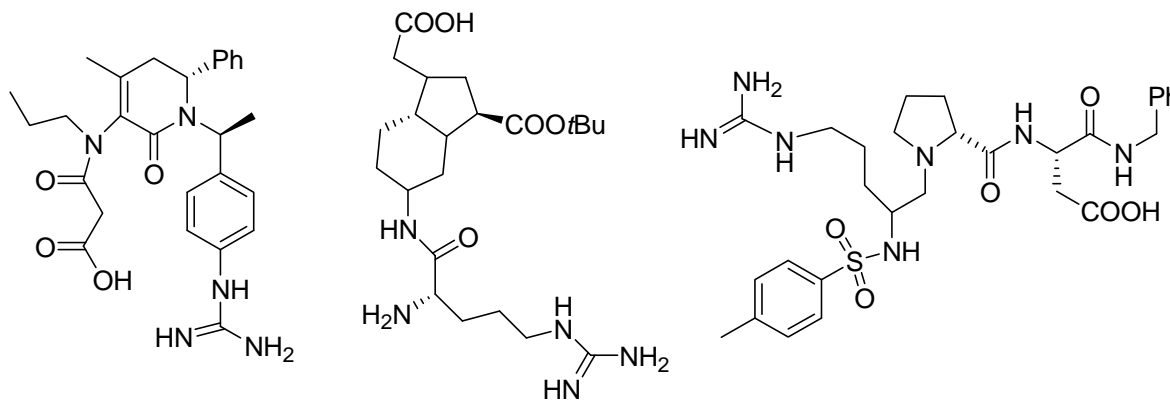


Figure 45. Peptidomimétiques de RGD

II.3- Relation structure-activité

A partir des données de la littérature, il a été possible de proposer les exigences structurales nécessaires à l'activité et la sélectivité des ligands publiés.

Au regard des affinités des peptides cycliques publiés par le groupe de Kessler et les peptides cycliques associés,^{145,146,179-182} il a été mis en évidence qu'une conformation étendue autour du

motif glycine est favorable à une liaison au récepteur $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$, alors qu'une conformation coudée est adéquate à la liaison au récepteur $\alpha_v\beta_3$.

En terme de distance entre les deux fonctions essentielles (acide et basique), il a été clairement mis en évidence qu'une distance comprise entre 7.5 et 8.5 Å est optimale pour une liaison au récepteur $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$, alors qu'une distance inférieure à 6.5 Å est favorable à une liaison au récepteur $\alpha_v\beta_3$.^{198,199}

De nombreux travaux portant sur les mimes de la chaîne latérale de l'arginine ont été proposés dans la littérature. Il convient d'examiner les principaux résultats en termes de flexibilité et de longueur du bras portant le mime de la guanidine et également la basicité du groupe choisi pour mimer cette fonction.

En terme de flexibilité du bras portant le mime de la guanidine, il ne semble pas possible d'affirmer ou d'infirmier que l'utilisation d'un bras espaceur rigide soit plus favorable à un gain d'activité. Il est possible de relever dans la littérature qu'un bras espaceur rigidifié de type pipéridine ou benzène a permis d'améliorer nettement l'affinité.^{183,200} A l'inverse, de nombreux composés publiés par Hoechst Marion Roussel,¹⁸⁹ DuPont^{185,186} ou Smithkline Beecham^{187,188} présentant des affinités tout à fait intéressantes affichent un bras espaceur flexible.

En terme de longueur, deux ou trois atomes de carbone ou hétéroatome séparant le mime de la guanidine et le corps central de la molécule sont optimum pour l'activité. D'une manière générale, on peut observer une distance optimale de 12 liaisons C-C pour un antagoniste de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$, alors que 13 liaisons sont nécessaires à une affinité pour l'intégrine $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$.¹⁸⁹

Comme c'est couramment le cas sur diverses cibles biologiques comportant un acide aminé arginine, de nombreux travaux ont visé à remplacer la fonction guanidine par des mimes en introduisant des fonctions moins basiques qu'une guanidine et présentant un caractère plus ou moins aromatique en utilisant par exemple des guanidines cycliques de types imidazoles ou 2-aminobenzimidazole.^{183,186,189,198} Il est observé que ces modifications ont une profonde influence sur l'activité et la sélectivité des ligands. Quelques exemples de mimes de guanidine largement utilisés dans la littérature sont représentés sur le schéma ci-dessous.

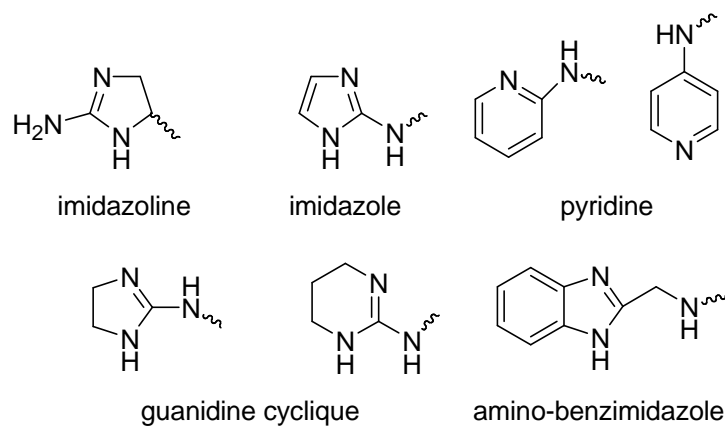


Figure 46

III- Travaux réalisés : Synthèse d'analogues de RGD

Le précédent chapitre a été consacré à la synthèse de plates-formes sucre hétérocycle fusionnés ainsi qu'à l'étude de leur réactivité. A l'évidence, le bicyclic SMe-pyrimidino-pyranoside est la plate-forme la plus intéressante à utiliser pour la construction de composés peptidomimétiques. En effet, nous avons montré que ce composé présente trois sites réactionnels dont on maîtrise la réactivité : les deux hydroxyles en position 4 et 6 de la partie pyranose et la fonction thioéther de méthyle sur la partie pyrimidine.

De plus, nous avons montré précédemment qu'il est possible d'ancrer sur la partie hétérocycle azoté des bras portant une fonction amine et ester grâce à la réaction pallado-catalysée de type Stille. Il est également possible d'introduire par alkylation régiosélective du diol-4,6 un bras portant diverses fonctions ester.

Au regard de ces résultats préliminaires obtenus lors de l'étude de la réactivité de la plate-forme et des résultats antérieurs publiés par le groupe, nous avons souhaité appliquer la méthodologie développée à la synthèse de mimes moléculaires du peptide RGD.

III.1- Obtention d'un premier d'analogue

A partir du composé **91** issu de l'alkylation régiosélective du diol-4,6 et possédant une fonction ester de *tert*butyle jouant le rôle de la chaîne latérale de l'acide aspartique, nous avons réalisé une réaction de couplage de type Stille dans les conditions mises au point et décrites dans le chapitre précédent en utilisant un stannane fonctionnalisé et préalablement préparé. Cette réaction nous a permis d'introduire sur la partie hétérocycle pyrimidine un bras comportant une fonction amine protégée par un Boc qui jouera le rôle de mime de la chaîne latérale de l'arginine.

La réaction de couplage pallado-catalysée a été effectuée sur le composé **91** et a permis d'obtenir le produit doublement fonctionnalisé **102** avec un rendement convenable de 62%.

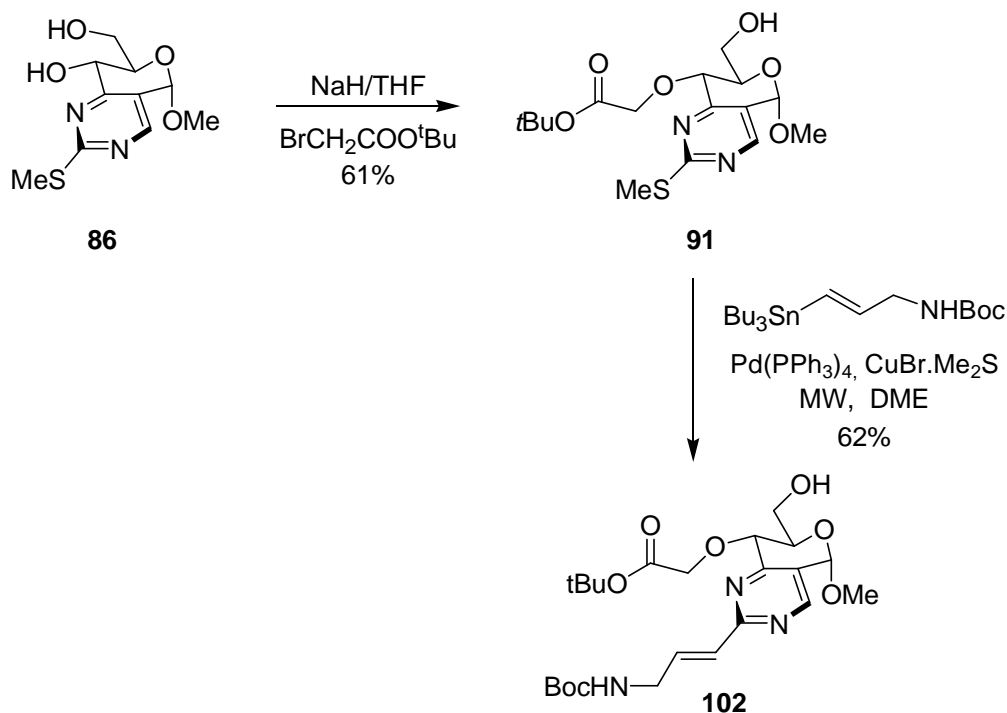
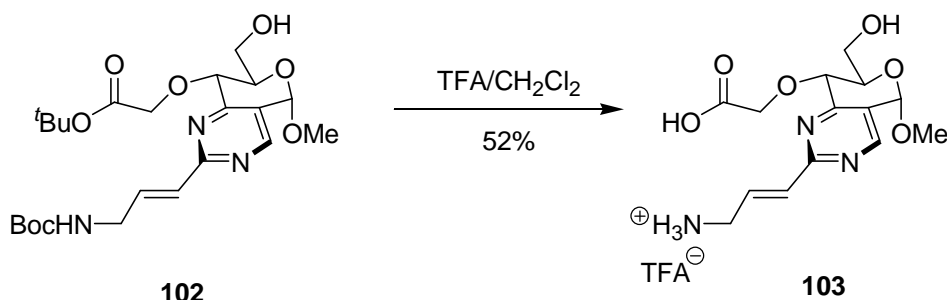


Schéma 107

Ce résultat nous a permis de montrer l'efficacité de la réaction de couplage pallado-catalysée sur un composé présentant une fonction alcool libre et une chaîne fonctionnalisée par une fonction ester. En effet, nous avons décrit dans le chapitre précédent des réactions de couplage pallado-catalysé de type Stille et Suzuki qui s'opéraient avec une grande efficacité, mais uniquement sur la plate-forme protégée par un benzylidène au niveau du diol-4,6.

Les groupements Boc et l'ester de *tert*butyle étant labiles en milieu acide, nous avons déprotégé les fonctions amine et ester par action du TFA dans le dichlorométhane. Le produit totalement déprotégé **103** obtenu avec un rendement de 52 % après purification sur une colonne préparative de silice C18. Ce composé **103** peut être considéré comme un premier analogue du tripeptide RGD.



III.2- Introduction d'une fonction guanidine

Nous avons souhaité également explorer des conditions permettant de transformer la fonction amine en fonction guanidine.

III.2.1- Déprotection sélective du Boc

Tout d'abord, nous avons cherché à déprotéger sélectivement le groupement Boc sans toucher à la fonction ester de tertbutyle.

Quelques méthodes permettant ce genre de déprotection sélective sont décrites dans la littérature.

Coudert *et al.* ont mis en place une méthode de déprotection sélective de carbamate en utilisant Bu_4NF . Les auteurs ont réalisé la déprotection de carbamate de différents composés possédant des esters de tertbutyle, d'éthyle et de méthyle par action de Bu_4NF dans le THF à reflux ou température ambiante et en faisant varier le nombre d'équivalent d'ions fluorure.²⁰¹

Nous avons testé cette méthode sur le composé **102**, tout d'abord par action de Bu_4NF (4 éq.) à température ambiante. Dans ces conditions, le produit de départ reste inchangé et aucune évolution de la réaction n'est observée. La réaction a été reproduite en utilisant deux équivalents de Bu_4NF et en portant le mélange réactionnel à reflux. On observe la disparition du produit de départ, mais le produit plus polaire obtenu ne donne pas de coloration significative à la ninhydrine. Nous avons engagé ce produit dans une réaction visant à protéger à nouveau l'amine supposée obtenue par un groupe Boc, ce qui devait conduire à l'obtention du produit de départ **102**. Après mise en réaction avec Boc_2O dans le dichlorométhane, aucune trace du composé **102** n'a été observée, nous conduisant ainsi à renoncer à cette méthode de déprotection sélective.

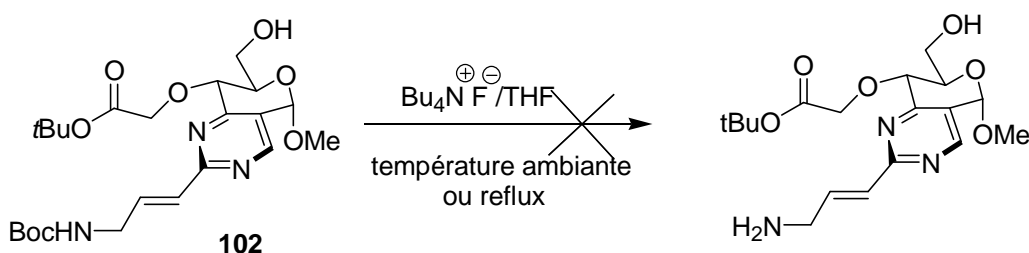


Schéma 109

Dans la littérature, une autre méthode de déprotection sélective de fonctions *N*-Boc en présence de fonction ester (tertbutyle, méthyle) a été rapportée récemment.²⁰² Cette réaction est réalisée en utilisant le TFA dans le dichlorométhane à 60°C par irradiation micro-onde. A la fin de l'irradiation, l'ajout d'une résine échangeuse d'ions légèrement basique Amberlyst A-21 permet l'obtention de l'amine libre (schéma 110).

Il est à noter l'efficacité de cette méthode sur une *N*-Boc proline présentant un ester tertbutylique.

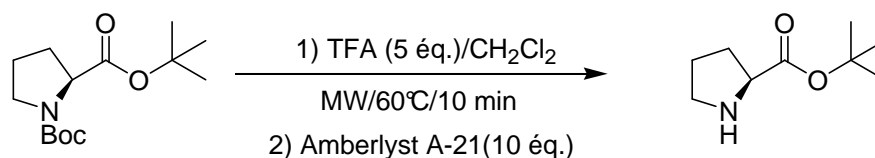


Schéma 110

Cette méthode appliquée au composé **102** a permis d'observer en CCM la formation de l'amine ainsi que la formation d'un produit plus polaire correspondant au produit totalement déprotégé. Même en diminuant le nombre d'équivalent de TFA et le temps d'irradiation, il ne nous a pas été possible d'obtenir uniquement le produit *N*-déprotégé.

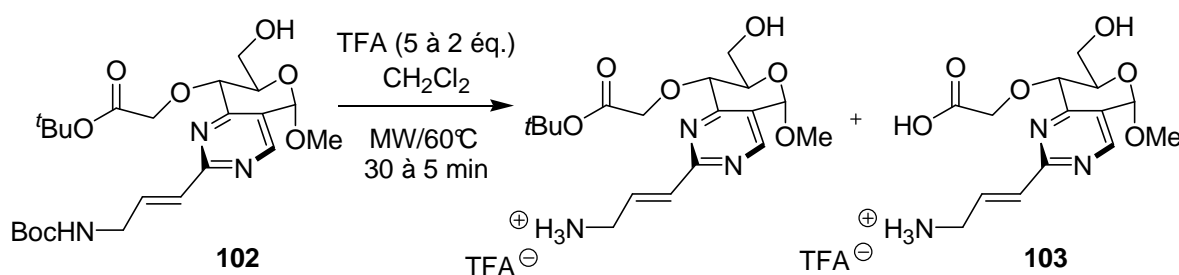
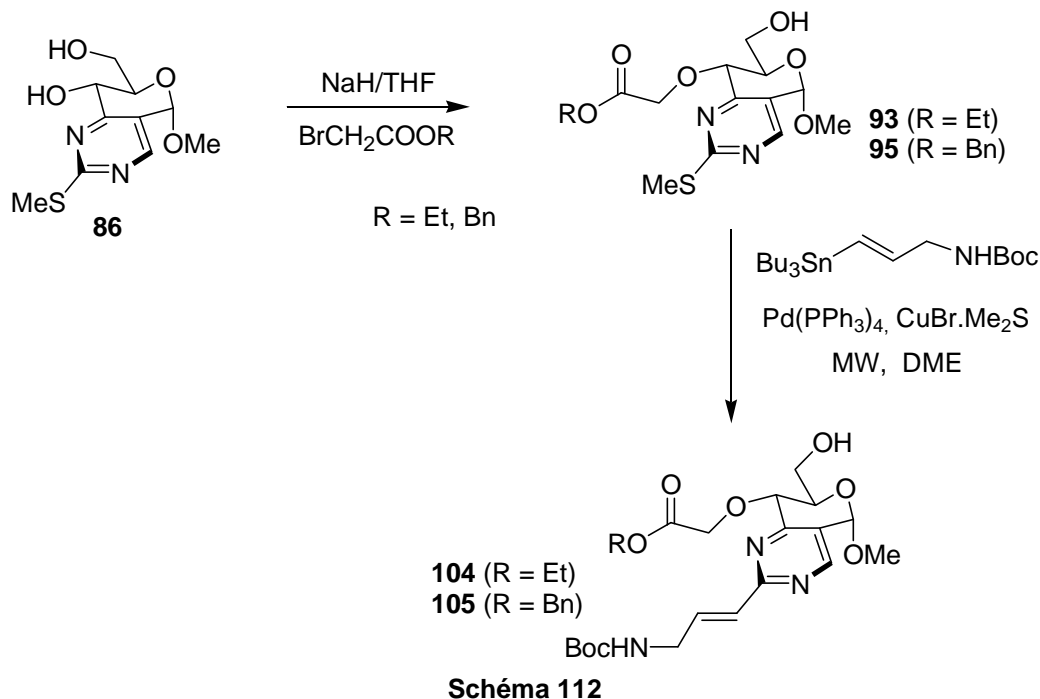


Schéma 111

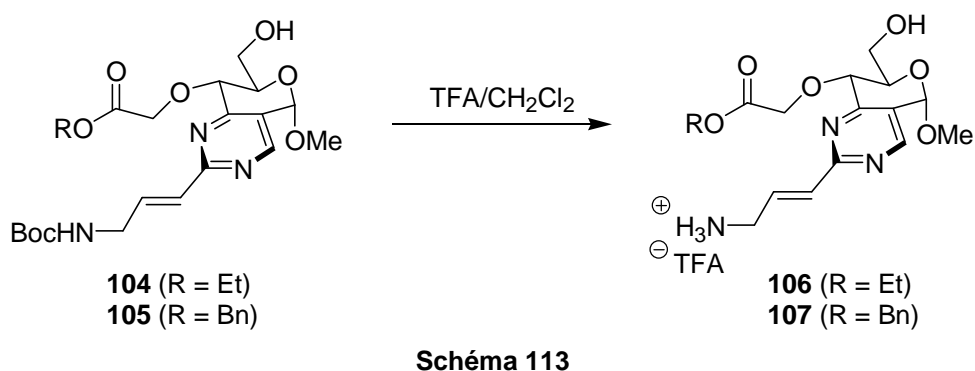
La déprotection sélective du groupement Boc en présence d'un ester *tert*butylique n'ayant pas pu être réalisée, nous avons préparé les composés **93** et **95** munis de bras portant des esters éthylique et benzylique avec des rendements de 68% et 62% respectivement. Ces deux esters sont non labiles en milieu acide. Le choix de ces esters éthylique et benzylique s'explique par le

fait qu'il est possible de les déprotéger par saponification en milieu basique (ester éthylique) et par hydrogénation (ester benzylique).

Ces deux composés (**93** et **95**), soumis à une réaction de couplage pallado-catalysé de type Stille avec la *N*-Boc tributylstannylallylamine comme partenaire, a permis d'obtenir les produits de couplage **104** et **105** avec des rendements de 76% et 74% respectivement.



Ces composés solubilisés dans le dichlorométhane en présence de 10 à 15% de TFA ont permis d'accéder aux produits *N*-déprotégés **106** et **107**. Les rendements n'ont pas été calculés puisque les produits n'ont pas été purifiés. En outre, les spectres RMN ¹H ont montré sans ambiguïté la disparition du groupement Boc.



III.2.2- Réaction de guanidylation

Ayant en main la plate-forme fonctionnalisée par une fonction ester (éthylque ou benzylique) et un bras portant une amine libre, nous avons envisagé de transformer la fonction amine en guanidine.

Dans la littérature, la transformation d'une fonction amine en fonction guanidine est classiquement réalisée par l'intermédiaire d'agents de guanidylation. Les sels de S-méthylisothiourée apparaissent dans la littérature comme agent de guanidylation largement utilisés.^{203, 204, 205}

Les *N,N*-di-(*tert*butoxycarbonyl)-S-méthylisothiourée et *N,N*-di-(benzyloxycarbonyl)-S-méthylisothiourée constituent des réactifs de choix pour la préparation de guanidine diprotégée. L'utilisation de sel de mercure ou de cuivre permet d'augmenter la réactivité du système grâce à la formation de complexe avec le soufre.²⁰⁶

Nous avons réalisé la diprotection de la S-méthylthiourée par deux groupements Boc et benzyloxycarbonyl conformément aux modes opératoires décrits dans la littérature.²⁰⁷⁻²¹⁰

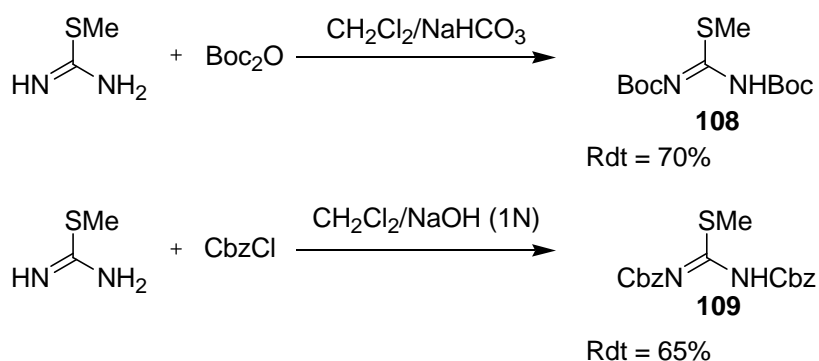
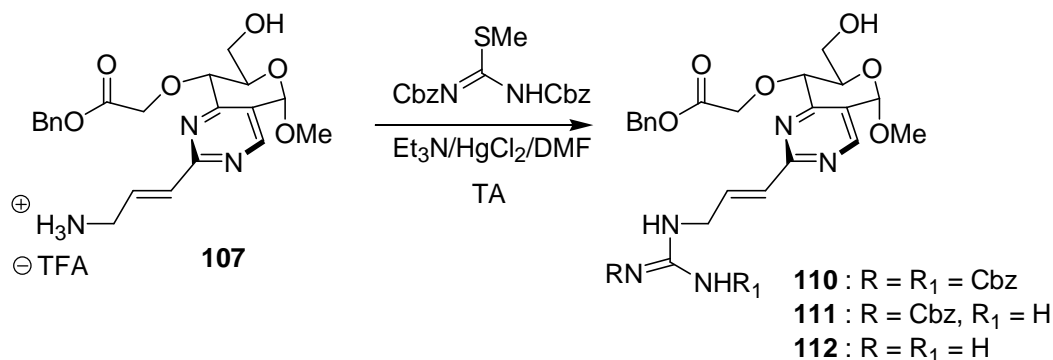


Schéma 114

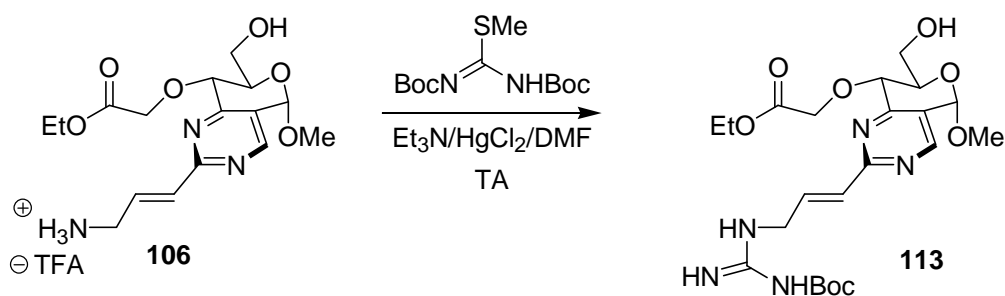
Ces deux réactifs de guanidylation obtenus ont été mis en réaction avec les amines **107** et **106** préalablement préparées, la *N,N*-di-(benzyloxycarbonyl)-S-méthylisothiourée a été condensée sur le composé **107** portant une fonction ester de benzyle, avec la préoccupation de déprotéger «one pot» les trois groupes protecteurs ester benzylique et benzyloxycarbonyles.

Les couplages ont été réalisés dans un minimum de DMF en présence de HgCl2 et de Et3N. Au départ de l'amine **107**, le produit de guanidylation attendu **110** a été obtenu avec un rendement global sur les deux étapes de 26% (réaction de déprotection du Boc et guanidylation). Deux autres produits ont été aussi obtenus : l'un présentant la fonction guanidine totalement déprotégée (8%) et un deuxième où la fonction guanidine ne présente qu'un groupe

benzyloxycarbonyle (5%). Même si les produits de guanidylation n'ont pas été obtenus avec une extrême pureté, la perte du (ou des) groupement(s) protecteur(s) a pu être confirmée par RMN ^1H et spectrométrie de masse.



Par condensation de *N,N*-di-(tertbutoxycarbonyl)-*S*-méthylisothiourée sur l'amine **106**, le produit de guanidylation est obtenu avec un rendement de 22%, mais là encore la perte d'un groupement *tert*butoxycarbonyl a été observée et confirmée par RMN ^1H et spectrométrie de masse.



III.3- Introduction de mimes de la fonction guanidine

A l'image de nombreux travaux décrits dans la littérature,²¹¹ c'est tout naturellement que nous avons initié une étude visant à faire varier la nature du groupe susceptible de mimer la fonction guanidine. L'utilisation d'alkyl *S*-méthylisothiourée ou de cycloalkyl *S*-méthylisothiourée est largement décrite dans la littérature pour transformer une lysine en arginine substituée.²⁰⁵ Nous avons choisi de vérifier la réactivité de l'amine **EC** avec le 2-(3,5-diméthylpyrazolyl)-4,5-dihydro imidazoline commercialement disponible et qui permet l'introduction de guanidine cyclique.

L'utilisation de ce réactif détaillé ci-dessous est décrite dans la littérature sans protection préalable de l'imidazole. La réaction de guanidylation suivie de la déprotection de la fonction

ester *tert*butylique conduit au composé recherché avec un très modeste rendement de 20% sur les deux étapes (schéma 117).¹⁸⁶

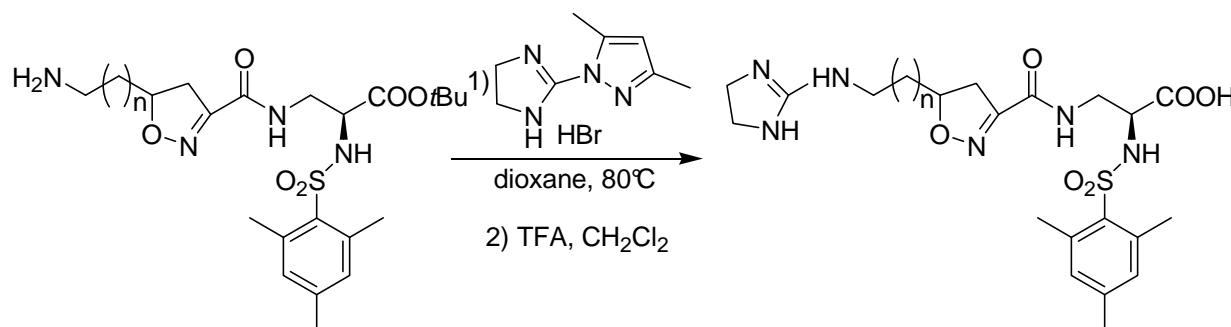


Schéma 117

Il est à noter l'utilisation de ce même réactif avec protection préalable de la fonction amine de l'hétérocycle imidazoline par un Boc. Dans ce cas le produit de guanidylation a pu être obtenu avec un rendement de 53% (schéma 118).²¹²

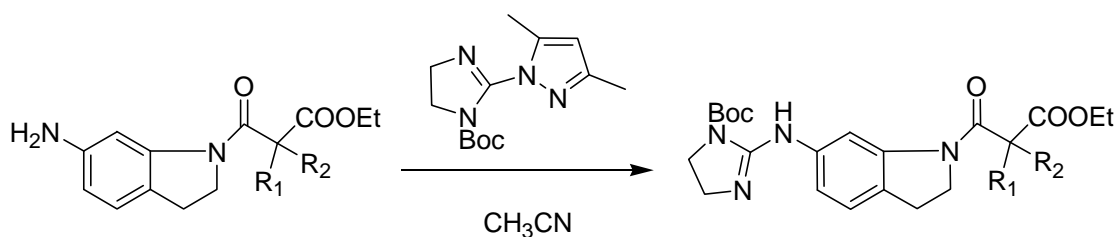
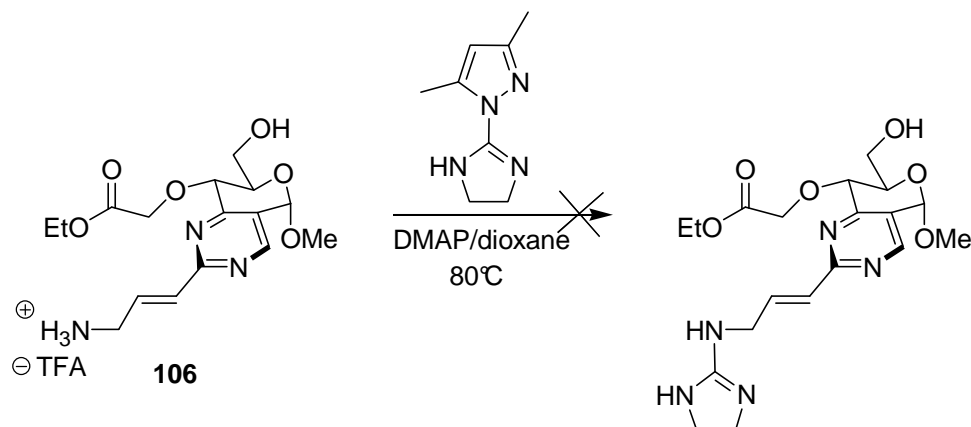


Schéma 118

Nous avons cherché à condenser ce réactif de guanidylation sur l'amine **106** préalablement préparée. La réaction réalisée dans le dioxane à reflux en présence d'une quantité catalytique de DMAP ne nous a pas permis d'isoler le produit recherché. Après analyse du brut réactionnel en RMN ¹H, il est à noter l'absence de signaux de la plate-forme pyrimidino-pyranoside, laissant supposer une dégradation du produit dans ces conditions opératoires.



L'utilisation de réactif de guanidylation préalablement *N*-Boc protégé sur le cycle imidazole associé à l'emploi de conditions réactionnelles plus douces (température ambiante) aurait peut être permis d'obtenir le produit recherché.

III.4- Conclusion

Ces travaux nous ont permis dans un premier temps un accès rapide à un premier composé analogue du tripeptide RGD en peu d'étapes avec des rendements tout à fait satisfaisants.

Même s'ils demeurent incomplets, les travaux initiés montrent les potentialités de la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside dans la synthèse de mimes moléculaires de RGD.

Les réactions de guanidylation ont été effectuées sur les composés présentant une amine libre et ont conduit à l'introduction d'une fonction guanidine sur la plate-forme avec des rendements modestes. Cependant, ces réactions, effectuées sur de petites quantités de produits, mériteraient une mise au point afin d'améliorer les conditions opératoires.

Pour l'introduction de mimes de guanidines cycliques, il nous semble qu'une purification préalable des produits comportant la fonction amine libre est nécessaire.

Par ailleurs, il est à noter que d'autres méthodes d'introduction de mimes de guanidine peuvent être envisagées : par amination réductrice sur la fonction amine libre et par réaction d'alkylation sélective du NHBoc.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Dans le cadre de la recherche de structures peptidomimétiques capables de mimer les peptides endogènes, nous avons développé dans un premier temps une voie d'accès rapide et efficace à des plates-formes bicycliques de type pyrazolo-pyranoside et pyrimidino-pyranoside par des réactions de cyclisation mettant en jeu un intermédiaire céto-sucré α,β -insaturé avec différents nucléophiles, à savoir l'hydrazine, la guanidine et la S-méthylthiourée.

La réactivité de la plate-forme pyrazolo-pyranoside a été étudiée et a permis la fonctionnalisation de la partie pyrazole par alkylation avec différents groupes capables de mimer, par eux même ou après dérivatisation, les chaînes latérales d'acides aminés. La déprotection du benzylidène de la partie pyranose par hydrolyse acide a mis en évidence une réactivité inattendue de ce système tricyclique. Dans certaines conditions, l'ouverture du cycle pyranose a conduit par une voie originale à des pyrazoles chiraux hautement fonctionnalisés, qui sont par ailleurs des composés d'intérêt biologique.

Pour la plate-forme amino-pyrimidino-pyranoside, la fonctionnalisation de la partie pyranose a été réalisée après une hydrolyse acide du benzylidène et introduction de chaîne fonctionnalisée sur les alcools en position 4 et 6. Malgré tous les essais réalisés, la réactivité de la partie aminopyrimidine reste à poursuivre.

En ce qui concerne la SMe-pyrimidino-pyranoside **6**, les réactions de couplages pallado-catalysés sur l'hétérocycle pyrimidine ont permis l'installation de plusieurs groupements (aryl, hétéroaryl, alkenyl) ainsi que l'ancrage de bras fonctionnalisés par des fonctions ester et amine. Après hydrolyse acide du benzylidène du pyranose, le diol-4,6 obtenu a été alkylé de manière régiosélective et différents groupements (méthyl, allyl, $-\text{CH}_2\text{COOEt}$, $-\text{CH}_2\text{COO}^t\text{Bu}$, $-\text{CH}_2\text{COOBn}$) ont été introduits.

Cette plate-forme qui présente trois points d'ancrage possibles de diversité moléculaire est un outil d'une grande adaptabilité pour la construction de peptidomimétiques à large champ d'application.

Cet outil a été utilisé dans le cadre de la synthèse de mimes moléculaires du tripeptide RGD que nous avons initiée par l'introduction d'un bras amine sur la fonction thioester de la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside déjà fonctionnalisée par un groupe ester en position 4. Il apparaît également que cette plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside pourrait servir de corps central pour la préparation de mimes moléculaires de la somatostatine potentiellement actifs en un nombre d'étapes limité.

BIBLIOGRAPHIE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Gante, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1699.
- (2) Hruby, V. J.; Al-Obeidi, F.; Kazmierski, W. *Biochem. J.* **1990**, 268, 249.
- (3) Vagner, J.; Qu, H.; Hruby, V. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 292.
- (4) Campiglia, P.; Aquino, C.; Bertamino, A.; Sala, M.; Gomez-Monterrey, I. M.; Novellino, E.; Grieco, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 731.
- (5) Spalota, A. F. In *Chemistry and Biochemistry of Amino acids, Peptides and Proteins*, 1983, Vol. VII, p. 267.
- (6) Fung, S.; Hruby, V. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, 9, 352.
- (7) Hruby, V. J. *Life Science* **1982**, 31, 189.
- (8) Kessler, H. *Angew. Chem.* **1982**, 94, 509.
- (9) Marshall, G. H. *Tetrahedron* **1993**, 49, 3547.
- (10) Jackson, S.; Degrado, W.; Dwivedi, A.; Parthasarathy, A.; Higley, A.; Krywko, J.; Rockwell, A.; Markwalder, J.; Wells, G.; Wexler, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3220.
- (11) Dziadulewicz, K. E.; Brown, C. M.; Dunstan, R. A.; Lee, W.; Said, B. N.; Garratt, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 463.
- (12) Jackson, W. R.; Tabone, C. J.; Howbert, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 205.
- (13) Enholm, E.; Bharadwaj, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3470.
- (14) Alongi, M.; Minetto, G.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7069.
- (15) Kulesza, A.; Ebetino, H. F.; Mishra, K. R.; Cross-Doersen, D.; Mazur, W. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1163.
- (16) Smith, I. B. A.; Knight, D. S.; Sprengeler, A. P.; Hirschmann, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 1021.
- (17) Palomo, C.; Aizpurua, M. J.; Balentova, E.; Jimenez, A.; Oyarbide, J.; Fratila, R. M.; Miranda, J. I. *Org. Lett.* **2007**, 9, 101.
- (18) Rao, M. H. V. R.; Pinyol, E.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 736.
- (19) Hirschmann, R.; Nicolaou, K. C.; Piertranico, S.; Salvino, J.; Leahy, E. M.; Sprengeler, P. A.; Furst, G.; Smith III, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9217.

- (20) Papageorgiou, C.; Haltiner, R.; Bruns, C.; Petcher, T.; *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 135.
- (21) Dinh, T. Q.; Smith, C. D.; Du, X.; Armstrong, R. W. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 981.
- (22) Le Diguarther, T.; Boudon, A.; Elwell, C.; Paterson, D. E.; Billington, D. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1983.
- (23) Hanessian, S.; Saavedra, O. M.; Xie, F.; Amboldi, N.; Battistini, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 439.
- (24) Murphy, P. V.; O'Brien, L. J.; Gorey-Feret, J. L.; Smith, I. B. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2259.
- (25) Gopal, R. B.; Vankar, D. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2001.
- (26) Murphy, P. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4177.
- (27) Le Merrer, Y.; Poitout, L.; Depezay, J. C. Dosbaa, I.; Geoffroy, S.; Foglietti, M. *J. Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 519.
- (28) Gouin, S. G.; Murphy, P. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8527.
- (29) Nicolaou, K. C.; Trujillo, J. I.; Chibale, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8751.
- (30) Locardi, E.; Boer, J.; Modlinger, A.; Schuster, A.; Holzmann, B.; Kessler, H. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5752.
- (31) Gruner, S. A. W.; Locardi, E.; Lohof, E.; Kessler, H. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 491.
- (32) Chapleur, Y.; Euvrard, M. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1987**, 883.
- (33) Mayon, P.; Euvard, M. N.; Moufid, N.; Chapleur, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1994**, 399.
- (34) Wood, A. J.; Jenkins, P. R.; Fawcett, J.; Russell, D. J. *Chem. Commun* **1995**, 1567.
- (35) Bonnert, R. V.; Howarth, J.; Jenkins, P. R.; Lawrence, N. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, *1*, 1225.
- (36) Wood, A. J.; Holt, D. J.; Dominguez, M. C.; Jenkins, P. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8522.
- (37) Sinou, D.; Bedjeguelal, K. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 335.
- (38) Cipolla, L.; Peri, F.; La, C. F.; Nicotra, F. *Curr. Org. Synthesis* **2005**, *2*, 227.

- (39) Enderlin, G.; Taillefumier, C.; Didierjean, C.; Chapleur, Y. *Tetrahedron : Asymmetry* **2005**, *16*, 2459.
- (40) Cipolla, L.; Forni, E.; Jeménez-Barbero, J.; Nicotra, F. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3976.
- (41) Forni, E.; Cipolla, L.; Caneva, E.; La Ferla, B.; Peri, F.; Nicotra, F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1355.
- (42) Peri, F.; Bassetti, R.; Caneva, E.; Gioia, L. D.; La Ferla, B.; Presta, M.; Tanghetti, E.; Nicotra, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, *1*, 638.
- (43) Peri, F.; Airoidi, C.; Colombo, S.; Martegani, E.; Neuren, A. S. V.; Stein, M.; Marinzi, C.; Nicotra, F. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 1839.
- (44) Timmer, M. S. M.; Verdoes, M.; Sliedregt, L. A. J. M.; Van der Marcel, G. A.; Van Boom, J. H.; Overkleeft, H. S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9406.
- (45) Cervi, G.; Peri, F.; Battistini, C.; Gennari, C.; Nicotra, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3349.
- (46) Mari, S.; Canada, F. J.; Jiménez-Barbero, J.; Bernardi, A.; Marcou, G.; Motto, I.; Velter, I.; Nicotra, F.; La Ferla, B. *Eur. J. Org. Chem* **2006**, 2925.
- (47) Venturi, F.; Venturi, C.; Liguori, F.; Cacciarini, M.; Montalbano, M.; Nativi, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6153.
- (48) Fragai, M.; Nativi, C.; Richichi, B.; Venturi, C. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 1345.
- (49) Abrous, L.; Hynes, J. Jr.; Friedrich, R. S.; Smith III, A. B.; Hirschmann, R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1089.
- (50) Abrous, L.; Jokiel, P. A.; Friedrich, S. R.; Hynes, J. Jr.; Smith III, A. B.; Hirschmann, R. *J. Org. Chem* **2004**, *69*, 280.
- (51) Pierschbacher, M. D.; Ruoslathti, E. *Nature* **1984**, *309*, 30.
- (52) Minoux, H.; Moitessier, N.; Chapleur, Y.; Maigret, B. *Lett. Pept. Science* **1997**, *4*, 463.
- (53) Minoux, H.; Moitessier, N.; Chapleur, Y.; Maigret, B. *J. Comp.-Aided Mol. Des.* **1998**, *12*, 533.
- (54) Moitessier, N.; Minoux, H.; Maigret, B.; Chrétien, F.; Chapleur, Y. *Lett. Pept. Science* **1998**, *5*, 75.

- (55) Moitessier, N.; Dufour, S.; Chrétien, F.; Thiery, J. P.; Maignet, B.; Chapleur, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 511.
- (56) Henry, C.; Moitessier, N.; Chapleur, Y. *Mini Rev. Med. Chem.* **2002**, *2*, 531.
- (57) Moitessier, N.; Henry, C.; Maignet, B.; Chapleur, Y. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4178.
- (58) Moitessier, N.; Henry, C.; Aubert, N.; Chapleur, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6191.
- (59) Marco-Contelles, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *66*, 7666.
- (60) Pauson, P. L. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5855.
- (61) Borodkin, V. S.; Shpiro, N. A.; Azov, V. A.; Kochetkov, N. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1489.
- (62) Naz, N.; Al-Tel, T. H.; Al-Abed, Y.; Voelter, W.; Ficker, R.; Hiller, W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3250.
- (63) Holt, D. J.; Barker, W. D.; Jenkins, P. R.; Davies, D. L.; Garratt, S.; Fawcett, J.; Rusell, D. R.; Ghosh, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3298.
- (64) Hotl, D. J.; Barker, W. D.; Jenkins, P. R.; Penda, J.; Ghosh, S. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 482.
- (65) Chapleur, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 140.
- (66) Chapleur, Y.; Longchambon, F.; Gillier, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 563.
- (67) Abdulla, R. F.; Fuhr, K. H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4248.
- (68) Klemer, A.; Rodemeyer, G. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 2612.
- (69) Peseke, K.; Feist, H.; Cuny, E. *Carbohydr. Res.* **1992**, *230*, 319.
- (70) Kuhla, B.; Peseke, K.; Thiele, G. *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 240.
- (71) Ruiz, R. M.; Martínéz, I. O.; Michalik, M.; Reinke, H.; Suarez, J. Q.; Peseke, K. *J. Carbohydr. Chem.* **2004**, *23*, 337.
- (72) Kordian, M.; Feist, H.; Kantlehner, W.; Michalick, M.; Peseke, K. *Z. Naturforsch.* **2006**, *61b*, 406.
- (73) Bhattacharjee, S. S.; et al. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 1195.
- (74) Liptak, A. *Carbohydr. Res.* **1979**, *68*, 151.
- (75) Garegg, P. J.; Hultberg, H. *Carbohydr. Res.* **1981**, *93*, C10-C11.

- (76) Chapleur, Y.; Boquel, P.; Chrétien, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1989**, *I*, 703.
- (77) Deninno, M. P.; Etienne, J. B.; Duplantier, K. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 669.
- (78) Debenham, S. D.; Toone, E. J. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 385.
- (79) Sakagami, M.; Hamana, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5547.
- (80) Hanessian, S. *Carbohydr. Res.* **1966**, 86.
- (81) Hullar, T. L.; Siskin, S. B. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 225.
- (82) Chrétien, F.; Khaldi, M.; Chapleur, Y. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1589.
- (83) Bew, S. P.; Bull, S. D.; Davies, S. G.; Savory, E. D.; Watkin, D. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9387.
- (84) David, S.; Hanessian, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 643.
- (85) Halcomb, R. L.; Boyer, S. H.; Wittman, M. D.; Olson, S. H.; Denhart, D. J.; Liu, K. K.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5720.
- (86) Pedretti, V.; Mallet, J. M.; Sinay, P. *Carbohydr. Res.* **1993**, *244*, 247.
- (87) Katritzky, A. R.; Boulton, A. J. Eds., *Academic Press, New York, N. Y.* **1966**, 414.
- (88) Shofield, K.; Grimmett, M. R.; Keene, B. R. T. In *The Azoles*; Cambridge University Press: London, **1976**, p. 74.
- (89) Tarrago, G.; Ramdani, A.; Elguero, J.; Espada, M. *J. Heterocyclic. Chem.* **1980**, *17*, 137.
- (90) Malhatra, M.; Falt-Hansen, B.; Becher, J. *J. Heterocyclic. Chem.* **1991**, *28*, 1837.
- (91) Montoya, V.; Pons, J.; Branchadell, V.; Ros, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12377.
- (92) Rosati, O.; Curini, M.; Marcotullio, M. C.; Macchiarulo, A.; Perfumi, M.; Mattioli, L.; Rismondo, F.; Cravotto, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3463.
- (93) Kost, A. N.; Grandberg, I. I. *Progress in Pyrazole Chemistry In Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Boulton, A. J., Eds.; Academic Press: New York, **1966**, Vol. 3, p. 414.
- (94) Elguero, J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1996**, Vol. 3, pp. 1-75.
- (95) Katritzky, A. R.; Wang, M.; Zhang, S.; Voronkov, M. V.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6787.

- (96) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6737.
- (97) Lee, K. Y.; Gowrisankar, S.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 5387.
- (98) Xie, W.; Chipman, J. G.; Robertson, D. L.; Erikson, R. L.; Simmons, D. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1991**, *88*, 2692.
- (99) Dewitt, D. L. *Mol. Pharmacol* **1999**, *4*, 625.
- (100) Marnett, L. J.; Kalgutkar, A. S. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 482.
- (101) Hawkey, C. J. *Lancet* **1999**, *353*, 307.
- (102) Romero, D. L.; Olmsted, R. A.; Poel, T. J.; Morge, R. A.; Biles, C.; Keiser, B. J. et al. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3769.
- (103) Vane, J. R.; Botting, R. M. *William Harvey Press : London*, **1998**.
- (104) Genin, M. J.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Poppe, S. M.; Swaney, S. M.; Tarpley, W. G.; Yagi, Y.; Romero, D. L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1034.
- (105) Plount Price, M. L.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9455.
- (106) Samb, I.; Pellegrini-Moïse, N.; Chapleur, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7978.
- (107) Pearson, R. G.; Songstad, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1827.
- (108) Fossey, J.; Loupy, A.; Strzelecka, H. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1935.
- (109) Rastogi, R.; Sharma, S. *Synthesis* **1983**, 861.
- (110) Abarghaz, M.; Kerbal, A.; Bourguignon, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6463.
- (111) Moutou, J. L.; Schmitt, M.; Wermuth, C. G.; Bourguignon, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6883.
- (112) Moutou, J. L.; Schmitt, M.; Collot, V.; Bourguignon, J. J. *Heterocycles*, **1997**, *45*, 897.
- (113) El-Masry, A. H. *Pak. J. Sci. Ind. Res.* **2002**, *45*, 69.
- (114) Slee, D. H.; Chen, Y.; Zhang, X.; Moorjani, M.; Lanier, M. C.; Lin, E.; Rueter, J. K.; Williams, J. P.; Lechner, S. M.; Markison, S.; Malany, S.; Santos, M.; Gross, R. S.; Jalali, K.; Sai, Y.; Zuo, Z.; Yang, C.; Castro-Palomino, J.C.; Crespo, M. I.; Prat, M.; Gual, S.; Diaz, J. L.; Saunders, J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1719.
- (115) Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3229.
- (116) Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260.

- (117) Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 91.
- (118) Kusturin, C. L.; Liebeskind, L. S.; Neumann, W. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 983.
- (119) Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4309.
- (120) Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979.
- (121) Alphonse, F. A.; Suzenet, F.; Keromnes, A.; Lebret, B.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2002**, *5*, 803.
- (122) Egi, M.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 801.
- (123) Alphonse, F. A.; Suzenet, F.; Keromnes, A.; Lebret, B.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 803.
- (124) Oumouch, S.; Bourotte, M.; Schmitt, M.; Bourguignon, J. J. *Synthesis* **2005**, 25.
- (125) Leconte, N.; Pellegatti, L.; Taatibouet, A.; Suzenet, F.; Rollin, P.; Guillaumet, G. *Synthesis* **2007**, 857.
- (126) Leconte, N.; Keromnes-Wuillaume, A.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *Synlett* **2007**, 204.
- (127) Oda, H.; Kobayashi, T.; Kosugi, M.; Migita, T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 695.
- (128) Wang, Z.; Moloney, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9629.
- (129) Kende, A. S.; De Vita, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 307.
- (130) Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Dimock, S. H.; Reuter, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2065.
- (131) Capella, L.; Degl'Innocenti, A.; Mordini, A.; Reginato, G.; Ricci, A.; Seconi, G. *Synthesis* **1991**, 1201.
- (132) Labadie, J. W.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6129.
- (133) Stulgies, B.; Prinz, P.; Magull, J.; Rauch, K.; Meindl, K.; Ruhl, S.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 308.
- (134) Brown, H. C.; Vara Prasad, J. V. N.; Zee, S. H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 439.
- (135) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.
- (136) Dirat, O.; Vidal, T.; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4801.
- (137) Haines, A. H. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1976**, *33*, 11.

- (138) Brazeau, P.; Vale, W.; Burgus, R.; Ling, N.; Butcher, M.; Guillemin, R.; *Science* **1973**, *179*, 77.
- (139) Reichlin, S. N. *Engl. J. Med.* **1983**, *309*, 1556.
- (140) Veber, D. F.; Holly, F. W.; Paleveda, W. J.; Nutt, R. F.; Bergstran, S. J.; Bergstrand, S. J.; Torchiana, M.; Glitzer, M. S.; Saperstein, R.; Hirschmann, R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1978**, *75*, 2636.
- (141) Valz, W.; River, J.; Ling, N.; Brown, M. *Metab., Clin. Exp.* **1978**, *27*, 1391.
- (142) Veber, D. F.; Freidinger, R. M.; Perlow, D. S.; Paleveda, W. J. Jr.; Holly, F.; Strachan, R. G.; Nutt, R. F.; Arison, B. H.; Homnick, C.; Randall, W. C.; Glitzer, M. S.; Saperstein, R.; Hirschmann, R. *Nature* **1981**, *292*, 55.
- (143) Chaudhry, A.; Kvols, L. *Curr. Opin. Oncol.* **1996**, *8*, 44.
- (144) Mowery, B. P.; Prasad, V.; Kenesky, C. S.; Angales, A. R.; Taylor, L. L.; Feng, J. J.; Chen, W. L.; Lin, A.; Cheng, F. C.; Smith III, A. B.; Hirschmann, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4397.
- (145) Gurrath, M.; Muller, G.; Kessler, H.; Aumailley, M.; Timpl, R. *Eur. J. Biochem.* **1992**, *210*, 911.
- (146) Muller, G.; Gurrath, M.; Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 326.
- (147) Hynes, R. O. *Cell.* **2002**, *110*, 673.
- (148) Ruoslahti, E. *International Society of matrix Biology.* **2003**, *22*, 459.
- (149) Pytela, R.; Pierschbacher, M. D.; Ruoslahti, E. *Cell* **1985**, *40*, 191.
- (150) Ruoslahti, E. *Cell. Dev. Biol.* **1996**, *12*, 697.
- (151) Ruoslahti, E.; Pierschbacher, M. D. *Science* **1987**, *238*, 491.
- (152) Xiong, J. P.; Stehle, T.; Diefenbach, B.; Zhang, R.; Dunker, R.; Scott, D. L.; Joachimiak, A.; Goodman, S. L.; Arnaout, M. A. *Science* **2001**, *294*, 339.
- (153) Yamada, K. M.; Kennedy, D. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, *71*, 3492.
- (154) Collier, B. S. *J. Clin. Invest.* **1997**, *99*, 1467.
- (155) Scarborough, R. M.; Gretler, D. D. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3453.
- (156) Eldred, C. D.; Judkins, B. D. *Prod. Med. Chem.* **1999**, *36*, 29.
- (157) Ojima, I.; Chakravarty, S.; Dong, Q. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 337.

- (158) Haubner, R.; Finsinger, D.; Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1374.
- (159) Nakamura, I.; Pilkington, M. F.; Lakkakorpi, P. T.; Lipfert, L.; Sims, S. M.; Dixon, S. J.; Rodan, G. A.; Duong, L. T. *J. Cell. Science.* **1999**, *112*, 3985.
- (160) Hartman, G. D.; Duggan, M. E. *Exp. Opin. Invest. Drugs* **2000**, *9*, 1281.
- (161) Brooks, P. C.; Montgomery, A. M. P.; Rosenfeld, M.; Reisfeld, R. A.; Hu, T.; Klier, G.; Cheresch, D. A. *Cell* **1994**, *79*, 1157.
- (162) Chorev, M.; Dresner-Pollak, R.; Eshel, Y.; Rosenblatt, M. *Biopolymers (Peptide Science)* **1995**, 365-375.
- (163) Teitelbaum, S. L. *Science* **2000**, *289*, 1504.
- (164) Bishop, G. G.; McPherson, J. A.; Sanders, J. M.; Hesselbacher, S. E.; Feldman, M. J.; McNamara, C. A.; Gimpe, L. W.; Powers, E. R.; Mousa, S. A.; Sarembock, I. J. *Circulation* **2001**, *103*, 1906.
- (165) Eliceiri, B. P.; Cheresch, D. A. *J. Clin. Invest.* **1999**, *103*, 1227.
- (166) Gan, Z. R.; Gould, R. J.; Jacobs, J. W.; Friedman, P. A.; Polokoff, M. A. *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 19827.
- (167) Oursler, M. J.; Spelsberg, T. C. *Endocrinology* **1993**, *132*, 939.
- (168) Yasuda, T.; Gold, H. K.; Leinbach, R. C.; Yaoita, H.; Fallon, J. T.; Guerrero, L.; Napier, M. A.; Bunting, S.; Collen, D. *Circulation* **1991**, *83*, 1038.
- (169) King, K. L.; D'Anza, J. J.; Bodary, S.; Pitti, R.; Siegel, M.; Lazarus, R. A.; Dennis, M. S.; Hammonds Jr, R. G.; Kukreja, S. C. *J. Bone Mineral Res.* **1994**, *9*, 381.
- (170) Scarborough, R. M.; Rose, J. W.; Hsu, M. A.; Phillips, D. R.; Fried, V. A.; Campbell, A. M.; Nannizzi, L.; Charo, I. F. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 9359.
- (171) Krezel, A. M.; Wagner, G.; Seymour-Ulmer, J.; Lazarus, R. A. *Science* **1994**, *264*, 1944.
- (172) Bach, A. C.; Espina, J. R.; Jackson, S. A.; Stouten, P. F. W.; Duke, J. L.; Mousa, S. A.; DeGrado, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 293.
- (173) Tran, T. A.; Mattern, R. H.; Zhu, Q.; Goodman, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 997.

- (174) Lohof, E.; Planker, E.; Mang, C.; Burkhart, F.; Dechantsreiter, M. A.; Haubner, R.; Wester, H. J.; Schwaiger, M.; Holzemann, G.; Goodman, S. L.; Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2761.
- (175) Belvisi, L.; Bernardi, A.; Checchia, A.; Manzoni, L.; Potenza, D.; Scolastico, C.; Castorina, M.; Cupelli, A.; Giannini, G.; Carminati, P.; Pisano, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1001.
- (176) Belvisi, L.; Bernardi, A.; Colombo, M.; Manzoni, L.; Potenza, D.; Scolastico, C.; Giannini, G.; Marcellini, M.; Riccioni, T.; Castorina, M.; LoGuidice, P.; Pisano, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 169.
- (177) Casiraghi, G.; Rassa, G.; Auzzas, L.; Burreddu, P.; Gaetani, E.; Battistini, L.; Zanardi, F.; Curti, C.; Nicastro, G.; Belvisi, L.; Motto, I.; Castorina, M.; Giannini, G.; Pisano, C. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7675.
- (178) Enholm, E.; Bharadwaj, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *15*, 3470.
- (179) Haubner, R.; Gratias, R.; Diefenbach, B.; Goodman, S. L.; Jonczyk, A.; Kessler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7461.
- (180) Dia, X. D.; Su, Z.; Liu, J. O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6295.
- (181) Dechantsreiter, M.; Planker, E.; Matha, B.; Lohof, E.; Holzemann, G.; Jonczyk, A.; Goodman, S. L.; Kessler, H. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3033.
- (182) Schuman, F.; Muller, A.; Kokschi, M.; Muller, G.; Sewald, N. *J. Am. Chem.* **2000**, 12009.
- (183) Peyman, A.; Gourvest, J. F.; Gadek, T. R.; Knolle, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2874.
- (184) Keenan, R. M.; Miller, W. H.; Barton, L. S.; Bondinell, W. E.; Cousins, R. D.; Know, C.; Lago, M. A.; Nguyen, T. T.; Smith, B. R.; Uzinskas, I. N.; Yuan, C. C. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1801.
- (185) Rockwell, A. L.; Rafalski, M.; Pitts, W. J.; Batt, D. G.; Petraitis, J. J.; DeGrado, W. F.; Mousa, S.; Jadhav, P. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 937.
- (186) Pitts, W. J.; Wityak, J.; Smallheer, J. M.; Tobin, A. E.; Jetter, J.; W.; Buynitsky, J. S. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 27.
- (187) Miller, W. H.; Bondinell, W. E.; Cousins, R. D.; Erhard, K. F.; Jakas, D. R. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1807.

- (188) Lard, M. W.; Stroup, G. B.; Hwang, S. M.; James, I. E.; Rieman, D. J.; Drake, F. H. et al. *Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *291*, 612.
- (189) Peyman, A.; Wehner, V.; Knoll, J.; Stilz, H. U.; Breipohl, G. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 179.
- (190) Batt, D. G.; Petraitis, J. J.; Houghton, G. C.; Modi, D. P.; Cain, G. A.; Corjay, M. H.; Mousa, S. A.; Bouchard, P. J.; Forsythe, M. S.; Harlow, P. P.; Barbera, F. A.; Spitz, S. M., Wexler, R. R.; Jadhav, P. K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 41.
- (191) Anderluh, P. S.; Anderluh, M.; Ilas, J.; Mravljak, J.; Dolenc, M. S.; Stegnar, M.; Kikelj, D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3110.
- (192) Kubota, D.; Ishikawa, M.; Yamamoto, M.; Murakami, S.; Hachisu, M.; Katano, K.; Ajito, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2089.
- (193) Ishikawa, M.; Kubota, D.; Yamamoto, M.; Kuroda, C.; Iguchi, M.; Koyanagi, A.; Murakami, S.; Ajito, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2109.
- (194) Ishikawa, M.; Hiraiwa, Y.; Kubota, D.; Tsushima, M.; Watanabe, T.; Murakami, S.; Ouchi, S.; Ajito, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2131.
- (195) Benfatti, F.; Cardillo, G.; Fabbroni, S.; Gentilucci, L.; Perciaccante, R.; Tolomelli, A.; Baiula, M.; Spampinato, S. *Tetrahedron : Asymmetry* **2006**, *17*, 167.
- (196) Manzoni, M.; Bassanini, M.; Belvisi, L.; Motto, I.; Scolastico, C.; Castorina, M.; Pisano, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1309.
- (197) Gentilucci, L.; Cardillo, G.; Squassabia, F.; Tolomelli, A.; Spampinato, S.; Sparta, A.; Baiula, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2329.
- (198) Keenan, R. M.; Miller, W. H.; Kwon, C.; Ali, F. E.; Callahan, J. F.; Calvo, R. R.; Hwang, S. M.; Kopple, K. D.; Peishoff, C. E.; Samanen, J. M.; Wong, A. S.; Yuan, C. K.; Huffman, W. F. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2289.
- (199) Pfaff, M.; Tangemann, K.; Muler, B.; Gurrath, M.; Muller, G.; Kessler, H.; Timpl, R.; Engel, J. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 20233.
- (200) Goodman, S. L.; Holzemann, G.; Sulyok, G. A. G.; Kessler, H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1045.
- (201) Jacquemard, U.; Bénéteau, V.; Lefoix, M.; Routier, S.; Mérour, J. Y.; Goudert, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10039.

- (202) Srinivasan, N.; Yurek-George, A.; Ganesan, A. *Molecular Diversity* **2005**, 9, 291.
- (203) Rasmussen, C. R.; Villani Jr, F. J.; Reynolds, B. E.; Hood, A. R.; Hecker, L. R.; Nortey, S. O.; Hanslin, A.; Costanzo, M. J.; Powell, E. T.; Molinari, A. J. *Synthesis* **1988**, 456.
- (204) Shotr, J. H.; Biermacher, U.; Dunnigan, D. A.; Leth, T. D. *J. Org. Chem.* **1963**, 6, 275.
- (205) Peterlin-Masic, L.; Kikelj, D. *Tetraheron* **2001**, 57, 7073.
- (206) Kim, K. S.; Quian, L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7677.
- (207) Bergeron, R. J.; McManis, J. S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1700.
- (208) Han, S.; Moore, R. A.; Viola, R. E. *Bioorg. Chem.* **2002**, 30, 81.
- (209) Rose, J. D.; Maddry, J. A.; Comber, R. N.; Suling, W. J.; Wilson, L. N.; Reynolds, R. C. *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 105.
- (210) Wang, X.; Thottathil, J. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, 11, 3665.
- (211) Verdini, A. S.; Lucietto, P.; Fossati, G.; Giordani, C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6541.
- (212) Nagashima, S.; Akamatsu, S.; kawaminami, E.; Kawazoe, S.; Ogami, T.; Matsumoto, Y.; Okada, M.; Suzuki, K. I.; Tsukamoto, S. I. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49, 1420.
- (213) Beynon, P. J.; Collins, P. M.; Doganges, P. T.; Overrend, W. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1966**, 1131.

PUBLICATIONS RELATIVES AU SUJET

- Samb, I.; Pellegrini-Moïse, N.; Chapleur, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 7978-7981.
- Samb, I.; Pellegrini-Moïse, N.; Lamandé-Langle, S.; Chapleur, Y. *Tetrahedron.*, **2009**, 65, 896-902.

PARTIE EXPERIMENTALE

Partie expérimentale

I- Préparation de plates-formes

II- Réactivité de la plate-forme pyrazolo-pyranoside

III- Fonctionnalisation de la plate-forme amino-pyrimidino-pyranoside

IV- Fonctionnalisation de la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside

V- Peptidomimétiques de RGD

Indications générales

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

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 phosphomolybdique.

- une solution de ninhydrine dans l'éthanol.

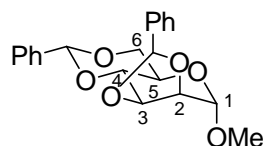
Les chromatographies sur colonne de silice ont été réalisées sur du gel de silice SI 60 (63-200 μM) Merck pour les colonnes ouvertes et 60H (5-40 μM) pour les colonnes HPLC préparatives. Les colonnes HPLC utilisées sont des colonnes de diamètre 20, 80 mm comprimées à 8 bars. Certaines séparations ont 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

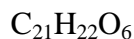
I- Préparation des plates-formes

Composé 1 : Méthyl 2,3:4,6-di-*O* benzyldène- α -D-mannopyranoside

90 g de chlorure de zinc (0.66 mol, 3.3 éq.) fraîchement fondu sont ajoutés à 400 mL de benzaldéhyde, puis 40 g de méthyle α -D-mannopyranoside (0.2 mol) sont additionnés par portion sous forte agitation. La réaction, suivie en CCM, est totale après 5 à 6 heures d'agitation à température ambiante. Après dilution avec 200 mL d'eau et 200 mL d'éther, la phase organique est séparée et séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous vide. Après recristallisation dans un système dichlorométhane/hexane, le composé **1** est obtenu avec un rendement de 81% (60g).



1



MM = 370.19 g/mol, poudre blanche

$[\alpha]_{\text{D}} = -1.9^{\circ}$ ($c = 1.09$, CHCl_3); (Lit.²¹³ $[\alpha]_{\text{D}} = -1.8^{\circ}$, CHCl_3)

Rf = 0.66 (Hexane/EtOAc, 3:1)

Pf = 184-186°C ; (Lit.²¹³ Pf = 182-183°C)

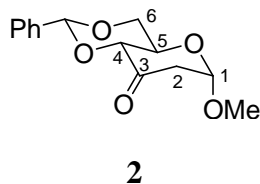
RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 3.42 (s, 3H, *OMe*), 3.80-4.00 (m, 3H, H_4 , H_5 , H_6), 4.16 (d, 1H, H_2 , $J_{2-3} = 5.1$ Hz), 4.38 (d, 1H, H_6' , $J_{6'-6} = 5.8$ Hz), 4.65 (dd, 1H, H_3 , $J_{2-3} = 5.1$ Hz, $J_{3-4} = 7.3$ Hz), 5.03 (s, 1H, H_1), 5.67 (s, 1H, *H benzyldène*), 6.31 (s, 1H, *H benzyldène*), 7.35-7.65 (m, 10H, *H aromatique*).

Composé 2 : Méthyl 4,6-*O*-benzyldène-2-désoxy-3-ulo- α -D-érythro-hexopyranoside

A une solution de 5 g du composé **1** (13.5 mmol) dilué dans 70 mL de THF fraîchement distillé, refroidie à -30°C sous argon, est ajouté rapidement 13.5 mL de butyllithium (33.5 mmol, 2.5 éq.) 2.5 M dans l'hexane. Après 30 à 45 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium (NH_4Cl). Après évaporation du THF, le résidu est repris au dichlorométhane, lavé à l'eau, séché sur sulfate de magnésium puis concentré sous vide. Par recristallisation dans un système dichlorométhane/hexane, la cétone **2** est obtenue avec un rendement de 70% (2.46 g).



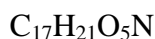
MM = 264.28 g/mol, poudre jaune

[α]_D = +148° (c = 1.04, CHCl₃) ; (Lit.⁶⁸ [α]_D = +153°, CHCl₃)R_f = 0.55 (Hexane/EtOAc, 1:1)Pf = 172-173°C ; (Lit.⁶⁸ Pf = 170-171°C)

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 2.68 (dd, 1H, H₂, $J_{\text{gem}} = 14.5$ Hz, $J_{2-4} = 0.9$ Hz), 2.85 (ddd, 1H, H_{2'}, $J_{\text{gem}} = 14.5$ Hz, $J_{1-2'} = 4.5$ Hz, $J_{2'-4} = 0.9$ Hz), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.92 (app t, 1H, H₆, $J_{5-6} = J_{6-6'} = 10$ Hz), 4.15 (app td, 1H, H₅, $J_{5-4} = J_{5-6} = 10$ Hz, $J_{5-6'} = 4.8$ Hz), 4.32 (dd, 1H, H₄, $J_{4-5} = 10$ Hz, $J_{2'-4} = 0.9$ Hz), 4.39 (dd, 1H, H_{6'}, $J_{6-6'} = 10$ Hz, $J_{5-6'} = 4.8$ Hz), 5.15 (d, 1H, H₁, $J_{1-2'} = 4.5$ Hz), 5.60 (s, 1H, H benzyldène), 7.30-7.50 (m, 3H, H aromatique), 7.50-7.60 (m, 2H, H aromatique) .

Composé 3 : Méthyl (2E)-2-deoxy-2-[(diméthylamino)méthylène]-4,6-O-[(R)-phénylméthylène]-α-D-érythro-hexopyranosid-3-ulose.

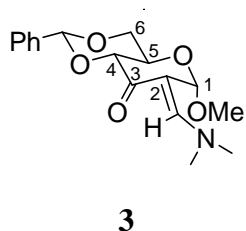
15 mL de diméthylacétal de diméthylformamide (0.126 mol, 6 éq.) sont dilués dans 150 mL de dichlorométhane, on ajoute ensuite 5.7 g de la cétone **2** (21 mmol). Le mélange réactionnel est porté à reflux, tout le solvant est ainsi évaporé. Arrivée à sec, la réaction suivie en CCM est totale. Une recristallisation dans un système dichlorométhane/hexane permet d'isoler l'énaminocétone **3** (5.57 g, 81%).



MM = 319.25 g/mol, poudre marron

[α]_D = +174° (c = 1.02, CHCl₃)R_f = 0.54 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5)

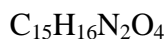
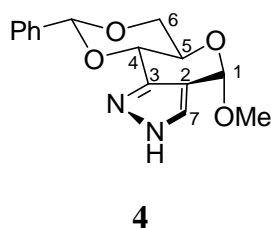
Pf = 167-169°C



RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 3.15 (s, 6H, NMe₂), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.80 (app t, 1H, H₆, $J_{6-6'} = J_{6-5} = 10$ Hz), 4.04 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 10$ Hz), 4.20-4.35 (m, 2H, H₅, H_{6'}), 5.58 (s, 1H, H₁), 5.62 (s, 1H, H benzyldène), 7.30-7.40 (m, 3H, H aromatique), 7.50-7.60 (m, 2H, H aromatique), 7.64 (s, 1H, H₇).

Composé 4 : (4S,5aR,8R,9aS)-2,5a,6,9a-tétrahydro-4-méthoxy-8-phényl-4H-[1,3]-Dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-c]-pyrazole

A une suspension de 2.3 g d'énaminocétone **3** (7.2 mmol) dans 50 mL de méthanol, on ajoute 0.9 mL d'une solution d'hydrate d'hydrazine (28.8 mmol, 4 éq.). Après solubilisation totale, le mélange réactionnel est concentré sous vide. Le résidu solide est purifié par recristallisation dans l'éthanol, le pyrazole **4** est ainsi obtenu avec un rendement de 84% (1.75 g).



MM = 288.30 g/mol, poudre blanche

$[\alpha]_{\text{D}} = +88.3^\circ$ (c = 1.03, CHCl_3)

$R_f = 0.51$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5)

IR : 3271, 2341, 1390

Pf = 221-223°C

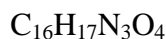
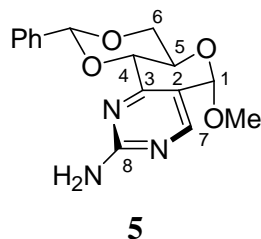
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 3.45 (s, 3H, OMe), 3.90 (app td, 1H, H_5 , $J_{5-6} = J_{5-4} = 10$ Hz, $J_{5-6'} = 4.4$ Hz), 4.01 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-6'} = J_{5-6} = 10$ Hz), 4.41 (dd, 1H, $\text{H}_{6'}$, $J_{6-6'} = 10$ Hz, $J_{5-6'} = 4.4$ Hz), 4.84 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 10$ Hz), 5.65 (s, 1H, H_1), 5.90 (s, 1H, H benzyldène), 7.40-7.55 (m, 5H, H aromatique), 7.75 (s, 1H, H_7), 12.95 (s, 1H, H_8).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz) : δ 54.8 (OMe), 64.4 (C_5), 68.3 (C_6), 73.9 (C_4), 95.6 (C_1), 101.0 (C benzyldène), 114.8 (C_2), 126.5 (2C aromatique), 128.1 (2C aromatique et C_7), 129.0 (C aromatique), 137.6 (Cq aromatique), 144.9 (C_3).

HRMS (ES $^+$) : 311.1009 (calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_4$: 311.1008).

Composé 5 : (2R,4aR,6S,10bS)-4,4a,6,10b-tétrahydro-6-méthoxy-2-phényl-1,3-Dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-d]-pyrimidin-9-amine

0.43 g sodium (18.8 mmol, 2 éq.) sont mis en solution dans 100 mL de méthanol, puis 1.8 g de sel de guanididine ($(\text{NH}_2\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH})\cdot\text{H}_2\text{SO}_4$) (18.8 mmol, 2 éq.) sont additionnés. Le milieu réactionnel est porté au reflux de l'éthanol pendant 20 minutes et on additionne à cette température 3 g d'énaminocétone **3** (9.4 mmol) solubilisé dans un minimum de méthanol. L'agitation est maintenue pendant 2 heures. On filtre à chaud pour enlever les sels restant, puis le produit est cristallisé dans le méthanol. On obtient ainsi le composé **5** avec un rendement de 86% (2.5 g).



MM = 315.1 g/mol, poudre brune

$[\alpha]_{\text{D}} = +4.4^\circ$ (c = 1.01, CHCl_3)

$R_f = 0.50$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95/5)

IR : 2592, 2360, 1396

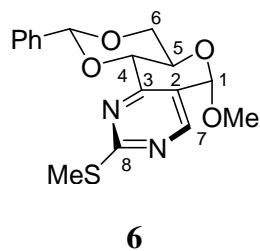
Pf = 223-225°C

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 3.48 (s, 3H, OMe), 3.90-4.00 (m, 2H, H_6 , H_5), 4.35-4.45 (m, 1H, H_6'), 4.64 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 7.9$ Hz), 5.56 (s, 1H, H_1), 5.85 (s, 1H, H benzylidène), 6.97 (s, 2H, NH_2), 7.40-7.55 (m, 5H H aromatique), 8.17 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz) : δ 56.0 (OMe), 63.5 (C_5), 69.1 (C_6), 75.8 (C_4), 97.1 (C_1), 102.4 (C benzylidène), 116.2 (C_2), 127.4 (2C aromatique), 128.9 (2C aromatique), 129.9 (C aromatique), 138.3 (C_q aromatique), 158.6 (C_7), 161.8 (C_3), 164.0 (C_8).

Composé 6 : (2R,4aR,6S,10bS)-4,4a,6,10b-Tetrahydro-6-methoxy-9-methylsulfanyl-2-phenyl-[1,3]-dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-d]-pyrimidine

6.5 g de S-méthylthiourée (23.5 mmol, 1.5 éq.) est mis en solution dans 100 mL d'éthanol sous atmosphère d'argon, puis 6.5 mL de Et_3N (47 mmol, 3 éq.) sont additionnés. Le milieu réactionnel est porté à reflux de l'éthanol pendant 20 minutes et on additionne à cette température 5 g d'énaminocétone (15.6 mmol) solubilisé dans un minimum d'éthanol. L'agitation est maintenue pendant 5 à 6 heures. On filtre à chaud pour enlever les sels restants, puis le produit est cristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi le composé **6** avec un rendement de 87% (4.8 g).



MM = 346.1 g/mol, poudre blanche

$[\alpha]_{\text{D}} = -4.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl_3)

$R_f = 0.60$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1)

IR : 2918, 1586

Pf = 230-231°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.57 (s, 3H, *SMe*), 3.57 (s, 3H, *OMe*), 3.94 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 9.9$ Hz), 4.15 (app td, 1H, H_5 , $J_{6-5} = J_{5-4} = 9.9$ Hz, $J_{6'-5} = 4.8$ Hz), 4.43 (dd, 1H, $J_{6-6'} = 9.9$ Hz, $J_{6'-5} = 4.8$ Hz), 4.62 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.9$ Hz), 5.52 (s, 1H, H_1), 5.75 (s, 1H, *H* benzylidène), 7.35-7.40 (m, 3H, *H* aromatique), 7.55-7.60 (m, 2H, *H* aromatique), 8.41 (s, 1H, H_7).

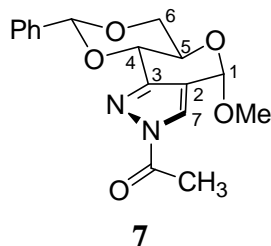
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) : δ 14.4 (*SMe*), 56.3 (*OMe*), 63.0 (C_5), 69.7 (C_6), 75.9 (C_4), 96.6 (C_1), 102.6 (C benzylidène), 122.3 (C_2), 126.6 (2C aromatique), 128.4 (2C aromatique), 129.3 (C aromatique), 137.1 (Cq aromatique), 156.5 (C_7), 161.1 (C_3), 173.7 (C_8).

MS (CI) m/z : 347 (54, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 315 (48), 269 (23), 197 (30), 149 (100), 121 (50).

II- Réactivité de la plate-forme pyrazolo-pyranoside

Composé 7 : (4S,5aR,8R,9aS)-2,5a,6,9a-tétrahydro-4-méthoxy-2-acétoxy-8-phényl-4H-[1,3]-Dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-c]-pyrazole

1 g de pyrazole **4** (3.5 mmol) est mis en solution dans 20 mL de pyridine sous atmosphère inerte. Le chlorure d'acétyle (0.5 mL, 2 éq.) est additionné à 0°C, la réaction suivie par CCM est totale au bout de 4 heures d'agitation à température ambiante. Après avoir concentré le mélange sous vide, le brut est repris dans le dichlorométhane puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par recristallisation dans l'éthanol. Le composé **7** est obtenu avec un rendement de 80% (1.14 g).



MM = 330.34 g/mol, poudre blanche

$[\alpha]_D = +10.6^\circ$ (c = 1.08, CHCl₃)

R_f = 0.62 (CH₂Cl₂/MeOH, 8:2)

IR : 1745, 1043

Pf = 230-232°C

RMN ¹H (DMSO-d₆, 250 MHz) : δ 2.64 (s, 3H, COCH₃), 3.48 (s, 3H, OMe), 3.90-4.10 (m, 2H, H₅, H₆), 4.37 (dd, 1H, H_{6'}, J_{6-6'} = 8.9 Hz, J_{5-6'} = 3.8 Hz), 4.94 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 8.9 Hz), 5.73 (s, 1H, H₁), 5.93 (s, 1H, H benzyldène), 7.44- 7.50 (m, 5H, H aromatique), 8.42 (s, 1H, H₇).

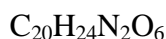
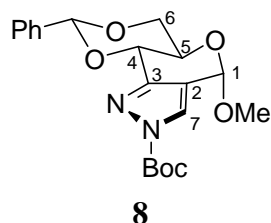
RMN ¹³C (DMSO-d₆, 62.9 MHz) : δ 21.6 (COCH₃), 55.1 (OMe), 63.9 (C₅), 68.2 (C₆), 73.2 (C₄), 94.6 (C₁), 101.3 (C benzyldène), 119.7 (C₂), 126.5 (2C aromatique), 126.7 (C aromatique), 128.2 (2C aromatique), 129.2 (C₇), 137.3 (Cq aromatique), 150.2 (C₃), 169.25 (CO).

MS (EI⁺) m/z : 330 ([M]⁺, 2), 299 (60), 139 (100).

Composé 8 : (4S,5aR,8R,9aS)-2,5a,6,9a-tetrahydro-4-méthoxy-2-(tert-butoxycarbonyl)-8-phényl-4H-[1,3]-Dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-c]-pyrazole

2g du pyrazole **4** (7 mmol), 1.3 mL de triéthylamine (9 mmol, 1.3 éq.) et 84 mg de diméthyl aminopyridine (10 mol%) sont mis en solution dans 100 mL de dichlorométhane anhydre. On additionne goutte à goutte une solution de di-tert-butylidicarbonyl (2 g, 9 mmol, 1.3 éq.) préalablement solubilisé dans 20 mL de dichlorométhane anhydre. La réaction suivie en CCM

est totale au bout de 3 heures d'agitation à température ambiante. Le mélange est lavé à l'eau puis avec une solution de NaHCO_3 . La phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice. On isole le composé **8** avec un rendement de 84% (2.3 g).



MM= 388.16 g/mol, mousse

$[\alpha]_{\text{D}} = +9.4^\circ$ ($c = 1.07$, CHCl_3)

$R_f = 0.55$ (Hexane/EtOAc, 3:2)

IR : 1748, 1261, 1046

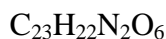
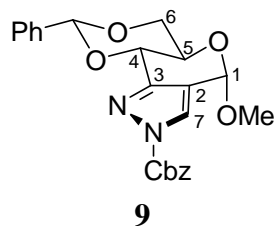
Pf = 118-119°C

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 1.60 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.47 (s, 3H, OMe), 3.88-4.10 (m, 2H, H_5, H_6), 4.38 (dd, 1H, $\text{H}_{6'}$, $J_{6-6'} = 10$ Hz, $J_{5-6'} = 4.5$ Hz), 4.90 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 8.9$ Hz), 5.70 (s, 1H, H_1), 5.92 (s, 1H, H benzyldène), 7.40-7.60 (m, 5H, H aromatique), 8.32 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz) : δ 27.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 55.5 (OMe), 64.4 (C_5), 68.7 (C_6), 73.7 (C_4), 85.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 95.1 (C_1), 101.6 (C benzyldène), 119.2 (C_2), 126.9 (2C aromatique), 128.6 (2C aromatique), 129.6 (C aromatique), 129.9 (C_7), 137.9 (Cq aromatique), 147.4 (C_3), 150.4 (CO).

Composé 9 : (4S,5aR,8R,9aS)-2,5a,6,9a-tétrahydro-4-méthoxy-2-(benzyloxycarbonyl)-8-phényl-4H-[1,3]-Dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-c]-pyrazole

1 g du pyrazole **4** (3.7 mmol), 0.75 mL de triéthylamine (5.5 mmol, 1.5 éq.) et le diméthyl aminopyridine (10 mol%) sont mis en solution dans 50 mL de dichlorométhane anhydre. On additionne goutte à goutte 0.3 mL de chlorure de benzyloxycarbonyle (5.5 mmol, 1.5 éq.). La réaction suivie en CCM est totale après 3 heures d'agitation à température ambiante. Le mélange est lavé à l'eau puis avec une solution de NaHCO_3 , la phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice. On isole le composé **9** avec un rendement de 81% (1.1 g).



MM = 422.15 g/mol, poudre blanche

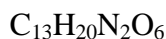
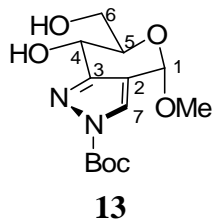
R_f = 0.7 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 250 MHz) : δ 3.47 (s, 3H, OMe), 3.92 (app td, 1H, H₅, J₅₋₆ = J₅₋₄ = 10 Hz, J_{5-6'} = 4.5 Hz), 4.03 (app t, 1H, H₆, J₅₋₆ = J_{6-6'} = 10 Hz), 4.39 (dd, 1H, H_{6'}, J_{6-6'} = 10 Hz, J_{5-6'} = 4.5 Hz), 4.92 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 10 Hz), 5.42 (d, 1H, CH₂Ph, J_{gem} = 12.1 Hz), 5.46 (d, 1H, CH₂Ph, J_{gem} = 12.1 Hz), 5.71 (s, 1H, H₁), 5.92 (s, 1H, H benzyldène), 7.40-7.60 (m, 10H, H aromatique), 8.41 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100.6 MHz) : δ 55.9 (OMe), 64.7 (C₅), 69.1 (C₆), 70.3 (CH₂Ph), 74.01 (C₄), 95.4 (C₁), 102.9 (C benzyldène), 120.0 (C₂), 127.2 (2C aromatique), 129.0 (2C aromatique), 129.4 (2C aromatique), 129.5 (2C aromatique), 130.0 (C aromatique), 130.7 (C₇), 135.5 (Cq aromatique), 138.2 (Cq aromatique), 149.4 (C₃), 151.5 (CO).

Composé 13 : (4S,6R,7S)-2,4,6,7-tetrahydro-7-hydroxy-4-méthoxy-2-(tert-butoxycarbonyl)-Pyrano[4,3-c]-pyrazole-6-méthanol

Le composé **9** (1.5 g, 3.8 mmol) dilué dans 80 mL de méthanol est hydrogéné sous pression (40 psi) en présence de palladium sur charbon (150 mg, 10 mol%). La réaction suivie en CCM est totale au bout de 5 heures. La solution est alors filtrée sur papier filtre et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice, le diol **13** est ainsi obtenu avec un rendement de 78% (910 mg).



MM = 300.13 g/mol, mousse

[α]_D = +25.7° (c = 1.01, CHCl₃)R_f = 0.47 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5)

IR : 3434, 1751

Pf = 115-117°C

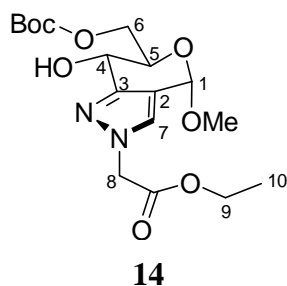
RMN ¹H (DMSO-d₆, 250 MHz) : δ 1.60 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.42 (s, 3H, OMe), 3.60-3.85 (m, 3H, H₅, H₆, H_{6'}), 4.45 (dd, 1H, H₄, J₄₋₅ = 9.6 Hz, J_{4-OH4} = 7.7 Hz), 4.80 (t, 1H, OH₆, J_{OH6-6} = J_{OH6-6'} = 5.7 Hz), 5.59 (s, 1H, H₁), 5.81 (d, 1H, OH₄, J_{4-OH4} = 7.7 Hz), 8.22 (s, 1H, H₇).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz) : δ 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 55.6 (*OMe*), 61.4 (C_5), 63.0 (C_6), 74.4 (C_4), 86.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 94.5 (C_1), 120.2 (C_2), 129.1 (C_7), 148.2 (C_3), 156.3 (CO).

MS (EI^+) m/z : 301 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 2), 269 (15).

Composé 14: Ethyl (4*S*,6*R*,7*S*)-6,7-dihydro-7-hydroxy-6-((*tert*-butoxycarbonate)méthyl)-4-méthoxy-Pyrano[4,3-*c*]-pyrazole-2(4*H*)-acétate

Le composé **13** (1g, 3.3 mmol) est solubilisé dans 30 mL de THF, on ajoute à 0°C, 173 mg de NaH (60%, 4.3 mmol, 1.3 éq). Après 5 minutes d'agitation à 0°C, 0.5 mL de bromoacétate d'éthyle (4.3 mol, 1.3 éq) est additionné goutte à goutte. La réaction suivie en CCM est totale au bout de 4 heures. Le mélange est extrait trois fois à l'éther diéthylique, puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice. Les produits **14** et **15** sont obtenus avec des rendements de 35 % et 20 % respectivement.



Rdt = 35%

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8$

MM = 386.17 g/mol, mousse

$[\alpha]_{\text{D}} = +7.5^\circ$ ($c = 1.05$, CHCl_3)

$R_f = 0.2$ (Hexane/EtOAc, 1:1)

IR : 3047, 2980, 1745

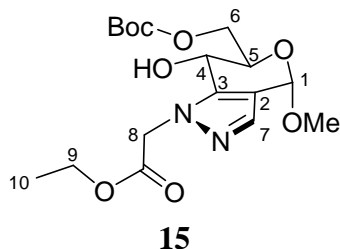
Pf = 55-57°C

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 1.25 (t, 3H, H_{10} , $J_{10-9} = 7$ Hz), 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.33 (s, 3H, *OMe*), 4.10-4.35 (m, 6H, H_4 , H_5 , H_6 , H_6' , 2 H_9), 5.10 (s, 2H, 2 H_8), 5.63 (d, 1H, OH_4 , $J_{\text{OH}_4} = 9.6$ Hz), 5.65 (s, 1H, H_1), 7.79 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz) : δ 14.0 (C_{10}), 27.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 52.7 (C_8), 54.8 (*OMe*), 61.1 (C_9), 64.8 (C_5), 66.1 (C_6), 67.5 (C_4), 82.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 94.2 (C_1), 116.3 (C_2), 129.2 (C_7), 144.9 (C_3), 152.7 (CO), 168.0 (CO ester).

MS (EI^+) m/z : 387 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 5), 355 (20), 299 (60).

Composé 15 : Ethyl (4S,6R,7S)-6,7-dihydro-7-hydroxy-6-((*tert*-butoxycarbonate)méthyl)-4-méthoxy-Pyrano[4,3-*c*]-pyrazole-1(4H)-acétate



Rdt = 20%

$C_{17}H_{26}N_2O_8$

MM = 386.17 g/mol, mousse

$[\alpha]_D = +35.7^\circ$ (c = 1.01, $CHCl_3$)

$R_f = 0.64$ (Hexane/EtOAc, 1:1)

IR : 3462, 2296, 1745

Pf = 52-53°C

RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 1.21 (t, 3H, $3H_{10}$, $J_{10-9} = 7$ Hz), 1.43 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 3.37 (s, 3H, *OMe*), 3.90 (m, 1H, H_5), 4.10-4.25 (m, 3H, $2H_9$, H_6), 4.37 (dd, 1H, H_6 , $J_{6-6} = 10$ Hz, $J_{6-5} = 2$ Hz), 4.57 (dd, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 8.9$ Hz, $J_{4-OH4} = 8.2$ Hz), 5.03 (d, 1H, H_8 , $J_{gem} = 17.6$ Hz), 5.10 (d, 1H, H_8 , $J_{gem} = 17.6$ Hz), 5.50 (s, 1H, H_1), 5.97 (d, 1H, OH_4 , $J_{4-OH4} = 8.2$ Hz), 7.38 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) : δ 14.0 (C_{10}), 27.4 ($C(CH_3)_3$), 51.5 (C_8), 54.8 (*OMe*), 61.1 (C_9), 61.3 (C_5), 65.2 (C_6), 70.0 (C_4), 81.6 ($C(CH_3)_3$), 94.4 (C_1), 116.6 (C_2), 134.9 (C_7), 139.7 (C_3), 152.9 (CO), 167.9 (CO ester).

MS (EI $^+$) m/z : 387 ($[M+H]^+$, 5), 355 (20), 299 (60).

Alkylation du pyrazole : Procédures générales

Méthode A

0.5 g pyrazole **4** (1.7 mmol) sont solubilisés dans 10 mL de THF sous atmosphère d'argon, on ajoute à 0°C, 90 mg de NaH (60 %, 2.25 mmol, 1.3 éq.). Après 15 minutes d'agitation à 0°C, l'halogénure d'alkyle (2.25 mmol, 1.3 éq.) est additionné goutte à goutte. La réaction suivie en CCM est totale au bout de 3 heures d'agitation à température ambiante. Le mélange est extrait trois fois avec du dichlorométhane puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice. Les produits correspondants sont obtenus par cette méthode.

Méthode B

Dans un bicol, sous atmosphère d'argon, 0.5 g de pyrazole **4** (1.7 mmol) est mis en solution dans 10 mL de DMF. 0.3 g de carbonate de potassium (2.25 mmol, 1.3 éq.) sont ajoutés à 0°C puis on

additionne à la goutte à goutte l'halogénure d'alkyle (2.25 mmol, 1.3 éq.). Le milieu réactionnel est alors porté à reflux du DMF pendant 2 à 3 heures. Après évaporation du DMF, le résidu est repris dans du dichlorométhane puis lavé avec de l'eau. La phase organique est alors séchée sur MgSO_4 et concentrée sous vide. On obtient après une purification par chromatographie sur gel de silice les composés correspondants.

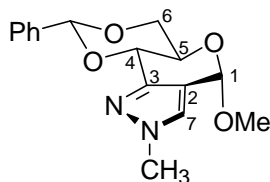
Méthode C

0.5 g de pyrazole **4** (1.7 mmol) sont mis en solution dans 10 mL de toluène sous atmosphère d'argon. 1.3 éq. d'halogénure d'alkyle (2.25 mmol), 2 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 40% et 2 gouttes d'une solution aqueuse d'hydroxyde de tétrabutylammonium à 40% sont ajoutés. Le mélange est alors porté à reflux pendant 12 heures. Après évaporation du toluène, le résidu est repris dans du dichlorométhane, puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée sous vide. Une purification par chromatographie sur gel de silice nous permet d'isoler les composés correspondants.

Entrée	RX	Composés	Méthodes	Rendements (%)	Régiosélectivité (N1/N2)
1	CH_3I	16/17	A	87	71 : 29
2	CH_3I	16/17	B	88	26 : 74
3	CH_3I	16/17	C	90	32 : 68
4	AllylBr	18	A	80	100 : 0
5	AllylBr	18	B	75	100 : 0
6	AllylBr	18	C	80	100 : 0
7	BnBr	19/20	A	56	100 : 0
8	BnBr	19/20	B	40	39 : 61
9	BnBr	19/20	C	79	56 : 44
10	$\text{BrCH}_2\text{COOMe}$	21/22	A	70	43 : 57
11	$\text{BrCH}_2\text{COOMe}$	21/22	B	71	59 : 41
12	$\text{BrCH}_2\text{COOEt}$	23/24	A	79	44 : 56

Rendements des produits d'alkylation suivant les différentes méthodes

Composé 16 : (4*S*,5*aR*,8*R*,9*aS*)-2,5*a*,6,9*a*-tétrahydro-4-méthoxy-2-méthyl-8-phényl-4*H*-[1,3]-Dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-*c*]-pyrazole



16

$C_{16}H_{18}N_2O_4$

MM= 302.13 g/mol, poudre blanche

$[\alpha]_D = +10.8^\circ$ ($c = 1.03$, $CHCl_3$)

$R_f = 0.25$ (Hexane/EtOAc, 1:1)

IR : 2890, 1569, 1043

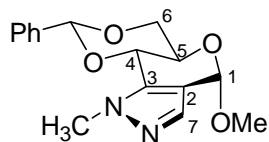
Pf = 126-128°C

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 3.44 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, CH_3), 3.88 (app td 1H, H_5 , $J_{5-6} = J_{5-4} = 9.5$ Hz, $J_{5-6'} = 4.5$ Hz), 4.00 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 9.5$ Hz), 4.32 (dd, 1H, $H_{6'}$, $J_{6-6'} = 9.5$ Hz, $J_{5-6'} = 4.5$ Hz), 4.80 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.5$ Hz), 5.61 (s, 1H, H_1), 5.87 (s, 1H, H benzylidène), 7.40-7.55 (m, 5H, H aromatique), 7.73 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz) : δ 38.3 (Me), 54.8 (OMe), 64.4 (C_5), 68.3 (C_6), 73.9 (C_4), 95.3 (C_1), 100.9 (C benzylidène), 115.2 (C_2), 126.4 (2C aromatique), 128.1 (2C aromatique), 128.8 (C aromatique), 129.0 (C_7), 137.7 (Cq aromatique), 145.1 (C_3).

HRMS : 325.1172 (calculé pour $C_{16}H_{18}N_2NaO_4$: 325.1159).

Composé 17: (4*S*,5*aR*,8*R*,9*aS*)-4,5*a*,6,9*a*-tétrahydro-4-méthoxy-1-méthyl-8-phényl-1*H*-[1,3]-Dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-*c*]-pyrazole



17

$C_{16}H_{18}N_2O_4$

MM = 302.13 g/mol, poudre blanche

$[\alpha]_D = +4.9^\circ$ ($c = 1.1$, $CHCl_3$)

$R_f = 0.28$ (Hexane/EtOAc, 1:1)

IR : 2929,2324, 1048

Pf = 131-132°C

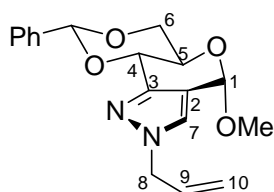
RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 3.42 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, CH_3), 3.86 (app td, 1H, H_5 , $J_{5-6} = J_{5-4} = 9.5$ Hz, $J_{5-6'} = 4.5$ Hz), 4.02 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 9.5$ Hz), 4.32 (dd, 1H, $H_{6'}$, $J_{6-6'} = 9.5$ Hz, $J_{5-6'} = 4.5$ Hz), 4.80 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.5$ Hz), 5.61 (s, 1H, H_1), 5.87 (s, 1H, H benzylidène), 7.40-7.55 (m, 5H, H aromatique), 7.73 (s, 1H, H_7).

$\delta = 9.5$ Hz, $J_{5-6'} = 4.5$ Hz), 5.03 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 9.5$ Hz), 5.56 (s, 1H, H₁), 5.91 (s, 1H, H benzylidène), 7.30-7.50 (m, 6H, 5H aromatique, H₇).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100.6 MHz) : δ 38.5 (Me), 55.9 (OMe), 64.9 (C₅), 69.0 (C₆), 74.1 (C₄), 96.3 (C₁), 101.5 (C benzylidène), 117.0 (C₂), 126.9 (2C aromatique), 129.1 (2C aromatique), 129.8 (C aromatique), 136.0 (C₇), 136.6 (C_q), 138.2 (C₃).

MS (ES⁺) m/z : 303 ([M+H]⁺, 4), 325 ([M+Na]⁺, 100).

Composé 18 : (4S,5aR,8R,9aS)-2,5a,6,9a-tétrahydro-4-méthoxy-8-phényl-2-(2-propèn-1-yl)-4H-[1,3]-Dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-c]-pyrazole



18

C₁₈H₂₀N₂O₄

MM = 328.14 g/mol, mousse

$[\alpha]_D = +34.2^\circ$ (c = 1.02, CHCl₃)

R_f = 0.6 (Hexane/EtOAc, 1:2)

IR : 2901, 2358, 1569

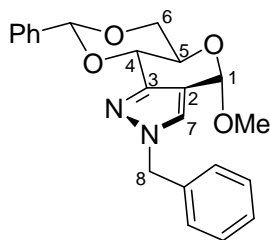
Pf = 66-68°C

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 3.41 (s, 3H, OMe), 3.86 (app td, 1H, H₅, $J_{5-6} = J_{5-4} = 9.5$ Hz, $J_{5-6'} = 4.5$ Hz), 3.94 (app t, 1H, H₆, $J_{6-5} = J_{6-6'} = 9.5$ Hz), 4.30 (dd, 1H, H_{6'}, $J_{6-6'} = 9.5$ Hz, $J_{5-6'} = 4.5$ Hz), 4.71 (d, 2H, 2H₈, $J_{8-9} = 5.5$ Hz), 4.78 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 9.5$ Hz), 5.14 (dd, 1H, H₁₀, $J_{trans} = 17$ Hz, $J_{gem} = 1.2$ Hz), 5.19 (dd, 1H, H_{10'}, $J_{cis} = 10.2$ Hz, $J_{gem} = 1.2$ Hz), 5.60 (s, 1H, H₁), 5.84 (s, 1H, H benzylidène), 5.99 (m, 1H, H₉), 7.35-7.50 (m, 5H, H aromatique), 7.72 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100.6 MHz) : δ 54.7 (C₈), 55.7 (OMe), 65.2 (C₅), 69.2 (C₆), 74.8 (C₄), 96.1 (C₁), 101.8 (C benzylidène), 116.2 (C₂), 118.8 (C₁₀), 127.2 (2C aromatique), 128.9 (2C aromatique), 129.0 (C aromatique), 129.8 (C₇), 134.7 (C₉), 138.5 (C_q aromatique), 146.1 (C₃).

MS (ES⁺) m/z : 329 ([M+H]⁺, 2), 351 ([M+Na], 50), 367 ([M+K], 5).

Composé 19 : (4*S*,5*aR*,8*R*,9*aS*)-2,5*a*,6,9*a*-tétrahydro-4-méthoxy-8-phényl-2-(phénylméthyl)-4*H*-[1,3]-Dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-*c*]-pyrazole



19

C₂₂H₂₂N₂O₄

MM = 378.16 g/mol, poudre blanche

[α]_D = +99.9° (c = 1.01, CHCl₃)R_f = 0.54 (Hexane/EtOAc, 1:1)

IR : 2918, 1043, 721, 696

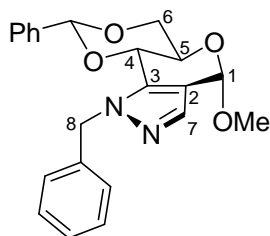
Pf = 145-146°C

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 3.41 (s, 3H, OMe), 3.87 (app td, 1H, H₅, J₅₋₆ = J₅₋₄ = 9.5 Hz, J_{5-6'} = 4.5 Hz), 3.95 (app t, 1H, H₆, J₆₋₅ = J_{6-6'} = 9.5 Hz), 4.29 (dd, 1H, H_{6'}, J_{6-6'} = 9.5 Hz, J_{5-6'} = 4.5 Hz), 4.78 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 9.5 Hz), 5.28 (s, 2H, 2H₈), 5.60 (s, 1H, H₁), 5.83 (s, 1H, H benzyldène), 7.25-7.50 (m, 10H, H aromatique), 7.86 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100.6 MHz) : δ 55.7 (C₈), 55.9 (OMe), 65.2 (C₅), 69.2 (C₆), 74.9 (C₄), 96.1 (C₁), 101.9 (C benzyldène), 116.4 (C₂), 127.3 (2C aromatique), 128.6 (2C aromatique), 129.0 (2C aromatique), 129.2 (C aromatique), 129.4 (2C aromatique), 129.8 (C₇), 138.1 (Cq aromatique), 138.5 (Cq aromatique), 146.4 (C₃).

MS (EI⁺) m/z : 378 ([M⁺], 6), 348 (75), 241 (60).

Composé 20 : (4*S*,5*aR*,8*R*,9*aS*)-4,5*a*,6,9*a*-tétrahydro-4-méthoxy-8-phényl-1-(phénylméthyl)-1*H*-[1,3]-Dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-*c*]-pyrazole



20

C₂₂H₂₂N₂O₄

MM = 378.16 g/mol, poudre blanche

[α]_D = -26.5° (c = 1.03, CHCl₃)R_f = 0.63 (Hexane/EtOAc, 1:1)

IR : 2907, 1048, 696

Pf = 151-153°C

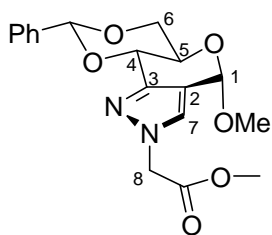
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 3.43 (s, 3H, OMe), 3.91 (app td, 1H, H₅, J₅₋₆ = J₅₋₄ = 9.5 Hz, J_{5-6'} = 4.5 Hz), 4.03 (app t, 1H, H₆, J₆₋₅ = 9.5 Hz), 4.31 (dd, 1H, H_{6'}, J_{6-6'} = 9.5 Hz, J₆₋₅ = 4.5 Hz),

4.97 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 9.5$ Hz), 5.29 (d, 1H, H₈, $J_{gem} = 15.1$ Hz), 5.36 (d, 1H, H₈, $J_{gem} = 15.1$ Hz), 5.58 (s, 1H, H₁), 5.89 (s, 1H, *H* benzyldène), 7.10-7.40 (m, 10H, *H* aromatique), 7.47 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100.6 MHz) : δ 54.6 (C₈), 55.9 (OMe), 64.9 (C₅), 68.9 (C₆), 74.0 (C₄), 96.2 (C₁), 101.6 (C benzyldène), 117.3 (C₂), 127.0 (2C aromatique), 128.3 (2C aromatique), 128.4 (C aromatique), 129.0 (2C aromatique), 129.3 (2C aromatique), 129.9 (C aromatique), 136.6 (C₃), 136.7 (C₇), 138.0, (Cq aromatique), 138.1 (Cq aromatique).

MS (EI⁺) *m/z* : 378 ([M⁺], 6), 348 (70), 229 (60).

Composé 21 : Méthyl (4*S*,5*aR*,8*R*,9*aS*)-5*a*,9*a*-dihydro-4-méthoxy-8-phényl-4*H*-[1,3]-Dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-*c*]-pyrazole-2(6*H*)-acétate



21

C₁₈H₂₀N₂O₄

MM = 360.13 g/mol, poudre blanche

[α]_D = +11.3° (c = 1.08, CHCl₃)

R_f = 0.45 (Hexane/EtOAc, 1:1)

IR : 3054, 2987, 1758

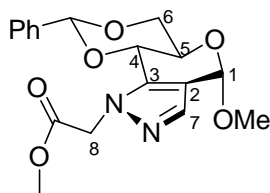
Pf = 127-128°C

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 3.42 (s, 3H, OMe), 3.68 (s, 3H, COOMe), 3.87 (app td, 1H, H₅, $J_{5-6} = J_{5-4} = 9.5$ Hz, $J_{5-6'} = 4.5$ Hz), 3.97 (app t, 1H, H₆, $J_{6-5} = J_{6-6'} = 9.5$ Hz), 4.31 (dd, 1H, H_{6'}, $J_{6-6'} = 9.5$ Hz, $J_{5-6'} = 4.5$ Hz), 4.80 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 9.5$ Hz), 5.06 (s, 2H, 2H₈), 5.63 (s, 1H, H₁), 5.85 (s, 1H, *H* benzyldène), 7.35-7.40 (m, 3H, *H* aromatique), 7.45-7.50 (m, 2H, *H* aromatique), 7.76 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100.6 MHz) : δ 53.1 (COOMe), 53.4 (C₈), 55.7 (OMe), 65.1 (C₅), 69.2 (C₆), 74.7 (C₄), 96.0 (C₁), 101.8 (C benzyldène), 116.6 (C₂), 127.2 (2C aromatique), 129.0 (2C aromatique), 129.8 (C aromatique), 130.6 (C₇), 138.4 (Cq aromatique), 146.6 (C₃), 169.4 (CO).

MS (EI⁺) *m/z* : 360 ([M]⁺, 5), 329 (70), 301 (50), 223 (80), 211 (100).

Composé 22 : Méthyl (4*S*,5*aR*,8*R*,9*aS*)-4,5*a*,6,9*a*-tétrahydro-4-méthoxy-8-phényl-1*H*-[1,3]Dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-*c*]-pyrazole-1-acétate



22

$C_{18}H_{20}N_2O_4$

MM = 360.13 g/mol, poudre blanche

$[\alpha]_D = -41.3^\circ$ ($c = 1.08$, $CHCl_3$)

$R_f = 0.48$ (Hexane/EtOAc, 1:1)

IR : 2987, 1755, 1048

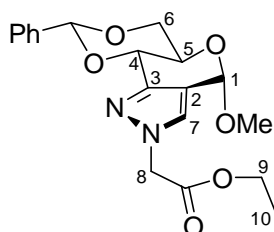
Pf = 147-148°C

RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 3.44 (s, 3H, *OMe*), 3.55 (s, 3H, *COOMe*), 3.85 (app td, 1H, H_5 , $J_{5-6} = J_{5-4} = 9.5$ Hz, $J_{5-6'} = 4.5$ Hz), 4.03 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6'-6} = 9.5$ Hz), 4.31 (dd, 1H, $H_{6'}$, $J_{6'-6} = 9.5$ Hz, $J_{5-6'} = 4.5$ Hz), 4.94 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.5$ Hz), 4.98 (d, 1H, H_8 , $J_{gem} = 17.7$ Hz), 5.12 (d, 1H, $H_{8'}$, $J_{gem} = 17.7$ Hz), 5.59 (s, 1H, H_1), 5.84 (s, 1H, *H* benzyldène), 7.41 (m, 5H, *H* aromatique), 7.46 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) : δ 52.6 (*COOMe*), 52.9 (C_8), 56.0 (*OMe*), 64.6 (C_5), 69.0 (C_6), 74.0 (C_4), 96.2 (C_1), 101.4 (C benzyldène), 117.5 (C_2), 126.8 (2C aromatique), 129.0 (2C aromatique), 129.8 (C aromatique), 136.8 (C_7), 137.5 (Cq aromatique), 138.1 (C_3), 169.1 (CO).

MS (EI $^+$) m/z : 361 ($[M+H]^+ 20$), 329 (70), 211(100).

Composé 23 : Ethyl (4*S*,5*aR*,8*R*,9*aS*)-5*a*,9*a*-dihydro-4-méthoxy-8-phényl-4*H*-[1,3]-Dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-*c*]-pyrazole-2(6*H*)-acétate



23

$C_{19}H_{22}N_2O_6$

MM = 374.15 g/mol, poudre blanche

$[\alpha]_D = +11.2^\circ$ ($c = 1.07$, $CHCl_3$)

$R_f = 0.56$ (Hexane/EtOAc, 1:1)

IR : 3064, 2913, 1753

Pf = 120-121°C

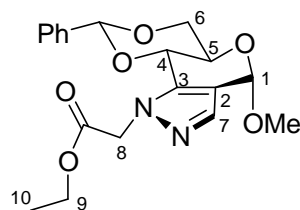
RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 1.21 (t, 3H, $3H_{10}$, $J_{10-9} = 7$ Hz), 3.41 (s, 3H, *OMe*), 3.86 (app td, 1H, H_5 , $J_{5-6} = J_{5-4} = 9.5$ Hz, $J_{5-6'} = 4.4$ Hz), 3.97 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6'-6} = 9.5$ Hz), 4.15

(q, 2H, 2H₉, $J_{9-10} = 7$ Hz), 4.31 (dd, 1H, H_{6'}, $J_{6-6'} = 9.5$ Hz, $J_{5-6'} = 4.4$ Hz), 4.83 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 9.5$ Hz), 5.04 (s, 2H, 2H₈), 5.62 (s, 1H, H₁), 5.85 (s, 1H, *H* benzyldène), 7.35-7.45 (m, 3H, *H* aromatique), 7.45-7.50 (m, 2H, *H* aromatique), 7.75 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100.6 MHz) : δ 14.0 (C₁₀), 52.6 (C₈), 54.8 (OMe), 61.1 (C₉), 64.3 (C₅), 68.3 (C₆), 73.8 (C₄), 95.2 (C₁), 100.9 (C benzyldène), 115.6 (C₂), 126.3 (2C aromatique), 128.1 (2C aromatique), 128.9 (C aromatique), 129.7 (C₇), 137.6 (C_q aromatique), 145.7 (C₃), 168.1 (CO).

MS. (EI⁺) *m/z* : 375 ([M+H]⁺, 2), 343 (10), 225 (100).

Composé 24 : Ethyl (4*S*,5*aR*,8*R*,9*aS*)-4,5*a*,6,9*a*-tétrahydro-4-méthoxy-8-phényl-1*H*-[1,3]-Dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-*c*]-pyrazole-1-acétate



24

C₁₉H₂₂N₂O₆

MM = 374.15 g/mol, poudre blanche

[α]_D = - 41.3° (c = 1.02, CHCl₃)

R_f = 0.51 (Hexane/EtOAc, 1:1)

IR : 3053, 2980, 1745

Pf = 108-110°C

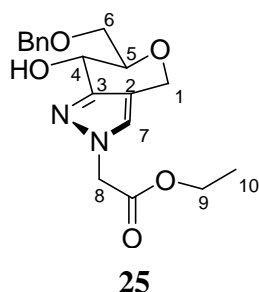
RMN ¹H (DMSO-d₆, 250 MHz) : δ 1.05 (t, 3H, 3H₁₀, $J_{10-9} = 7$ Hz), 3.43 (s, 3H, OMe), 3.85 (app td, 1H, H₅, $J_{5-6} = J_{5-4} = 9.5$ Hz, $J_{5-6'} = 4.7$ Hz), 3.93-4.10 (m, 3H, H₆, 2H₉), 4.32 (dd, 1H, H_{6'}, $J_{6-6'} = 9.5$ Hz, $J_{6'-5} = 4.7$ Hz), 4.95 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 9.5$ Hz), 4.94 (d, 1H, H₈, $J_{gem} = 17.8$ Hz), 5.11 (d, 1H, H_{8'}, $J_{gem} = 17.8$ Hz), 5.60 (s, 1H, H₁), 5.84 (s, 1H, *H* benzyldène), 7.40-7.42 (m, 5H, *H* aromatique), 7.46 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100.6 MHz) : δ 13.8 (C₁₀), 51.8 (C₈), 55.2 (OMe), 61.0 (C₉), 63.7 (C₅), 68.1 (C₆), 73.2 (C₄), 95.3 (C₁), 100.6 (C benzyldène), 116.7 (C₂), 125.9 (2C aromatique), 128.1 (2C aromatique), 128.9 (C aromatique), 135.8 (C₇), 136.6 (C₃), 137.2 (C_q aromatique), 167.8 (CO).

MS. (EI⁺) *m/z* : 375 ([M+H]⁺, 2), 343 (10), 225 (100).

Ouvertures régiosélectives

Le composé **23** (ou **24**) (300 mg, 0.80 mmol) est solubilisé dans 6 mL de dichlorométhane à 0°C sous atmosphère inerte. On ajoute 0.19 mL de Et₃SiH (2 éq.) et 0.20 mL de BF₃.Et₂O (2 éq.). La réaction suivie en CCM est totale au bout de 4 heures d'agitation à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec 150 mL de dichlorométhane, lavé avec une solution saturée de NaHCO₃ (20 mL) puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice, enfin d'isoler les composés correspondants.

Composé 25

Rdt = 43%

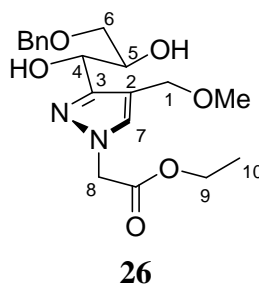
C₁₈H₂₂N₂O₅

MM = 346.15 g/mol, poudre blanche

R_f = 0.56 (Hexane/EtOAc, 1:2)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.29 (t, 3H, H₁₀, J₁₀₋₉ = 7.1 Hz), 2.91 (s, OH₄), 3.65-3.75 (m, 1H, H₅), 3.80 (dd, 1H, H₆, J_{6-6'} = 10.2 Hz, J₆₋₅ = 5.9 Hz), 3.89 (dd, 1H, H_{6'}, J_{6-6'} = 10.2 Hz, J_{6'-5} = 3.6 Hz), 4.23 (q, 2H, H₉, J₉₋₁₀ = 7.1 Hz), 4.66 (s, 2H, CH₂Ph), 4.72 (d, 1H, H₁, J_{1-1'} = 13.7 Hz), 4.79 (d, 1H, H₄, J₅₋₄ = 8.6 Hz), 4.82 (d, 1H, H_{1'}, J_{1-1'} = 13.7 Hz), 4.88 (s, 2H, H₈), 7.20 (s, 1H, H₇), 7.30-7.40 (m, 5H, H aromatique).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 14.5 (C₁₀), 53.5 (C₈), 62.3 (C₉), 63.2 (C₁), 64.4 (C₄), 70.7 (C₆), 74.1 (CH₂Ph), 79.6 (C₅), 116.6 (C₂), 125.5 (C₇), 128.1 (C aromatique), 128.2 (2C aromatique), 128.8 (2C aromatique), 138.4 (Cq aromatique), 150.2 (C₃), 168.1 (CO).

Composé 26

Rdt = 16%

C₁₉H₂₆N₂O₆

MM = 378.18 g/mol, poudre blanche

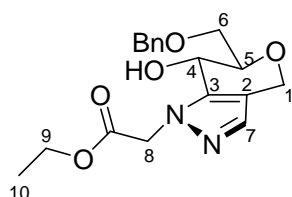
R_f = 0.42 (Hexane/EtOAc, 1:2)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.29 (t, 3H₁₀, H₁₀, J₁₀₋₉ = 7.1 Hz), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.65-3.75 (m, 2H, H₆, H_{6'}), 4.10-4.20 (m, 1H, H₅), 4.24 (q, 2H₉, J₉₋₁₀ = 7.1 Hz), 4.41 (d, 1H, H₁, J_{1-1'} = 11.7

(Hz), 4.45 (d, 1H, H₁, $J_{1-1'}$ = 11.7 Hz), 4.59 (s, 2H, CH₂Ph), 4.84 (s, 2H, H₈), 4.87 (d, 1H, H₄, J_{5-4} = 6.4 Hz), 7.25-7.35 (m, 5H, H aromatique), 7.48 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 14.5 (C₁₀), 53.4 (C₈), 58.3 (OMe), 62.3 (C₉), 65.4 (C₁), 69.4 (C₄), 72.1 (C₆), 73.4 (C₅), 73.9 (CH₂Ph), 117.7 (C₂), 128.0 (2C aromatique), 128.1 (2C aromatique), 128.8 (C aromatique), 131.9 (C₇), 138.6 (Cq aromatique), 152.0 (C₃), 167.9 (CO).

Composé 27



27

Rdt = 55%

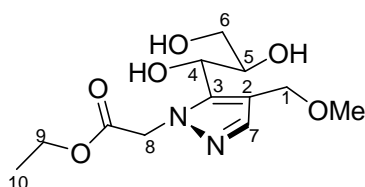
C₁₉H₂₂N₂O₆

MM = 346.15 g/mol, poudre blanche

R_f = 0.58 (Hexane/EtOAc, 1:2)

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 1.29 (t, 3H₁₀, H₁₀, J_{10-9} = 7.3 Hz), 2.91 (s, OH₄), 3.65-3.75 (m, 1H, H₅), 3.75 (dd, 1H, H₆, $J_{6-6'}$ = 9.5 Hz, J_{6-5} = 5.8 Hz), 3.86 (dd, 1H, H_{6'}, $J_{6-6'}$ = 9.5 Hz, $J_{6'-5}$ = 5.1 Hz), 4.23 (q, 2H, H₉, J_{9-10} = 7.3 Hz), 4.62 (s, 2H, CH₂Ph), 4.70 (s, 2H, H₈, H_{8'}), 4.82 (d, 1H, H₄, J_{5-4} = 7.3 Hz), 4.97 (d, 1H, H₁, $J_{1-1'}$ = 17.5 Hz), 5.12 (d, 1H, H_{1'}, $J_{1-1'}$ = 17.5 Hz), 7.29 (s, 1H, H₇), 7.30-7.40 (m, 5H, H aromatique).

Composé 28



28

Rdt = 7%

C₁₉H₂₂N₂O₆

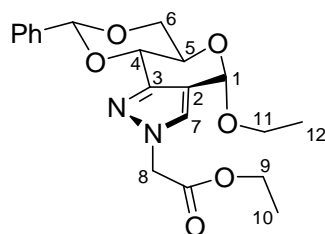
MM = 378.18 g/mol, poudre blanche

R_f = 0.45 (Hexane/EtOAc, 1:2)

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 1.27 (t, 3H, H₁₀, J_{10-9} = 7.3 Hz), 3.36 (s, 3H, OMe), 3.65-3.75 (m, 2H, H₆, H_{6'}), 3.95-4.05 (m, 1H, H₅), 4.20 (q, 2H, H₉, J_{9-10} = 7.3 Hz), 4.41 (s, 2H, H₁, H_{1'}), 4.60 (s, 2H, CH₂Ph), 4.84 (d, 1H, H₄, J_{5-4} = 8 Hz), 5.09 (d, 1H, H₈, H_{8'}, $J_{8-8'}$ = 7.0 Hz), 7.30-7.40 (m, 5H, aromatique), 7.49 (s, 1H, H₇).

Réactions de méthanolyse**Composés 30 et 31**

Le composé **23** est mis en solution dans 15 mL d'éthanol en présence d'une quantité catalytique d'APTS (10 mol%). La réaction suivie en CCM est totale au bout de 3 heures d'agitation à température ambiante. Après hydrolyse avec une solution saturée de NaHCO₃ jusqu'à pH = 5-6, on extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée avec du Na₂SO₄ et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice, enfin d'obtenir les composés correspondants.

Composé 30**30**

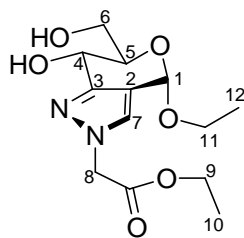
Rdt = 13%

C₂₀H₂₄N₂O₆

MM = 388.2 g/mol, solide blanc

R_f = 0.54 (Hexane/EtOAc, 1:1)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 1.18 (t, 3H, H₁₂, *J*₁₁₋₁₂ = 7 Hz), 1.25 (t, 3H, H₁₀, *J*₁₀₋₉ = 7 Hz), 3.50-3.70 (m, 4H, H₅, H₆, 2H₁₁), 4.05-4.10 (m, 1H, H_{6'}), 4.20 (q, 2H, 2H₉, *J*₉₋₁₀ = 7 Hz), 4.71 (d, 1H, H₄, *J*₄₋₅ = 9.5 Hz), 5.07 (s, 2H, 2H₈), 5.65 (s, 1H, H₁), 5.72 (s, 1H, *H* benzyldène), 7.35-7.45 (m, 2H, *H* aromatique), 7.71 (s, 1H, H₇).

Composé 31**31**

Rdt = 53%

C₁₃H₂₀N₂O₆

MM = 300.1g/mol, mousse

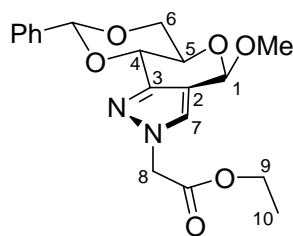
R_f = 0.45 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1)

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) : δ 1,16 (t, 3H₁₂, CH₃, *J*₁₂₋₁₁ = 7 Hz), 1,22 (t, 3H₁₀, CH₃, *J*₁₀₋₉ = 7 Hz), 3.5-3.6 (m, 2H, H₅, H₆), 3.7-3.9 (m, 3H, H_{6'}, 2H₁₁), 4.16 (q, 2H, 2H₉, *J*₉₋₁₀ = 7 Hz), 4.35 (dd, 1H, H₄, *J*₄₋₅ = 9.3 Hz, *J*_{4-OH4} = 7 Hz), 4.65 (t, 1H, OH₆, *J*_{OH6-6} = 6 Hz), 4.98 (d, 1H, H₈, *J*_{8-8'} = 17.4 Hz), 5.04 (d, 1H, H_{8'}, *J*_{8-8'} = 17.4 Hz), 5.4 (d, 1H, OH₄, *J*_{OH4-4} = 7 Hz), 5.62 (s, 1H, H₁), 7.62 (s, 1H, H₇).

RMN ^{13}C (DMSO, 100.6 MHz) : δ 14.9 (C₁₀), 16.0 (C₁₂), 53.4 (C₈), 61.6 (C₅), 61.9 (C₉), 62.9 (C₁₁), 64.0 (C₆), 74.4 (C₄), 93.6 (C₁), 117.0 (C₂), 129.0 (C₇), 151.3 (C₃), 169.1 (CO).

Composé 32

Le composé **23** est mis en solution dans 15 mL de méthanol en présence d'une quantité catalytique d'APTS (10 mol%). La réaction suivie en CCM est totale au bout de 4 heures d'agitation à température ambiante. Après hydrolyse avec une solution saturée de NaHCO₃ jusqu'à pH = 5-6, on extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée avec du Na₂SO₄ et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice, enfin d'obtenir les composés **32** et **29** avec des rendements de 60% et 30% respectivement.



32

Rdt = 60%

C₁₉H₂₂N₂O₆

MM = 374.15 g/mol, mousse

$[\alpha]_D = -13.8^\circ$ (c = 1.07, CHCl₃)

R_f = 0.55 (Hexane/EtOAc, 1:1)

Pf = 59-60°C

RMN ^1H (DMSO, 250 MHz) : δ 1,21 (t, 3H₁₀, CH₃, J₁₀₋₉ = 7 Hz), 3.22 (s, 3H, OMe), 3.6 (app t, 1H, H₆, J_{6-6'} = J₆₋₅ = 10 Hz,), 4,02 (app td, 1H, H₅, J₅₋₄ = J₆₋₅ = 10 Hz = 10 Hz, J_{5-6'} = 5.3 Hz), 4.10-4.20 (m, 3H, 2H₉ et H_{6'}), 4.64 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 10 Hz), 5.02 (s, 2H, 2H₈), 5.58 (s, 1H, H₁), 5.61 (s, 1H, H benzyldène), 7.35-7.41 (m, 5H, H aromatiques), 7.69 (s, 1H, H₇).

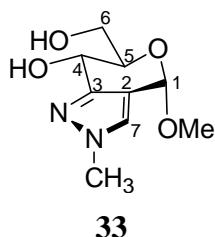
RMN ^{13}C (DMSO, 100.6 MHz) : δ 14.8 (C₁₀), 52.0 (C₈), 53.3 (OMe), 61.9 (C₉), 64.0 (C₅), 72.3 (C₆), 78.5 (C₄), 98.4 (C₁), 101.3 (C benzyldène), 119.0 (C₂), 127.0, 128.3, 128.8 (C aromatique), 132.4 (C₇), 138.9 (Cq aromatique), 147.5 (C₃), 168.9 (CO).

Diols-4,6 : Procédure générale

0.2 g de pyrazole alkylé sont mis en solution dans 15 mL de méthanol en présence d'une quantité catalytique d'APTS (20 mol%). La réaction suivie en CCM est totale au bout de 3 heures d'agitation à température ambiante. Après hydrolyse avec une solution saturée de NaHCO₃ jusqu'à pH = 5-6, on extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée avec du

Na₂SO₄ et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice, enfin d'obtenir le diol correspondant.

Composé 33 : (4S,6R,7S)-2,4,6,7-tétrahydro-7-hydroxy-4-méthoxy-2-méthyl-Pyrano[4,3-c]-pyrazole-6-méthanol



Rdt = 76%

C₉H₁₄N₂O₄

MM = 214.10 g/mol, huile

[α]_D = +0.8° (c = 1.02, CHCl₃)

R_f = 0.45 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1)

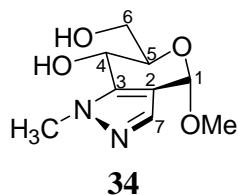
IR : 3378, 2924, 1040

RMN ¹H (DMSO-d₆, 250 MHz) : δ 3.40 (s, 3H, OMe), 3.55-3.77 (m, 3H, H₆, H_{6'}, H₅), 3.82 (s, 3H, Me), 4.37 (dd, 1H, H₄, J₄₋₅ = 9.5 Hz, J_{4-OH4} = 7 Hz), 4.73 (t, 1H, OH₆, J_{6-OH6} = 5.8 Hz), 5.41 (d, 1H, OH₄, J_{4-OH4} = 7 Hz), 5.50 (s, 1H, H₁), 7.61 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 62.9 MHz) : δ 38.5 (Me), 54.3 (OMe), 60.7 (C₅), 62.2 (C₆), 73.9 (C₄), 94.1 (C₁), 115.6 (C₂), 127.4 (C₇), 149.8 (C₃).

MS (ES⁺) m/z : 238 ([M+H+Na]⁺, 100), 237 ([M+Na]⁺, 10), 223 (20).

Composé 34 : (4S,6R,7S)-1,4,6,7-tétrahydro-7-hydroxy-4-méthoxy-1-méthyl-Pyrano[4,3-c]-pyrazole-6-méthanol



Rdt = 78%

C₉H₁₄N₂O₄

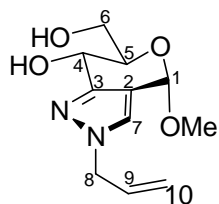
MM = 214.10 g/mol, huile

R_f = 0.43 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 250 MHz) : δ 3.41 (s, 3H, OMe), 3.60-3.85 (m, 3H, H₆, H_{6'}, H₅), 3.80 (s, 3H, Me), 4.60 (app t, 1H, H₄, J₄₋₅ = J_{4-OH4} = 8.5 Hz), 4.83 (t, 1H, OH₆, J_{6-OH6} = 5.8 Hz), 5.47 (s, 1H, H₁), 5.75 (d, 1H, OH₄, J_{4-OH4} = 8.5 Hz), 7.32 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 62.9 MHz) : δ 37.2 (Me), 54.6 (OMe), 60.2 (C₅), 60.9 (C₆), 73.4 (C₄), 94.3 (C₁), 116.5 (C₂), 133.8 (C₇), 139.7 (C₃).

Composé 35 : (4S,6R,7S)-2,4,6,7-tétrahydro-7-hydroxy-4-méthoxy-2-(2-propèn-1-yl)-Pyrano[4,3-c]-pyrazole-6-méthanol



35

Rdt = 75%

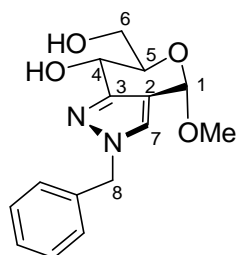
 $C_{11}H_{16}N_2O_4$

MM = 240.11 g/mol, mousse

 $R_f = 0.51$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1)

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 3.39 (s, 3H, *OMe*), 3.55-3.85 (m, 3H, H_6 , H_6' , H_5), 4.38 (dd, 1H, H_4 , , $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{4-OH4} = 7$ Hz), 4.70-4.80 (m, 3H, $2H_8$, OH_6), 5.15-5.25 (m, 2H, $2H_{10}$), 5.45 (d, 1H, OH_4 , $J_{4-OH4} = 7$ Hz), 5.51 (s, 1H, H_1), 5.95-6.10 (m, 1H, H_9), 7.64 (s, 1H, H_7).

Composé 36 : (4S,6R,7S)-2,4,6,7-tétrahydro-7-hydroxy-4-méthoxy-2-(phénylméthyl)-Pyrano[4,3-c]-pyrazole-6-méthanol



36

Rdt = 72%

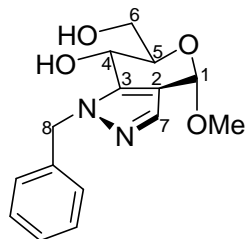
 $C_{15}H_{18}N_2O_4$

MM = 290.13 g/mol, mousse

 $R_f = 0.48$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1)

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 3.40 (s, 3H, *OMe*), 3.57-3.84 (m, 3H, H_6 , H_6' , H_5), 4.37 (dd, 1H, H_4 , $J_{4,5} = 9.1$ Hz, $J_{4-OH4} = 7$ Hz), 4.73 (t, 1H, OH_6 , $J_{6-OH6} = 5.4$ Hz), 5.31 (s, 2H, $2H_8$), 5.44 (d, 1H, OH_4 , $J_{4-OH4} = 7$ Hz), 5.52 (s, 1H, H_1), 7.25-7.45 (5H, H aromatique), 7.78 (s, 1H, H_7).

Composé 37 : (4S,6R,7S)-1,4,6,7-tétrahydro-7-hydroxy-4-méthoxy-1-(phénylméthyl)-
Pyrano[4,3-c]pyrazole-6-méthanol



37

Rdt = 73%

 $C_{15}H_{18}N_2O_4$

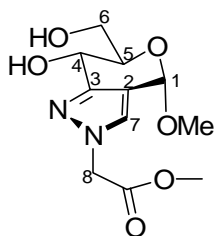
MM = 290.13 g/mol, mousse

 $R_f = 0.52$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1)

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 3.42 (s, 3H, *OMe*), 3,60-3.85 (m, 3H, H_6 , $H_{6'}$, H_5), 4.53 (app t, 1H, H_4 , $J_{4-5} = J_{4-OH4} = 8$ Hz), 4.82 (m, 1H, OH_6), 5.38 (d, 1H, $1H_8$, $J_{gem} = 14.9$ Hz), 5.49 (s, 1H, H_1), 5.52 (d, H, $1H_8$, $J_{gem} = 14.9$ Hz), 5.91 (d, 1H, OH_4 , $J_{4-OH4} = 8$ Hz), 7.21-7.40 (6H, 5H aromatique, H_7).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz) : δ 53.0 (C_8), 54.6 (*OMe*), 60.0 (C_5), 60.9 (C_6), 73.3 (C_4), 94.3 (C_1), 116.7 (C_2), 127.4 (2C aromatique), 127.5 (C aromatique), 128,4 (2C aromatique), 134.6 (C_q aromatique), 137.5 (C_7), 139.71 (C_3).

Composé 38 : Méthyl (4S,6R,7S)-6,7-dihydro-7-hydroxy-6-(hydroxyméthyl)-4-méthoxy-
Pyrano[4,3-c]-pyrazole-2(4H)-acétate



38

Rdt = 70%

 $C_{11}H_{16}N_2O_4$

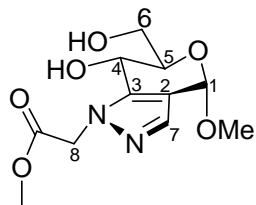
MM = 272.10 g/mol, mousse

 $R_f = 0.43$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1)

RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 3.37 (s, 3H, *OMe*), 3,55-3.63 (m, 1H, H_5), 3.65-3.75 (s, m, 4H, $1H_6$ et 3H $COOMe$), 3.78 (dd, 1H, $H_{6'}$, $J_{6-6'} = 10$ Hz, $J_{5-6'} = 5.8$ Hz), 4.36 (dd, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.5$ Hz, $J_{4-OH4} = 7$ Hz), 4.68 (t, 1H, HOH_6 , $J_{OH6-6} = 5.8$ Hz), 5.01 (d, $1H_8$, $J_{gem} = 17.3$ Hz), 5.06 (d, $1H_8$, $J_{gem} = 17.3$ Hz), 5.42 (d, 1H, HOH_4 , $J_{4-OH4} = 7$ Hz), 5.50 (s, 1H, H_1), 7.64 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz) : δ 53.0 ($COOMe$), 53.3 (C_8), 55.2 (*OMe*), 61.5 (C_6), 63.0 (C_4), 74.6 (C_5), 94.9 (C_1), 116.9 (C_2), 129.2 (C_7), 151.4 (C_3), 169.5 (CO).

Composé 39 : Méthyl (4S,6R,7S)-6,7-dihydro-7-hydroxy-6-(hydroxyméthyl)-4-méthoxy-pyranolo[4,3-c]-pyrazole-1(4H)-acétate

**39**

Rdt = 79%

 $C_{11}H_{16}N_2O_4$

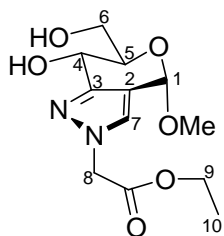
MM = 272.10 g/mol, mousse

 $R_f = 0.46$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1)

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 3.42 (s, 3H, *OMe*), 3.60-3.85 (m, 3H, H_5 , H_6 , H_6'), 3.72 (s, 3H, *COOMe*), 4.57 (app t, 1H, H_4 , $J_{4-5} = J_{4-OH4} = 8.5$ Hz), 4.82 (t, 1H, OH_6 , $J_{OH6-6} = 5.7$ Hz), 5.07 (d, 1H, H_8 , $J_{gem} = 17.5$ Hz), 5.17 (d, 1H, H_8' , $J_{gem} = 17.5$ Hz), 5.51 (s, 1H, H_1), 5.77 (d, 1H, H_4 , $J_{OH4-4} = 8.5$ Hz), 7.40 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz) : δ 56.6 (*COOMe*), 57.4 (C_8), 59.9 (*OMe*), 65.2 (C_6), 66.4 (C_4), 78.3 (C_5), 99.5 (C_1), 122.1 (C_2), 140.1 (C_7), 145.7 (C_3), 173.7 (CO).

Composé 29 : Ethyl (4S,6R,7S)-6,7-dihydro-7-hydroxy-6-(hydroxyméthyl)-4-méthoxy-pyranolo[4,3-c]-pyrazole-2(4H)-acétate

**29**

Rdt = 71%

 $C_{12}H_{18}N_2O_6$

MM = 286.12 g/mol, mousse

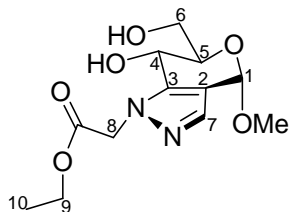
 $[\alpha]_D = +35.7^\circ$ (c = 1.09, $CHCl_3$) $R_f = 0.35$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1)

Pf = 63-65°C

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 1.25 (t, 3H, H_{10} , $J_{10-9} = 7$ Hz), 3.39 (s, 3H, *OMe*), 3.55-3.85 (m, 3H, H_5 , H_6 , H_6'), 4.19 (q, 2H, $2H_9$, $J_{9-10} = 7$ Hz), 4.38 (dd, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9$ Hz, $J_{4-OH4} = 7$ Hz), 4.75 (t, 1H, OH_6 , $J_{6-OH6} = 6$ Hz), 5.01 (d, 1H, H_8 , $J_{gem} = 17.3$ Hz), 5.09 (d, 1H, H_8' , $J_{gem} = 17.3$ Hz), 5.48 (d, 1H, OH_4 , $J_{4-OH4} = 7$ Hz), 5.54 (s, 1H, H_1), 7.68 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz) : δ 14.0 (C_{10}), 52.5 (C_8), 54.3 (*OMe*), 61.0 (C_9), 62.0 (C_5), 62.1 (C_6), 73.7 (C_4), 94.0 (C_1), 116.0 (C_2), 128.3 (C_7), 150.4 (C_3), 168.2 (CO).

Composé 40 : Ethyl (4S,6R,7S)-6,7-dihydro-7-hydroxy-6-(hydroxyméthyl)-4-méthoxy-Pyrano[4,3-c]-pyrazole-1(4H)-acétate



40

Rdt = 75%

 $C_{11}H_{16}N_2O_4$

MM = 272.10 g/mol, mousse

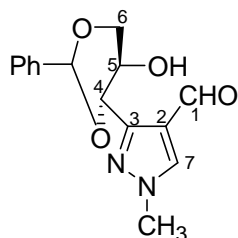
 $R_f = 0.38$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1)

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 1.25 (t, 3H, H_{10} , $J_{10-9} = 7.5$ Hz), 3.42 (s, 3H, OMe), 3.55-3.85 (m, 3H, H_5 , H_6 , H_6'), 4.19 (q, 2H, $2H_9$, $J_{9-10} = 7.5$ Hz), 4.57 (app t, 1H, H_4 , $J_{4-5} = J_{4-OH4} = 8.3$ Hz), 4.82 (t, 1H, H_{OH6} , $J_{6-OH6} = 5.7$ Hz), 5.05 (d, 1H, H_8 , $J_{gem} = 17.2$ Hz), 5.15 (d, 1H, H_8' , $J_{gem} = 17.2$ Hz), 5.51 (s, 1H, H_1), 5.76 (d, 1H, H_{OH4} , $J_{4-OH4} = 8.3$ Hz), 7.40 (s, 1H, H_7).

Préparation des pyrazoles-aldéhydes : Procédure générale

Le pyrazole alkylé (0.2 g) est mis en solution dans 15 mL de THF en présence d'une quantité catalytique d'APTS (20 mol%). La réaction suivie en CCM est totale au bout de 3 heures d'agitation à température ambiante. Après ajout d'une solution saturée de $NaHCO_3$ jusqu'à pH = 5-6, on extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée avec du $MgSO_4$ et concentré sous vide. Une purification par chromatographie sur gel de silice nous permet d'isoler l'aldéhyde correspondant.

Composé 41 : 3-[(2R,4S,5R)-5-hydroxy-2-phényl-1,3-dioxan-4-yl]-1-méthyl-1H-Pyrazole-4-carboxaldéhyde



41

Rdt = 78%

 $C_{15}H_{16}N_2O_4$

MM = 288.11 g/mol, huile

 $[\alpha]_D = -9.3^\circ$ (c = 1.05, $CHCl_3$) $R_f = 0.2$ (Hexane/EtOAc, 1:2)

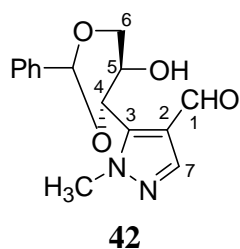
IR : 3350, 2980, 1672

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 3.69 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 9.5$ Hz), 3,80-4.30 (m, 2H, H_5 , $\text{H}_{6'}$), 3.93 (s, 3H, CH_3), 5.01 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.5$ Hz), 5.72 (s, 1H, H benzylidène), 7.40-7.43 (m, 5H, H aromatique), 8.41 (s, 1H, H_7), 9.98 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz) : δ 39.0 (CH_3), 64.0 (C_5), 71.3 (C_6), 77.2 (C_4), 100.6 (C benzylidène), 121.6 (C_2), 126.2 (2C aromatique), 128.0 (2C aromatique), 128.8 (C aromatique), 135.9 (Cq aromatique), 137.9 (C_7), 150.5 (C_3), 184.8 (C_1).

HRMS : 311.104 (calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_4$: 311.1002).

Composé 42 : 5-[(2R,4S,5R)-5-hydroxy-2-phényl-1,3-dioxan-4-yl]-1-méthyl-1H-Pyrazole-4-carboxaldéhyde



Rdt = 63%

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$

MM = 288.11 g/mol, mousse

$[\alpha]_{\text{D}} = +38.3^\circ$ (c = 1.05, CHCl_3)

$R_f = 0.35$ (Hexane/EtOAc, 1:2)

IR : 3350, 2918, 1669

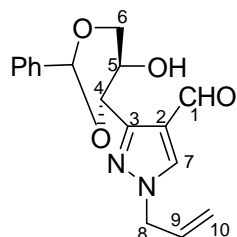
Pf = 57-58°C

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 3.78 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 10$ Hz), 3,85-4.00 (m, 1H, H_5), 4.02 (s, 3H, CH_3), 4.30 (dd, 1H, $\text{H}_{6'}$, $J_{6-6'} = 10$ Hz, $J_{5-6'} = 4.5$ Hz), 5.32 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 10$ Hz), 5.72 (d, 1H, OH_5 , $J_{5-\text{OH}} = 5.8$ Hz), 5.81 (s, 1H, H benzylidène), 7.43-7.51 (m, 5H, H aromatique), 7.95 (s, 1H, H_7), 10.10 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz) : δ 38.4 (Me), 65.3 (C_5), 71.2 (C_6), 75.7 (C_4), 100.9 (C benzylidène), 122.0 (C_2), 126.2 (2C aromatique), 128.3 (2C aromatique), 129.1 (C aromatique), 137.5 (C_7), 138.5 (Cq aromatique), 144.3 (C_3), 184.9 (C_1).

HRMS : 311.1015 (calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_4$: 311.1002).

Composé 43 : 3-[(2R,4S,5R)-5-hydroxy-2-phényl-1,3-dioxan-4-yl]-1-(2-propèn-1-yl)-1H-Pyrazole-4-carboxaldéhyde

**43**

Rdt = 66%

 $C_{17}H_{18}N_2O_4$

MM = 314.13 g/mol, solide amorphe

 $[\alpha]_D = -20.6^\circ$ (c = 1.08, $CHCl_3$) $R_f = 0.25$ (Hexane/EtOAc, 1:2)

IR : 3396, 2921, 1672

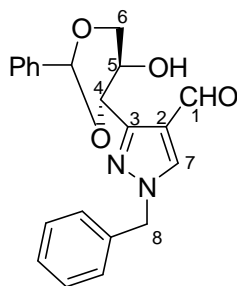
Pf = 96-98°C

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 3.69 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 10$ Hz), 4.00-4.15 (m, 1H, H_5), 4.26 (dd, 1H, $H_{6'}$, $J_{6-6'} = 10$ Hz, $J_{5-6'} = 4.9$ Hz), 4.86 (d, 2H, $2H_8$, $J_{8-9} = 5.8$ Hz), 5.02 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 10$ Hz), 5.20-5.35 (m, 3H, OH, $2H_{10}$), 5.73 (s, 1H, H benzylidène), 5.95-6.20 (m, 1H, H_9), 7.30-7.50 (m, 5H, H aromatique), 8.44 (s, 1H, H_7), 10.01 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz) : δ 54.1 (C_8), 64.0 (C_5), 71.4 (C_6), 77.4 (C_4), 100.6 (C benzylidène), 118.8 (C_{10}), 121.6 (C_2), 126.3 (2C aromatique), 128.1 (2C aromatique), 128.8 (C aromatique), 133.0 (C_9), 135.2 (Cq aromatique), 137.9 (C_7), 150.6 (C_3), 184.9 (C_1).

HRMS : 337.1182 (calculé pour $C_{17}H_{18}N_2NaO_4$: 311.1159).

Composé 44 : 3-[(2R,4S,5R)-5-hydroxy-2-phényl-1,3-dioxan-4-yl]-1-(phénylméthyl)-1H-Pyrazole-4-carboxaldéhyde

**44**

Rdt = 68%

 $C_{21}H_{20}N_2O_4$

MM = 364.14 g/mol, mousse

 $[\alpha]_D = -29.3^\circ$ (c = 1.01, $CHCl_3$) $R_f = 0.25$ (Hexane/EtOAc, 1:1)

IR : 3417, 2857, 1675

Pf = 51-53°C

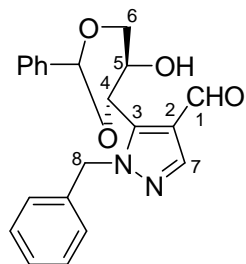
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 3.68 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 10$ Hz), 3.95-4.15 (m, 1H, H_5), 4.25 (dd, 1H, $H_{6'}$, $J_{6-6'} = 10$ Hz, $J_{5-6'} = 4.9$ Hz), 4.99 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 10$ Hz), 5.29 (d, 1H, OH, $J_{OH-5} = 6.2$ Hz), 5.43 (s, 2H, $2H_8$), 5.72 (s, 1H, H benzylidène), 7.37-7.40 (m, 10H, H aromatique), 8.60 (s, 1H, H_7), 10.02 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz) : δ 55.2 (C_8), 64.0 (C_5), 71.3 (C_6), 77.6 (C_4), 100.6 (C benzylidène), 121.6 (C_2), 126.2 (2C aromatique), 127.9 (2C aromatique), 128.0 (C aromatique), 128.2 (C aromatique), 128.7 (2C aromatique), 128.8 (2C aromatique), 135.5 (Cq aromatique), 136.2 (Cq aromatique), 137.8 (C_7), 150.9 (C_3), 184.9 (C_1).

HRMS : 387.1302 (calculé pour $C_{21}H_{20}N_2NaO_4$: 387.1321).

MS (ES^+) m/z : 387.28 ($[M+Na]$, 100).

Composé 45 : 5-[(2R,4S,5R)-5-hydroxy-2-phényl-1,3-dioxan-4-yl]-1-(phénylméthyl)-1H-Pyrazole-4-carboxaldéhyde



45

Rdt = 63%

$C_{21}H_{20}N_2O_4$

MM = 364.14 g/mol, mousse

$[\alpha]_D = +0.9^\circ$ ($c = 1.02$, $CHCl_3$)

$R_f = 0.30$ (Hexane/EtOAc, 1:1)

IR : 3389, 2913, 1672

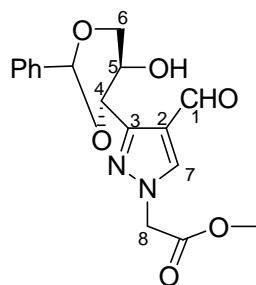
Pf = 55-56°C

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 3.79 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 10$ Hz), 3.93 (m, 1H, H_5), 4.29 (dd, 1H, $H_{6'}$, $J_{6-6'} = 10$ Hz, $J_{6'-5} = 4.5$ Hz), 5.39 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 10$ Hz), 5.60 (s, 2H, $2H_8$), 5.73 (d, 1H, OH, $J_{OH-5} = 5.4$ Hz), 5.78 (s, 1H, H benzylidène), 7.20-7.34 (m, 10H aromatique), 8.04 (s, 1H, H_7), 10.1 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz) : δ 53.7 (C_8), 65.1 (C_5), 71.2 (C_6), 75.7 (C_4), 100.9 (C benzylidène), 121.9 (C_2), 126.1 (2C aromatique), 127.4 (2C aromatique), 127.6 (2C aromatique), 128.1 (C aromatique), 128.4 (C aromatique), 128.4 (2C aromatique), 128.9 (C aromatique), 136.5 (Cq aromatique), 137.2 (C_7), 139.3 (Cq aromatique), 144.2 (C_3), 184.9 (C_1).

HRMS : 387.1334 (calculé pour $C_{21}H_{20}N_2NaO_4$: 387.1315).

Composé 46 : Méthyl 4-formyl-3-[(2R,4S,5R)-5-hydroxy-2-phényl-1,3-dioxan-4-yl]-1H-Pyrazole-1-acétate



46

Rdt = 71%

$C_{17}H_{18}N_2O_6$

MM = 346.12 g/mol, mousse

$[\alpha]_D = -6.8^\circ$ (c = 1.04, $CHCl_3$)

$R_f = 0.25$ (Hexane/EtOAc, 1:1)

IR : 3435, 1757, 1678

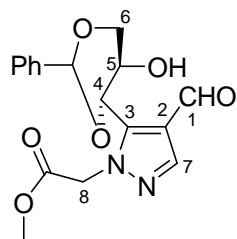
Pf = 49-50°C

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 3.69 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 10$ Hz), 3.76 (s, 3H, COOMe), 3.95-4.15 (m, 1H, H_5), 4.26 (dd, 1H, $H_{6'}$, $J_{6-6'} = 10$ Hz, $J_{5-6'} = 5.4$ Hz), 5.02 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 10$ Hz), 5.21 (s, 2H, $2H_8$), 5.27 (d, 1H, OH, $J_{OH-5} = 6.2$ Hz), 5.73 (s, 1H, H benzylidène), 7.37-7.46 (m, 5H, H aromatique), 8.47 (s, 1H, H_7), 10.03 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz) : δ 52.4 (C_8), 52.8 (COOMe), 63.9 (C_5), 71.4 (C_6), 77.3 (C_4), 100.6 (C benzylidène), 121.9 (C_2), 126.2 (2C aromatique), 128.0 (2C aromatique), 128.7 (C aromatique), 136.8 (Cq aromatique), 137.8 (C_7), 150.6 (C_3), 167.9 (CO ester), 184.9 (C_1).

HRMS : 369.1041 (calculé pour $C_{17}H_{18}N_2NaO_6$: 369.1057).

Composé 47 : Méthyl 4-formyl-5-[(2R,4S,5R)-5-hydroxy-2-phényl-1,3-dioxan-4-yl]-1H-Pyrazole-1-acétate



47

Rdt = 71%

 $C_{17}H_{18}N_2O_6$

MM = 346.12 g/mol, mousse

 $[\alpha]_D = +39.0^\circ$ (c = 1.05, $CHCl_3$) $R_f = 0.28$ (Hexane/EtOAc, 1/1)

IR : 3435, 1757, 1678

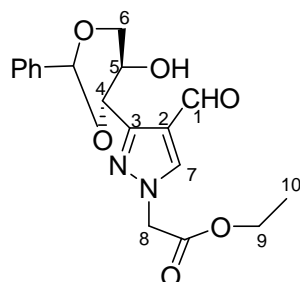
Pf = 53-54°C

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 3.55 (s, 3H, COOMe), 3,76 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 10$ Hz), 3.85-3.95 (m, 1H, H_5), 4.29 (dd, 1H, $H_{6'}$, $J_{6'-6} = 10$ Hz, $J_{6'-5} = 4.5$ Hz), 5.28 (s, 2H, $2H_8$), 5.38 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 10$ Hz), 5.69 (d, 1H, OH, $J_{OH-5} = 5.8$ Hz), 5.76 (s, 1H, H benzyldène), 7.40-7.50 (m, 5H, H aromatique), 8.02 (s, 1H, H_7), 10.06 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz) : δ 52.1 (C_8), 52.4 (COOMe), 64.6 (C_5), 71.1 (C_6), 75.6 (C_4), 100.9 (C benzyldène), 122.3 (C_2), 126.1 (C aromatique), 128.2 (C aromatique), 129.0 (C aromatique), 137.2 (C_7), 138.9 (Cq aromatique), 144.6 (C_3), 167.8 (CO ester), 185.1 (C_1).

HRMS : 369.1049 (calculé pour $C_{17}H_{18}N_2NaO_6$: 369.1057).

Composé 48 : Ethyl 4-formyl-3-[(2R,4S,5R)-5-hydroxy-2-phényl-1,3-dioxan-4-yl]-1H-Pyrazole-1-acétate



48

Rdt = 88%

 $C_{18}H_{20}N_2O_6$

MM = 360.1 g/mol, huile

 $R_f = 0.48$ (Hexane/EtOAc, 1/1)

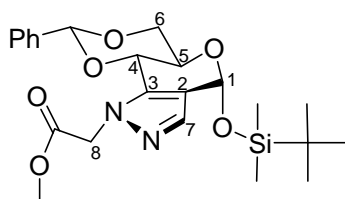
RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 1.22 (t, 3H, H_{10} , $J_{10-9} = 7$ Hz), 3.66 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 10$ Hz), 3.95-4.05 (m, 1H, H_5), 4.18 (q, 2H, H_9 , $J_{9-10} = 7$ Hz), 4.23 (dd, 1H, $H_{6'}$, $J_{6'-6} = 10$ Hz, $J_{5-6'} = 5$ Hz), 4.99 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 10$ Hz), 5.16 (s, 2H, $2H_8$), 5.25 (1H, OH), 5.70 (s, 1H, H benzyldène), 7.35-7.45 (m, 5H, H aromatique), 8.43 (s, 1H, H_7), 10.00 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100.6 MHz) : δ 14.8 (C_{10}), 53.7 (C_8), 62.2 (C_9), 64.8 (C_5), 72.2 (C_6), 78.2 (C_4), 101.5 (C benzyldène), 122.8 (C_2), 127.1 (2C aromatique), 128.9 (2C aromatique), 129.6 (C aromatique), 137.8 (Cq aromatique), 138.7 (C_7), 151.5 (C_3), 168.4 (CO ester), 185.9 (C_1).

Réactivité des pyrazoles-aldéhydes : Protection du OH_5

Composé 51 : Méthyl (4S,5aR,8R,9aS)-4,5a,6,9a-tétrahydro-4-((*tert*-butyldiméthyl)silyloxy)-8-phényl-1H-[1,3]Dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-c]-pyrazole-1-acétate

Le composé **47** (0.4 g, 1.1 mmol) est solubilisé dans 10 mL de dichlorométhane anhydre, on ajoute 0.36 mL de collidine (2.5 éq., 2.7 mmol) et 0.63 mL de *tert*butyldiméthylsilyl trifluorométhanesulfonate TBDMSO_f (2.5 éq., 2.7 mmol). La réaction suivie en CCM est totale au bout de 2 heures d'agitation à température ambiante. La réaction est arrêtée avec quelques gouttes d'une solution saturée de NaHCO_3 , puis est lavée avec une solution saturée de NaCl et et une solution saturée de NH_4Cl . La phase organique est séchée avec du MgSO_4 et concentré sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice. On isole le composé **51** avec un rendement de 77% (0.409 mg).



51

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$

MM = 460.2 g/mol, huile

$[\alpha]_D = -35.9^\circ$ ($c = 1.03$, CHCl_3)

$R_f = 0.75$ (Hexane/EtOAc, 1:1)

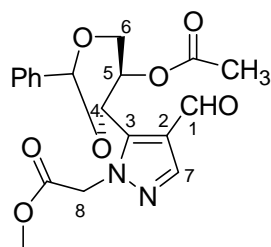
IR : 1758

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 0.21 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.22 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.95 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 3.58 (s, 3H, COOMe), 3.96 (app td, 1H, H_5 , $J_{5-6} = J_{5-4} = 9.5$ Hz, $J_{5-6'} = 4.1$ Hz), 4.07 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-6'} = J_{6-5} = 9.5$ Hz,), 4.24 (dd, 1H, $\text{H}_{6'}$, $J_{6-6'} = 9.5$ Hz, $J_{6'-5} = 4.1$ Hz), 4.96 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.5$ Hz), 5.01 (1d, 1H, H_8 , $J_{8-8'} = 17.8$ Hz), 5.16 (1d, 1H, $\text{H}_{8'}$, $J_{8-8'} = 17.8$ Hz), 5.88 (s, 1H, H_1), 6.06 (s, 1H, H benzyldène), 7.43-7.45 (m, 6H, 5H aromatiques, H_7).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz) : δ -5.2 (C $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.4 (C $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.6 (C $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.6 (C $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 51.6 (C_8), 52.0 (COOMe), 63.9 (C_5), 68.2 (C_6), 73.1 (C_4), 89.0 (C_1), 100.5 (C benzyldène), 118.9 (C_2), 125.9 (2C aromatique), 128.0 (2C aromatique), 128.9 (C aromatique), 135.4 (C_7), 135.9 (Cq aromatique), 137.2 (C_3), 168.3 (CO).

Composé 52 : Méthyl 4-formyl-5-[(2R,4S,5R)-5-acétoxy-2-phényl-1,3-dioxan-4-yl]-1H-Pyrazole-1-acétate

Le composé **47** (0.16 g, 0.46 mmol) est solubilisé dans 5 mL de dichlorométhane anhydre à -40°C sous atmosphère d'argon. A cette température, du DMAP (10 mol%), 0.4 mL de pyridine (1 éq., 0.46 mmol) et 0.2 mL de chlorure d'acétyle (6 éq., 27.6 mmol) sont additionnés. La réaction suivie de CCM est totale au bout de 3 heures d'agitation à -40°C. Après dilution avec du dichlorométhane, on ajoute 2mL de NaHCO₃ puis on lave à l'eau. La phase organique est séchée avec du MgSO₄ et concentrée sous vide. On obtient après purification par chromatographie sur gel de silice, le composé **52** avec un rendement de 72% (0.13 g).



52

C₁₉H₂₀N₂O₇

MM = 388.13 g/mol, huile

[α]_D = + 20.6° (c = 1.02, CHCl₃)

R_f = 0.33 (Hexane/EtOAc, 1/1)

IR : 1750, 1685

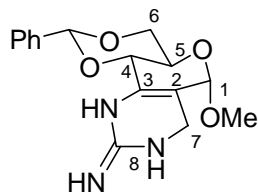
RMN ¹H (DMSO-d₆, 250 MHz) : δ 1.88 (s, 3H, CH₃), 3.47 (s, 3H, COOMe), 3.92 (app t, 1H, H₆, J_{6-6'} = J₆₋₅ = 10 Hz), 4.39 (dd, 1H, H₆, J_{6-6'} = 10 Hz, J_{6'-5} = 5 Hz), 5.11 (app td, 1H, H₅, J_{5-6'} = 5 Hz, J₅₋₆ = J₅₋₄ = 10 Hz), 5.23 (d, 1H, H₈, J_{8-8'} = 17.7 Hz), 5.35 (d, 1H, H_{8'}, J_{8-8'} = 17.7 Hz), 5.79 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 10 Hz), 5.84 (s, 1H, H benzylidène), 7.35-7.55 (m, 5H, H aromatique), 8.03 (s, 1H, H₇), 10.01 (s, 1H, H₁).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 62.9 MHz) : δ 20.2 (CH₃(CO)), 52.1 (C₈), 52.5 (COOMe), 65.2 (C₅), 67.5 (C₆), 71.9 (C₄), 101.2 (C benzylidène), 122.1 (C₂), 128.2 (C aromatique), 128.5 (2C aromatique), 129.2 (2C aromatique), 136.7 (Cq aromatique), 140.2 (C₇), 141.9 (C₃), 167.3 (CO ester), 167.7 (CO ester), 187.7 (C₁).

III- Fonctionnalisation de l' amino-pyrimidino-pyranoside

Composé 53

Le composé **5** (0.2 g, 0.63 mmol) est solubilisé dans 10 mL de dichlorométhane à 0°C sous atmosphère d'argon, on ajoute 0.52 g de NaBH₃CN (13 équ., 8.2 mmol). La réaction suivie en CCM est totale au bout de 6 heures d'agitation à température ambiante. On additionne goutte à goutte une solution Et₂O/HCl jusqu'à l'arrêt de dégagement gazeux. Le mélange réactionnel est dilué avec 100 mL de dichlorométhane, lavé avec une solution saturée de NaHCO₃ (20 mL) puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur le sulfate de magnésium puis concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (DCM/MeOH, 95:5), le composé **53** (0.15 g) est obtenu avec 75% de rendement.



53



MM = 317.1 g/mol, solide blanc

R_f = 0.55 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1)

IR : 3327, 2352, 2257, 1591

Pf = 154-155°C

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) : δ 3.37 (s, 3H, OMe), 3.80-4.00 (m, 4H, 2H₇, H₆, H₅), 4.26 (dd, 1H, H_{6'}, J_{6'-6} = 9.9 Hz, J_{6'-5} = 4.5 Hz), 4.41 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 8.4 Hz), 4.96 (s, 1H, H₁), 5.79 (s, 1H, H benzylidène), 7.40-7.50 (m, 6H, 5H aromatique et NH), 8.23 (s, 1H, H, NH), 9.16 (s, 1H, NH)

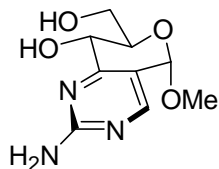
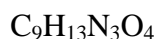
RMN ¹³C (DMSO, 100.6 MHz) : δ 40.7 (C₇), 55.5 (OMe), 63.9 (C₅), 67.8 (C₆), 71.4 (C₄), 96.1 (C₁), 101.5 (C benzylidène), 104.4 (C₂), 126.6 (2C aromatique), 128.0 (C aromatique), 128.2 (2C aromatique), 129.4 (C_q aromatique), 137.1 (C₃), 152.0 (C₈).

MS (ES⁺) m/z 318 (100, [M+H]⁺), 286 (25).

Composé 54 : (5S,7R,8S)-5,8-dihydro-8-hydroxy-7-hydroxymethyl-5-methoxy-pyrano[3,4-e]pyrimidin-9-amine

0.5 g de l' amino-pyrimidino-pyranoside **5** sont mis en solution dans 15 mL de méthanol en présence d'une quantité catalytique d'APTS (20 mol%). La réaction suivie en CCM est totale au bout de 3 heures d'agitation à température ambiante. Après hydrolyse avec une solution saturée de NaHCO₃ jusqu'à pH = 5-6, on extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée

sur sulfate de magnesium et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice enfin d'obtenir le diol-4,6 avec un rendement de 77% (0.28 g).

**54**

MM = 227.1 g/mol, poudre blanche

$[\alpha]_D = +0.20^\circ$ (c = 1.02, CHCl_3)

$R_f = 0.35$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1)

IR : 3358, 2592, 2360,

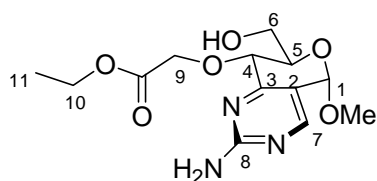
Pf = 204-205°C

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 3.43 (s, 3H, OMe), 3.60-3.70 (m, 1H, $\text{H}_{6'}$), 3.75-3.90 (m, 2H, H_6 , H_5), 4.16 (bd, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.5$ Hz, $J_{4-\text{OH}_4} = 7$ Hz), 4.78 (t, 1H, OH_6 , $J_{\text{OH}_6-6} = 5.4$ Hz), 5.35 (d, 1H, OH_4 , $J_{\text{OH}_4-4} = 7$ Hz), 5.45 (s, 1H, H_1), 6.74 (s, 2H, NH_2), 8.11 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C (DMSO, 62.9 MHz) : δ 54.6 (OMe), 60.9 (C_5), 64.7 (C_6), 72.3 (C_4), 95.7 (C_1), 116.1 (C_2), 156.9 (C_7), 163.5 (C_3), 165.9 (C_8).

Composé 55 : (5S,7R,8S)-5,8-dihydro-7-hydroxyméthyl-8-[(éthylloxycarbonylméthyl)oxy]-5-méthoxy-pyrano[3,4-e]pyrimidin-9-amine

0.1 g du diol-4,6 **54** (0.44 mmol) sont solubilisés dans 5 mL de THF sous atmosphère d'argon, on ajoute à 0°C, 23 mg de NaH (60%) (0.57 mmol, 1.3 éq.). Après 15 minutes d'agitation à 0°C, le bromoacétate d'éthyle (0.06 mL, 1.3 éq.) est additionné goutte à goutte. La réaction suivie en CCM est totale au bout de 3 heures d'agitation à température ambiante. Le mélange est extrait trois fois avec du dichlorométhane puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice. Le produit **55** est obtenu avec un rendement de 62% (0.08 g).

**55**

MM = 313.1 g/mol, poudre blanche

$R_f = 0.48$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1)

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 1.25 (t, 3 H_{11} , $J_{11-10} = 7$ Hz), 3.45 (s, 3H, OMe), 4.12 (q, 2H, H_{10} , $J_{10-11} = 7$ Hz), 4.20-4.30 (m, 3H, H_4 , H_5 , H_6), 4.45 (dd, 1H, $\text{H}_{6'}$, $J_{6'-6} = 12.8$ Hz, $J_{6'-5} = 5.8$

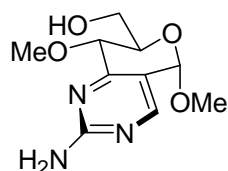
Hz), 4.66 (d, 1H, H₉, $J_{\text{gem}} = 15.7$ Hz), 4.75 (d, 1H, H_{9'}, $J_{\text{gem}} = 15.7$ Hz), 5.12 (t, 1H, OH₆, $J_{\text{OH6-6}} = 6.2$ Hz), 6.00 (s, 1H, H₁), 6.82 (s, 2H, NH₂), 8.18 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 62.9 MHz) : δ 14.0 (C₁₁), 54.4 (OMe), 55.8 (C₆), 60.4 (2C, C₅, C₁₀), 69.2 (2C, C₄, C₉), 96.8 (C₁), 109.9 (C₂), 152.7 (C₇), 155.7 (C₃), 163.6 (C₈), 169.01 (CO).

MS (ES⁺) m/z 336 (5, [M+Na]⁺)

Composé 56 : (5S,7R,8S)-5,8-dihydro-7-hydroxymethyl-5,8-diméthoxy-pyrano[3,4-e]pyrimidin-9-amine

L'amino-pyrimidino-pyranoside **5** (0.2 g, 0.88 mmol) est solubilisé dans 10 mL de THF sous atmosphère d'argon, on ajoute à 0°C 128 mg de tertbutylate de potassium (1.1 mmol, 1.3 éq.). Après 15 minutes d'agitation à 0°C, l'iodure de méthyle (0.07 mL, 1.3 éq.) est additionné goutte à goutte. La réaction suivie en CCM est totale au bout de 3 heures d'agitation à température ambiante. Le mélange est extrait trois fois avec du dichlorométhane puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice. Les produits **56** et **57** sont obtenus avec des rendements de 66% (0.14 g) et 10% (0.03 g) respectivement.



56

C₁₀H₁₅N₃O₄

MM = 241.1 g/mol, poudre blanche

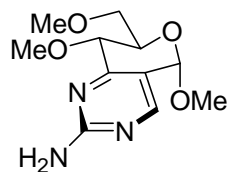
R_f = 0.40 (Hexane/EtOAc, 1/2)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 250 MHz) : δ 3.41 (s, 3H, OMe), 3.64 (s, 3H, OMe), 3.65-3.77 (m, 2H, H₅, H₆), 3.80-3.90 (m, 1H, H_{6'}), 4.07 (d, 1H, H₄, $J_{4,5} = 9.9$ Hz), 4.90 (t, 1H, OH₆, $J_{\text{OH6-6}} = 5.8$ Hz), 5.43 (s, 1H, H₁), 6.79 (s, 2H, NH₂), 8.12 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 62.9 MHz) : δ 54.7 (OMe), 59.6 (OMe), 60.7 (C₅), 70.4 (C₆), 73.2 (C₄), 95.6 (C₁), 116.3 (C₂), 157.1 (C₇), 163.3 (C₃), 164.7 (C₈).

MS (ES⁺) m/z 264 (100, [M+Na]⁺), 232 (10).

Composé 57 : (5S,7R,8S)-5,8-dihydro-7-méthoxyméthyl-5,8-diméthoxy-pyrano[3,4-e]pyrimidin-9-amine



57

$C_{11}H_{17}N_3O_4$

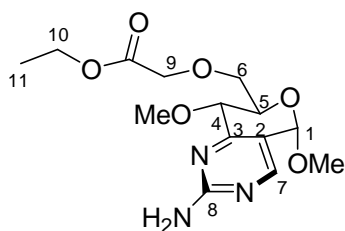
MM = 255.1 g/mol, poudre blanche

$R_f = 0.48$ (Hexane/EtOAc, 1/2)

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) : δ 3.36 (s, 3H, OMe), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.64 (s, 3H, OMe), 3.65-3.75 (m, 2H, H₅, H₆), 3.95-4.05 (m, 2H, H₄, H_{6'}), 5.42 (s, 1H, H₁), 6.80 (s, 2H, NH₂), 8.13 (s, 1H, H₇).

Composé 58 : (5S,7R,8S)-5,8-dihydro-7-(((éthylloxycarbonylméthyl)oxy)méthyl)-5,8-diméthoxy-pyrano[3,4-e]pyrimidin-9-amine

Le composé **56** (0.2 g, 0.83 mmol) est solubilisé dans 10 mL de THF sous atmosphère d'argon. On ajoute à 0°C, 43 mg de NaH (60%) (1.1 mmol, 1.3 éq.). Après 15 minutes d'agitation à 0°C, le bromoacétate d'éthyle (0.12 mmol, 1.3 éq.) est additionné goutte à goutte. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, 0.5 éq. de NaH et de bromoacétate d'éthyle sont ajoutés. Le mélange est extrait trois fois avec du dichlorométhane puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice. Le produit **58** est obtenu avec un rendement de 48% (0.1 g).



58

$C_{14}H_{21}N_3O_6$

MM = 327.1 g/mol, huile

$R_f = 0.55$ (Hexane/EtOAc, 1/1)

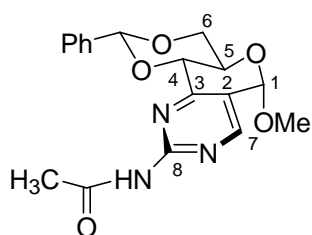
RMN 1H (DMSO, 250 MHz) : δ 1.30 (s, 3H₁₁, $J_{11-10} = 7.3$ Hz), 3.51 (s, 3H, OMe), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.85-3.95 (m, 1H, H₅), 4.15-4.25 (m, 5H, H₄, H₆, H_{6'}, 2H₁₀), 5.19 (s, 2H₉), 5.44 (s, 1H, H₁), 8.15 (s, 1H, H₇).

RMN ^{13}C (DMSO, 62.9 MHz) : δ 14.2 (C₁₁), 55.6 (OMe), 60.2 (OMe), 60.9 (C₁₀), 68.8 (C₅), 69.6 (C₆), 70.4 (C₉), 73.4 (C₄), 96.6 (C₁), 117.9 (C₂), 157.2 (C₇), 162.9 (C₃), 165.7 (C₈), 170.2 (CO).

MS (ES⁺) m/z 350 (100, [M+Na]⁺)

Composé 59 : (2R,4aR,6S,10bS)-4,4a,6,10b-tétrahydro-6-méthoxy-2-phényl-1,3-Dioxino[4',5':5,6]-pyrano[4,3-d]-pyrimidin-9-acétylamine

L'amino-pyrimidino-pyranoside **5** (50 mg, 0.16 mmol) est mis en solution dans 1 mL de pyridine sous atmosphère inerte. Le chlorure d'acétyle (1.1 éq.) est additionné à température ambiante. La réaction suivie par CCM est totale au bout de 3 heures d'agitation à température ambiante. Après avoir concentré le milieu sous vide, le brut est repris dans le dichlorométhane puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice. Le produit **59** est obtenu avec un rendement de 61%.

**59**
 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$
 $\text{MM} = 357.1 \text{ g/mol}$
 $R_f = 0.25 \text{ (DCM/MeOH, 95/5)}$

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.48 (s, 3H, CH_3CO), 3.61 (s, 3H, OMe), 3.97 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 10 \text{ Hz}$), 4.19 (app td, 1H, H_5 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 10 \text{ Hz}$, $J_{5-6'} = 4.8 \text{ Hz}$), 4.47 (dd, 1H, $J_{6-6'} = 10 \text{ Hz}$, $J_{6'-5} = 4.8 \text{ Hz}$), 4.65 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.5 \text{ Hz}$), 5.57 (s, 1H, H_1), 5.77 (s, 1H, H benzyldène), 6.97 (s, 2H, NH_2), 7.45-7.65 (m, 5H, H aromatique), 8.20 (s, 1H, H_7), 8.52 (s, 1H, NH).

IV- Fonctionnalisation de la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside

Réactions de couplage de Liebeskind avec un acide boronique

Méthode A : Condition classique

Dans un bicol sec, sous atmosphère d'argon, 0.2 g de SMe-pyrimidino-pyranoside **6** (0.57 mmol) est solubilisé dans 5 ml de DMF. 0.165 g de CuTC (0.87 mmol, 1.5 éq.), 1.5 éq. d'acide boronique RB(OH)_2 (1.15 mmol) et 5 mol% de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ sont additionnés. Le mélange est chauffé à 50 ou 80°C pendant 4 à 12 heures suivant l'acide boronique utilisé. Après évaporation du DMF, le résidu est repris dans du dichlorométhane, puis lavé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et de l'eau. La phase organique est séchée avec du MgSO_4 et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

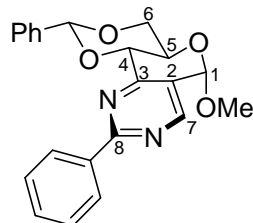
Méthode B : Condition classique

Dans un bicol sec, sous atmosphère d'argon, 0.3 g de SMe-pyrimidino-pyranoside **6** (0.87 mmol) est solubilisé dans 5 ml de DMF. 0.41 g. de CuTC (2.17 mmol, 2.5 éq), 2 éq. d'acide boronique RB(OH)_2 (1.7 mmol) et 5 mol% de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ sont additionnés. Le mélange est porté à 80°C pendant 3 à 24 heures suivant l'acide boronique utilisé. Après évaporation du DMF, le résidu est repris dans du dichlorométhane, puis lavé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et de l'eau. La phase organique est séchée avec du MgSO_4 et concentrée sous vide. Le composé de couplage est obtenu après purification du produit brut par chromatographie sur gel de silice.

Méthode C : irradiation en micro-onde

Dans un ballon sec, sous atmosphère d'argon, 0.3 g de SMe-pyrimidino-pyranoside **6** (0.87 mmol), 0.25 g de CuTC (1.3 mmol, 1.5 éq.), 1.5 éq. d'acide boronique RB(OH)_2 (1.3 mmol) et 5 mol% de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ sont solubilisé dans 5 ml de THF. Le mélange est placé sous irradiation micro-onde (300 watt, 80°C) pendant 10 à 15 minutes. Après traitement dans les mêmes conditions que pour les couplages classiques, on obtient notre composé après purification par chromatographie sur gel de silice.

Composé 60 : (2R,4aR,6S,10bS)-4,4a,6,10b-Tétrahydro-6-méthoxy-2,9-diphényl-1,3-dioxino[4',5':5,6]pyrano[4,3-d]pyrimidine

**60**

Rdt = 69% (méthode B), 72% (méthode C)

$C_{22}H_{20}N_2O_4$

MM = 376.1 g/mol, poudre blanche

$[\alpha]_D = -12.0^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

$R_f = 0.6$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 99:1)

IR : 2924, 1590, 1583

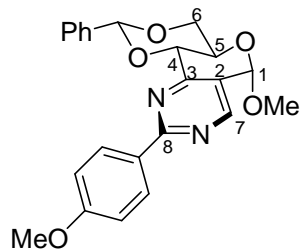
Pf = 241-242°C

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ 3.62 (s, 3H, OMe), 3.99 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 10.2$ Hz), 4.24 (app td, 1H, H_5 , $J_{5-6} = J_{4-5} = 10.2$ Hz, $J_{5-6'} = 4.7$ Hz), 4.48 (dd, 1H, H_6' , $J_{6-6'} = 10.2$ Hz, $J_{6'-5} = 4.7$ Hz), 4.74 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 10.2$ Hz), 5.61 (s, 1H, H_1), 5.83 (s, 1H, H benzyldène), 7.41-7.48 (m, 6H, H aromatique), 7.63 (d, 2H, H aromatique, $J = 7.9$ Hz), 8.45-8.48 (m, 2H, H aromatique), 8.70 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) : δ 56.4 (OMe), 63.2 (C_5), 69.5 (C_6), 76.2 (C_4), 96.7 (C_1), 102.6 (C benzyldène), 124.9 (C_2), 126.6 (2C aromatique), 128.4 (2C aromatique), 128.7 (2C aromatique), 128.8 (3C aromatique), 129.3 (C aromatique), 131.2 (Cq aromatique), 137.2 (Cq aromatique), 156.8 (C_7), 161.2 (C_3), 165.0 (C_8).

MS (CI) m/z : 377 (39, $[M+H]^+$), 345 (20), 227 (29), 149 (100).

Composé 61 : (2R,4aR,6S,10bS)-4,4a,6,10b-Tétrahydro-6-méthoxy-2-phényl-9-(4-méthoxyphényl)-1,3-dioxino[4',5':5,6]pyrano[4,3-d]pyrimidine



61

Rdt = 71% (méthode), 68% (méthode C)

$C_{23}H_{22}N_2O_5$

MM = 406.2 g/mol, poudre blanche

$[\alpha]_D = -32.7^\circ$ (c = 1.08, $CHCl_3$).

$R_f = 0.63$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 99:1)

IR : 2901, 1572

Pf = 204-205 °C

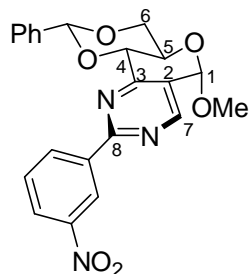
RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ 3.61 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, PhOMe), 3.98 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 9.8$ Hz), 4.23 (app td, 1H, H_5 , $J_{5-6} = J_{4-5} = 9.8$ Hz, $J_{5-6'} = 4.7$ Hz), 4.47 (dd, 1H, H_6 , $J_{6-6'} = 9.8$ Hz, $J_{6'-5} = 4.7$ Hz), 4.72 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.8$ Hz), 5.59 (s, 1H, H_1), 5.81 (s, 1H, H benzyliène), 6.97 (d, 2H, PhOMe, $J = 8.8$ Hz), 7.35-7.45 (m, 3H, H aromatique), 7.60-7.70 (m, 2H, H aromatique), 8.42 (d, 2H, PhOMe, $J = 8.8$ Hz), 8.64 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) : δ 55.5 (PhOMe), 56.3 (OMe), 63.2 (C_5), 69.5 (C_6), 76.2 (C_4), 96.8 (C_1), 102.6 (C benzyliène), 114.0 (2C aromatique), 124.1 (C_2), 126.6 (2C aromatique), 128.4 (3C aromatique), 129.3 (Cq aromatique), 129.9 (Cq aromatique), 130.5 (2C aromatique), 137.2 (Cq aromatique), 156.7 (C_7), 161.0 (C_3), 162.3 (C_8).

MS (CI) m/z : 406 (100, $[M]^+$), 375 (36), 329 (18), 257 (38), 149 (70).

HRMS (ESI $^+$) : 407.1601 (calculé pour $C_{23}H_{23}N_2O_5$ $[M+H]^+$: 407.1601).

Composé 62 : (2R,4aR,6S,10bS)-4,4a,6,10b-Tétrahydro-6-méthoxy-2-phényl-9-(4-nitrophényl)-1,3-dioxino[4',5':5,6]pyrano[4,3-d]pyrimidine



62

Rdt = 72% (méthode B), 79% (méthode C)

$C_{22}H_{19}N_3O_6$

MM = 421.1 g/mol, poudre blanche

$[\alpha]_D = -0.3^\circ$ (c = 1.01, $CHCl_3$)

$R_f = 0.65$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 99:1)

IR : 1524, 1345

Pf = 242-243°C

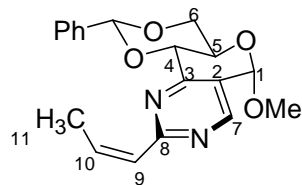
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ 3.64 (s, 3H, OMe), 4.01 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 9.8$ Hz), 4.24 (app td, 1H, H_5 , $J_{5-6} = J_{4-5} = 9.8$ Hz, $J_{5-6'} = 4.9$ Hz), 4.50 (dd, 1H, $H_{6'}$, $J_{6-6'} = 9.8$ Hz, $J_{6'-5} = 4.9$ Hz), 4.76 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.8$ Hz), 5.64 (s, 1H, H_1), 5.84 (s, 1H, H benzylidène), 7.40-7.45 (m, 3H, H aromatique), 7.60-7.65 (m, 3H, H aromatique), 8.31 (brd, 1H, $PhNO_2$, $J = 7.7$ Hz), 8.75 (s, 1H, H_7), 8.82 (d, 1H, $PhNO_2$, $J = 7.7$ Hz), 9.33 (d, 1H, $PhNO_2$, $J = 1.8$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) : δ 56.5 (OMe), 63.2 (C_5), 69.4 (C_6), 76.1 (C_4), 96.5 (C_1), 102.7 (C benzylidène), 123.8 (C_2), 125.6 (C aromatique), 126.1 (C aromatique), 126.6 (2C aromatique), 128.5 (2C aromatique), 129.4 (C aromatique), 129.7 (C aromatique), 134.5 (C aromatique), 137.1 (Cq aromatique), 139.0 (Cq aromatique), 148.9 (Cq aromatique), 157.1 (C_7), 161.7(C_3), 162.7 (C_8).

MS (CI) m/z : 422 (18, $[M+H]^+$), 390 (18), 344 (42), 272 (35), 149 (100).

HRMS (ESI $^+$) : 460.0906 (calculé pour $C_{23}H_{19}KN_3O_6$ $[M^+]$: 460.0905).

Composé 63 : Z-(2R,4aR,6S,10bS)-4,4a,6,10b-Tétrahydro-6-méthoxy-2-phényl-9-(1-propényl)-1,3-dioxino[4',5':5,6]pyrano[4,3-d]pyrimidine



63

Rdt = 75% (méthode A), 79% (méthode C)

$C_{19}H_{20}N_2O_4$

MM = 340.1 g/mol, poudre blanche

$[\alpha]_D = +10.2^\circ$ (c = 1.04, $CHCl_3$)

$R_f = 0.56$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 99:1)

IR : 2927, 1583

Pf = 114-115°C

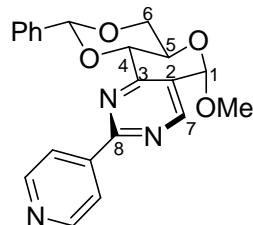
RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ 2.29 (dd, 3H₁₁, $J_{11-10} = 7.3$ Hz, $J_{11-9} = 1.8$ Hz), 3.61 (s, 3H, OMe), 3.97 (app t, 1H, H₆, $J_{6-5} = J_{6-6'} = 9.9$ Hz), 4.19 (app td, 1H, H₅, $J_{5-6} = J_{5-4} = 9.9$ Hz, $J_{5-6'} = 4.7$ Hz), 4.46 (dd, 1H, H_{6'}, $J_{6'-6} = 9.9$ Hz, $J_{6'-5} = 4.7$ Hz), 4.70 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 9.9$ Hz), 5.58 (s, 1H, H₁), 5.80 (s, 1H, H benzyldène), 6.32 (dq, 1H, H₁₀, $J_{10-9} = 12.0$ Hz, $J_{10-11} = 7.3$ Hz), 6.60 (dq, 1H, H₉, $J_{9-10} = 12.0$ Hz, $J_{9-11} = 1.8$ Hz), 7.35-7.40 (m, 3H, H aromatique), 7.55-7.65 (m, 2H, H aromatique), 8.64 (s, 1H, H₇).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) : δ 15.8 (C₁₁), 56.4 (OMe), 63.3 (C₅), 69.5 (C₆), 76.1 (C₄), 96.7 (C₁), 102.5 (C benzyldène), 123.6 (C₂), 126.6 (2C aromatique), 128.4 (2C aromatique), 128.5 (C₁₀), 129.3 (C aromatique), 137.2 (Cq aromatique), 139.2 (C₉), 156.1 (C₇), 160.6 (C₃), 166.0 (C₈).

MS (CI) m/z : 341 (60, $[M+H]^+$), 309 (38), 263 (27), 149 (100).

HRMS (ESI⁺) : 341.1529 (calculé pour $C_{19}H_{21}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 341.1496).

Composé 64 : (2R,4aR,6S,10bS)-4,4a,6,10b-Tétrahydro-6-méthoxy-2-phényl-9-(4-pyridyl)-1,3-dioxino[4',5':5,6]pyrano[4,3-d]pyrimidine

**64**

Rdt = 71% (méthode B)

$C_{21}H_{19}N_3O_4$

MM = 377.1 g/mol, poudre blanche

$[\alpha]_D = +14.9^\circ$ (c = 1.01, $CHCl_3$).

$R_f = 0.33$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 98:2)

IR : 2983, 1586

Pf = 249-250°C

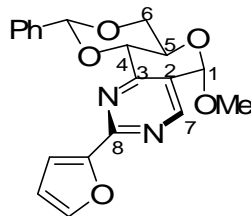
RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ 3.63 (s, 3H, OMe), 4.00 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 9.8$ Hz), 4.22 (app td, 1H, H_5 , $J_{5-6} = J_{5-4} = 9.8$ Hz, $J_{5-6'} = 4.7$ Hz), 4.50 (dd, 1H, $H_{6'}$, $J_{6-6'} = 9.8$ Hz, $J_{6'-5} = 4.7$ Hz), 4.76 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.8$ Hz), 5.64 (s, 1H, H_1), 5.84 (s, 1H, H benzyldène), 7.40-7.50 (m, 5H, H aromatique), 7.55-7.65 (m, 2H, H aromatique), 8.30-8.40 (m, 2H, H aromatique), 8.76 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) : δ 56.5 (OMe), 63.2 (C_5), 69.4 (C_6), 76.0 (C_4), 96.5 (C_1), 102.6 (C benzyldène), 122.5 (C_2), 126.5 (3C aromatique), 128.5 (2C aromatique), 129.4 (2C aromatique), 137.1 (Cq aromatique), 144.4 (Cq aromatique), 150.5 (2C aromatique), 157.1 (C_7), 161.7 (C_3), 162.9 (C_8).

MS (CI) m/z : 378 (100, $[M+H]^+$), 377 (31), 346 (16), 228 (46), 149 (51).

HRMS (ESI $^+$) : 378.1443 (calculé pour $C_{21}H_{21}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 378.1448).

Composé 65 : (2R,4aR,6S,10bS)-4,4a,6,10b-Tétrahydro-6-méthoxy-2-phényl-9-(2-furyl)-1,3-dioxino[4',5':5,6]pyrano[4,3-d]pyrimidine



65

Rdt = 76% (méthode B), 66% (méthode C)

$C_{20}H_{18}N_2O_5$

MM = 366.1 g/mol, poudre blanche

$[\alpha]_D = -17.0^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

$R_f = 0.35$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 99:1)

IR : 2921, 1693

Pf = 255-256°C

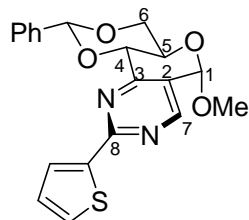
RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ 3.62 (s, 3H, OMe), 3.98 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 9.8$ Hz), 4.22 (app td, 1H, H_5 , $J_{5-6} = J_{5-4} = 9.8$ Hz, $J_{5-6'} = 4.7$ Hz), 4.48 (dd, 1H, $H_{6'}$, $J_{6'-6} = 9.8$ Hz, $J_{6'-5} = 4.7$ Hz), 4.72 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.8$ Hz), 5.59 (s, 1H, H_1), 5.80 (s, 1H, H benzylidène), 6.56 (dd, 1H, H furane, $J = 3.6$ Hz, $J = 1.8$ Hz), 7.35-7.45 (m, 4H, H aromatique), 7.55-7.65 (m, 3H, H aromatique), 8.65 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) : δ 56.4 (OMe), 63.2 (C_5), 69.4 (C_6), 76.0 (C_4), 96.6 (C_1), 102.8 (C benzylidène), 112.5 (C furane), 114.8 (C furane), 124.5 (C_2), 126.7 (2C aromatique), 128.4 (2C aromatique), 129.4 (C aromatique), 137.1 (Cq aromatique), 145.6 (C furane), 151.8 (Cq furane), 156.9 (C_7), 157.8 (C_3), 161.5 (C_8).

MS (CI) m/z : 367 (50, $[M+H]^+$), 367 (54), 355 (25), 289 (15), 217 (34), 149 (100).

HRMS (ESI^+) : 389.1126 (calculé pour $C_{20}H_{18}N_2NaO_5$ $[M+Na]^+$: 389.1108).

Composé 66 : (2R,4aR,6S,10bS)4,4a,6,10b-Tétrahydro-6-méthoxy-2-phényl-9-(2-thiényle)-1,3-dioxino[4',5':5,6]pyrano[4,3-d]pyrimidine



66

Rdt = 72% (méthode B), 70% (méthode C)

$C_{20}H_{18}N_2O_4S$

MM = 382.1 g/mol, poudre blanche

$[\alpha]_D = -40.7^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

$R_f = 0.66$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 99:1)

IR : 2916, 1580

Pf = 270-271 °C

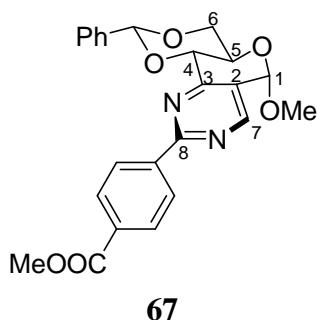
RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ 3.60 (s, 3H, OMe), 3.98 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 9.8$ Hz), 4.19 (app td, 1H, H_5 , $J_{5-6} = J_{5-4} = 9.8$ Hz, $J_{5-6'} = 4.7$ Hz), 4.47 (dd, 1H, $H_{6'}$, $J_{6'-5} = 4.7$ Hz, $J_{6-6'} = 9.8$ Hz), 4.70 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.8$ Hz), 5.58 (s, 1H, H_1), 5.81 (s, 1H, H benzylidène), 7.13 (dd, 1H, H thiophène, $J = 5.1$ Hz, $J = 3.6$ Hz), 7.38-7.45 (m, 3H, H aromatique), 7.49 (dd, 1H, H thiophène, $J = 5.1$ Hz, $J = 1.1$ Hz), 7.60-7.65 (m, 2H, H aromatique), 8.06 (dd, 1H, H thiophène, $J = 3.6$ Hz, $J = 1.1$ Hz), 8.59 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) : δ 56.3 (OMe), 63.1 (C_5), 69.4 (C_6), 76.0 (C_4), 96.7 (C_1), 102.5 (C benzylidène), 124.3 (C_2), 126.6 (2C aromatique), 128.4 (3C, 2C aromatique, 1C thiophène), 129.3 (C aromatique), 130.2 (C thiophène), 130.6 (C thiophène), 137.2 (Cq aromatique), 142.8 (C thiophène), 156.8 (C_7), 161.3 (C_3), 161.7 (C_8).

MS (CI) m/z : 382 (46, $[M]^+$), 351 (22), 233 (25), 149 (100).

HRMS (ESI $^+$) : 383.1075 (calculé pour $C_{20}H_{19}N_2O_4S$ $[M+H]^+$: 383.1060).

Composé 67 : (2R,4aR,6S,10bS)-4,4a,6,10b-Tétrahydro-6-méthoxy-2-phényl-9-(4-(méthoxycarbonyl)phényl)-1,3-dioxino[4',5':5,6]pyrano[4,3-d]pyrimidine



Rdt = 63% (méthode C)

$C_{24}H_{22}N_2O_6$

MM = 434.1 g/mol, produit blanc

$[\alpha]_D = -13.6^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

$R_f = 0.40$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 98:2)

IR : 2921, 1720

Pf = 224-225°C

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ 3.63 (s, 3H, OMe), 3.94 (s, 3H, COOMe), 4.01 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 9.8$ Hz), 4.25 (app td, 1H, H_5 , $J_{5-4} = J_{5-6} = 9.8$ Hz, $J_{5-6'} = 4.7$ Hz), 4.49 (dd, 1H, $H_{6'}$, $J_{6-6'} = 9.8$ Hz, $J_{6'-5} = 4.7$ Hz), 4.76 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.8$ Hz), 5.63 (s, 1H, H_1), 5.83 (s, 1H, H benzyliène), 7.40-7.50 (m, 2H, H aromatique), 7.60-7.65 (m, 3H, H aromatique), 8.13 (d, 2H, $PhCOOMe$, $J = 8.5$ Hz), 8.54 (d, 2H, $PhCOOMe$, $J = 8.5$ Hz), 8.73 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) : δ 52.4 (COOMe), 56.5 (OMe), 63.2 (C_5), 69.4 (C_6), 76.1 (C_4), 96.6 (C_1), 102.6 (C benzyliène), 125.6 (C_2), 126.6 (2C aromatique), 128.5 (2C aromatique), 128.7 (2C aromatique), 129.4 (C aromatique), 129.9 (2C aromatique), 132.3 (Cq aromatique), 137.1 (Cq aromatique), 141.2 (Cq aromatique), 156.9 (C_7), 161.4 (C_3), 164.0 (C_8), 167.0 (CO).

HRMS (ESI $^+$) : 457.1382 (calculé pour $C_{24}H_{22}N_2O_6Na$ $[M+Na]^+$: 457.1370).

Réactions de couplage de Liebeskind avec un stannane

Méthode A : Condition classique

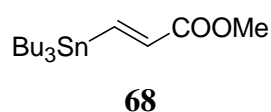
Dans un bicol sec, sous atmosphère d'argon, 0.3 g de SMe-pyrimidino-pyranoside **6** (0.87 mmol) est mis en solution dans 5 ml de DME puis 0.39 g de $CuBr.Me_2S$ (1.9 mmol, 2.2 éq.), 2.2 éq. de $RSnBu_3$ (1.9 mmol) et 5 mol% de $Pd(PPh_3)_4$ sont additionnés. La réaction suivie de CCM est totale au bout de 6 à 12 heures à 80°C. On ajoute une solution de KF (20%) et de l'acétate d'éthyle. L'agitation est maintenue pendant 10 min à température ambiante puis on filtre sur celite. Après concentration sous vide, le résidu est repris dans du dichlorométhane puis lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée avec du $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Une purification par chromatographie sur gel de silice permet d'isoler notre composé de couplage.

Méthode B : irradiation par micro-onde

Dans un ballon sec, sous atmosphère d'argon, 0.3 g SMe-pyrimidino-pyranoside (0.87 mmol), 0.39 g de CuBr.Me₂S (1.9 mmol, 2.2 éq.), 2.2 éq. de RSnBu₃ et 5 mol% de Pd(PPh₃)₄ sont ajoutés dans 5 ml de DME. Le mélange est placé sous irradiation micro-onde (300 watt, 100 °C) pendant 5 à 10 min. Après traitement dans les mêmes conditions que pour les couplages classiques, on obtient le composé correspondant après purification par chromatographie sur gel de silice.

Préparation du bras ester

1.45 g de tributylétain (5 mmol) et 0.52 g de propiolate de méthyle (6.25 mmol, 1.2 éq.) sont solubilisé dans 30 mL de benzène en présence d'une quantité catalytique d'AIBN. Le mélange est porté à reflux pendant 24 heures. Après évaporation à sec, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (H/AE, 98: 2).

Composé 68 : *E*-Méthyl-3-tributylstannylacrylate

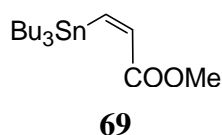
Rdt = 35%

C₁₆H₃₂O₂Sn, huile

MM = 376.1 g/mol

R_f = 0.61 (Hexane/EtOAc, 9/1).

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 0.88 (t, 9H, CH₃, J = 7.3 Hz), 0.90-1.00 (m, 6H, CH₂), 1.26-1.60 (m, 12H, CH₂), 3.75 (s, 3H, COOMe), 6.30 (d, 1H, CH=CH, J_{trans} = 19.4 Hz, J_{Sn-H} = 18, 37 Hz), 7.75 (d, 1H, CH=CH, J_{trans} = 19.4 Hz, J_{Sn-H} = 21, 40 Hz).

Composé 69 : *Z*-Méthyl-3-tributylstannylacrylate

Rdt = 35%

C₁₆H₃₂O₂Sn, huile

MM = 376.1 g/mol

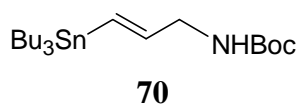
R_f = 0.82 (Hexane/EtOAc, 9/1).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 0.89 (t, 9H, CH_3 , $J = 7.3$ Hz), 0.90-1.00 (m, 6H, CH_2), 1.20-1.60 (m, 12H, CH_2), 3.75 (s, 3H, COOMe), 6.73 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$, $J_{cis} = 13.2$ Hz, $J_{\text{Sn-H}} = 50, 62$ Hz), 7.17 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$, $J_{cis} = 13.2$ Hz, $J_{\text{Sn-H}} = 23, 35$ Hz).

Préparation du bras amine

Composé 70 : *E-N-(tert-butoxycarbonyl)-3-Tributylstannyl-2-propèn-1-amine*

158 mg de CuCN (1.8 mmol, 1 éq.) sont mis en solution dans 5 mL de THF sous atmosphère inerte d'argon. A -78°C , 2.1 éq. de BuLi (1.6 M dans l'hexane) (3.8 mmol, 2.4 mL) sont ajoutés puis, le mélange est laissé en agitation pendant 15 minutes à -30°C . Le mélange est encore refroidit à -78°C et on ajoute 1.03 mL de Bu_3SnH (3.8 mmol, 2.1 éq.). Après 10 minutes d'agitation à cette température, on additionne la *N*-Bocpropargylamine (280 mg, 1.8 mmol). La réaction est maintenue en agitation à -78°C pendant 10 minutes. Une solution saturée de NH_4Cl (5 mL) est additionnée et le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante. La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle puis lavé à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium. Après concentration sous vide, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice. On obtient le composé **70** avec un rendement de 75% (0.6 g).



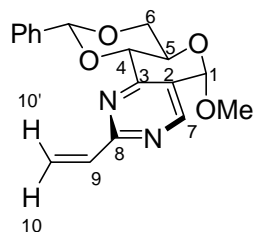
$\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{NO}_2\text{Sn}$

MM = 447.2 g/mol, huile

$R_f = 0.40$ (Hexane/EtOAc, 9/1).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 0.85-0.95 (m, 15H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.25-1.60 (m, 12H, CH_2), 1.46 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.75-3.82 (br t, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 4.60 (br s, 1H, NH), 5.96 (dt, 1H, $J_{trans} = 19.0$ Hz, $J_{\text{CH-CH}_2\text{-N}} = 4.0$ Hz), 6.11 (br d, 1H, $J_{trans} = 19.0$ Hz).

Composé 71 : (2R,4aR,6S,10bS)-4,4a,6,10b-Tétrahydro-6-méthoxy-2-phényl-9-vinyl-1,3-dioxino[4',5':5,6]pyrano[4,3-d]pyrimidine



Rdt = 45% (méthode A)

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$

MM = 326.1 g/mol, poudre blanche

$[\alpha]_D = +7.3^\circ$ (c = 1.05, CHCl_3)

$R_f = 0.55$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1)

71

IR : 2916, 1583, 1543

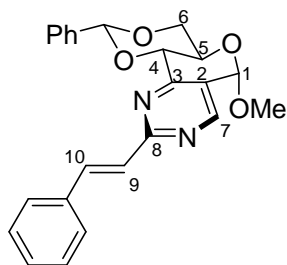
Pf = 284-285°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 3.61 (s, 3H, OMe), 3.97 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 9.8$ Hz), 4.20 (app td, 1H, H_5 , $J_{5-6} = J_{5-4} = 9.8$ Hz, $J_{5-6'} = 4.7$ Hz), 4.46 (dd, 1H, $\text{H}_{6'}$, $J_{6-6'} = 9.8$ Hz, $J_{6'-5} = 4.7$ Hz), 4.70 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.8$ Hz), 5.58 (s, 1H, H_1), 5.75 (dd, 1H, H_{10} , $J_{9-10} = 10.6$ Hz, $J_{10-10'} = 1.8$ Hz), 5.79 (s, 1H, H benzyliène), 6.67 (dd, 1H, $\text{H}_{10'}$, $J_{10'-9} = 17.5$ Hz, $J_{10'-10} = 1.8$ Hz), 6.93 (dd, 1H, H_9 , $J_{9-10'} = 17.5$ Hz, $J_{10-9} = 10.6$ Hz), 7.35-7.45 (m, 3H, H aromatique), 7.55-7.65 (m, 2H, H aromatique), 8.61 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 56.5 (OMe), 63.2 (C_5), 69.5 (C_6), 76.1 (C_4), 96.7 (C_1), 102.9 (C benzyliène), 125.2 (2C, C_2 , C_{10}), 126.8 (2C aromatique), 128.4 (2C aromatique), 129.5 (C aromatique), 136.4 (C_9), 137.1 (Cq aromatique), 156.7 (C_7), 161.0 (C_3), 164.7 (C_8).

HRMS (ESI $^+$) : 327.1337 (calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 327.1339).

Composé 72 : E-(2R,4aR,6S,10bS)-4,4a,6,10b-Tétrahydro-6-méthoxy-2-phényl-9-(styryl)-1,3-dioxino[4',5':5,6]pyrano[4,3-d]pyrimidine



72

Rdt = 65% (méthode A), 71% (méthode B)

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$

MM = 402.2 g/mol, poudre blanche

$[\alpha]_D = -13.0^\circ$ (c = 1.0, CHCl_3)

$R_f = 0.45$ (Hexane/EtOAc, 1:1)

IR : 2916, 1580

Pf = 209-210°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 3.62 (s, 3H, OMe), 3.99 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 9.8$ Hz), 4.23 (app td, 1H, H_5 , $J_{5-6} = J_{5-4} = 9.8$ Hz, $J_{5-6'} = 4.7$ Hz), 4.47 (dd, 1H, $\text{H}_{6'}$, $J_{6-6'} = 9.8$ Hz, $J_{6'-5} = 4.7$ Hz), 4.72 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.8$ Hz), 5.59 (s, 1H, H_1), 5.81 (s, 1H, H benzyliène), 7.27-7.45 (m, 7H, 6H aromatique, H_{10}), 7.55-7.65 (m, 4H, H aromatique), 8.02 (d, 1H, H_9 , $J_{9-10} = 15.7$ Hz), 8.63 (s, 1H, H_7).

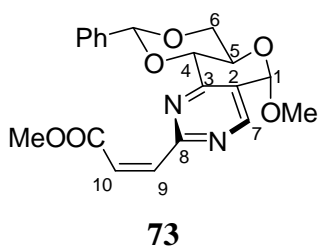
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 56.4 (OMe), 63.1 (C_5), 69.4 (C_6), 76.1 (C_4), 96.6 (C_1), 103.0 (C benzyliène), 124.3 (C_2), 126.8 (2C aromatique), 127.2 (C_9), 127.9 (2C aromatique), 128.4

(2C aromatique), 128.9 (2C aromatique), 129.4 (C aromatique), 129.5 (C aromatique), 136.0 (Cq aromatique), 137.1 (Cq aromatique), 139.3 (C₁₀), 156.5 (C₇), 161.0 (C₃), 165.1 (C₈).

MS (ES) *m/z* 425 (30, [M+Na]⁺), 403 (68), 280 (100).

HRMS (ESI⁺) : 403.1647 (calculé pour C₂₄H₂₃N₂O₄ [M+H]⁺: 403.1652).

Composé 73 : (2R,4aR,6S,10bS)-4,4a,6,10b-Tétrahydro-6-méthoxy-2-phényl-9-(2-Z-(méthoxycarbonyl)éthényl)-1,3-dioxino[4',5':5,6]pyrano[4,3-d]pyrimidine



Rdt = 35% (méthode B)

C₂₀H₂₀N₂O₆

MM = 384,1 g/mol, poudre blanche

[α]_D = -1.2° (c = 1.0, CHCl₃)

R_f = 0.25 (Hexane/EtOAc, 1:1)

IR : 2932, 1728

Pf = 141-142°C

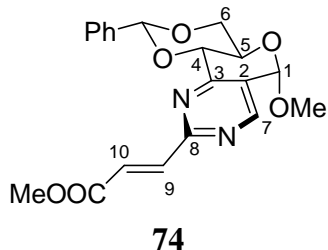
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 3.47 (s, 3H, COOMe), 3.60 (s, 3H, OMe), 3.95 (app t, 1H, H₆, J₆₋₅ = J_{6-6'} = 9.8 Hz), 4.19 (app td, 1H, H₅, J₅₋₆ = J₅₋₄ = 9.8 Hz, J_{5-6'} = 4.8 Hz), 4.45 (dd, 1H, H_{6'}, J_{6-6'} = 9.8 Hz, J_{6'-5} = 4.8 Hz), 4.68 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 9.8 Hz), 5.56 (s, 1H, H₁), 5.75 (s, 1H, H benzyldène), 6.34 (d, 1H, H₉, J₉₋₁₀ = 12 Hz), 6.87 (d, 1H, H₁₀, J₉₋₁₀ = 12 Hz), 7.35-7.45 (m, 3H, H aromatique), 7.55-7.62 (m, 2H, H aromatique), 8.61 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 52.0 (COOMe), 56.5 (OMe), 63.1 (C₅), 69.5 (C₆), 76.0 (C₄), 96.5 (C₁), 103.1 (C benzyldène), 125.5 (C₂), 126.9 (2C aromatique), 128.4 (2C aromatique), 128.9 (C₁₀), 129.6 (C, aromatique), 133.9 (C₉), 137.0 (Cq aromatique), 156.5 (C₇), 161.0 (C₃), 162.9 (C₈), 168.0 (CO).

MS (CI) *m/z* : 423 (18, [M+K]⁺), 407 (100), 193 (30).

HRMS (ESI⁺) : 407.1245 (calculé pour C₂₀H₂₀N₂NaO₆ [M+Na]⁺: 407.1214).

Composé 73 : (2R,4aR,6S,10bS)-4,4a,6,10b-Tétrahydro-6-méthoxy-2-phényl-9-(2E-(méthoxycarbonyl)éthényl)-1,3-dioxino[4',5':5,6]pyrano[4,3-d]pyrimidine



Rdt = 46% (méthode A), 78% (méthode B)

$C_{20}H_{20}N_2O_6$

MM = 384.1 g/mol, poudre blanche

$[\alpha]_D = -7.3^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$).

$R_f = 0.35$ (Hexane/EtOAc, 1:1)

IR : 2916, 1723

Pf = 225-226°C

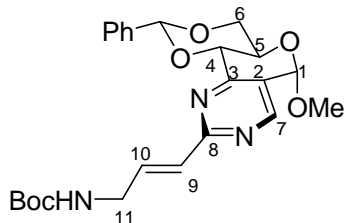
RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ 3.62 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, COOMe), 3.98 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 9.9$ Hz), 4.21 (app td, 1H, H_5 , $J_{5-6} = J_{5-4} = 9.9$ Hz, $J_{5-6'} = 4.7$ Hz), 4.48 (dd, 1H, $H_{6'}$, $J_{6-6'} = 9.9$ Hz, $J_{6'-5} = 4.7$ Hz), 4.72 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.9$ Hz), 5.60 (s, 1H, H_1), 5.80 (s, 1H, H benzyliidène), 7.22 (d, 1H, H_{10} , $J_{10-9} = 15.7$ Hz), 7.38-7.45 (m, 3H, H aromatique), 7.54-7.65 (m, 2H, H aromatique), 7.75 (d, 1H, H_9 , $J_{10-9} = 15.7$ Hz), 8.68 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) : δ 52.1 (COOMe), 56.5 (OMe), 63.1 (C_5), 69.3 (C_6), 75.9 (C_4), 96.4 (C_1), 102.8 (C benzyliidène), 126.2 (C_2), 126.6 (2C aromatique), 128.0 (C_{10}), 128.5 (2C aromatique), 129.5 (C aromatique), 136.9 (Cq aromatique), 142.6 (C_9), 156.8 (C_7), 161.3 (C_3), 163.0 (C_8), 166.7 (CO).

MS (ES) m/z : 407 (100, $[M+Na]^+$), 385 (45).

HRMS (ESI $^+$) : 407.1244 (calculé pour $C_{20}H_{20}N_2NaO_6$ $[M+Na]^+$: 407.1214).

Composé 75 : (2R,4aR,6S,10bS) 4,4a,6,10b-Tetrahydro-6-methoxy-2-phenyl-9-(1-(3- E- (tert-butoxycarbonylamino)propenyl)-1,3-dioxino[4',5':5,6]pyrano[4,3-d]pyrimidine



75

Rdt= 45% (méthode A), 58% (méthode B)

$C_{24}H_{29}N_3O_6$

MM = 455.2 g/mol, poudre blanche

$[\alpha]_D = +4.7^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$).

$R_f = 0.48$ (Hexane/EtOAc, 1/1)

IR : 3320, 2921, 1677

Pf = 295-296°C

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ 1.45 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 3.60 (s, 3H, *OMe*), 3.98-4.05 (m, 3H, H_6 , $2H_{11}$), 4.20 (app td, 1H, H_5 , $J_{5-6} = J_{5-4} = 9.8$ Hz, $J_{5-6'} = 4.7$ Hz), 4.46 (dd, 1H, $H_{6'}$, $J_{6-6'} = 9.8$ Hz, $J_{6'-5} = 4.7$ Hz), 4.68 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.8$ Hz), 5.57 (s, 1H, H_1), 5.78 (s, 1H, *H* benzyldène), 6.74 (d, 1H, H_9 , $J_{9-10} = 15.7$ Hz), 7.18 (dt, 1H, H_{10} , $J_{9-10} = 15.7$ Hz, $J_{10-11} = 4.7$ Hz), 7.35-7.45 (m, 3H, *H* aromatique), 7.55-7.65 (m, 2H, *H* aromatique), 8.58 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) : δ 28.5 (3C, $C(CH_3)_3$), 42.0 (C_{11}), 56.4 (*OMe*), 63.1 (C_5), 69.4 (C_6), 76.0 (C_4), 79.7 ($C(CH_3)_3$), 96.6 (C_1), 102.9 (C benzyldène), 124.7 (C_2), 126.7 (2C aromatique), 128.4 (2C aromatique), 129.4 (C aromatique), 129.5 (C_{10}), 137.0 (Cq aromatique), 138.8 (C_9), 155.7 (CO), 156.6 (C_7), 160.9 (C_3), 164.4 (C_8).

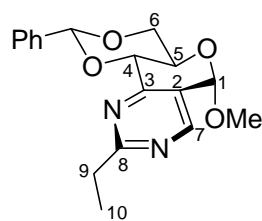
MS (CI^+) m/z 478 (100, $[M+Na]^+$).

HRMS (ESI^+) : 478.1963 (calculé pour $C_{24}H_{29}N_3O_6Na$ $[M+Na]^+$: 478.1949).

Fonctionnalisation de composés issus de couplage

Composé 76 : (2*R*,4*aR*,6*S*,10*bS*)-4,4*a*,6,10*b*-Tétrahydro-6-méthoxy-2-phényl-9-éthyl-1,3-dioxino[4',5':5,6]pyrano[4,3-d]pyrimidine

Le composé **71** (100 mg, 0.3 mmol) est solubilisé dans 5 mL de THF anhydre sous atmosphère d'argon, puis on ajoute 0.3 mL de BH₃.SMe₂ (1 éq.). La réaction est suivie en CCM jusqu'à la disparition du produit de départ au bout de 4 heures d'agitation. 2 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 20% et 5 ml d'une solution de H₂O₂ à 30% sont additionnés puis le mélange est agité pendant 2 heures. Le mélange est extraite au dichlorométhane, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Une purification par chromatographie sur gel de silice permet d'isoler le composé **76** avec un rendement de 74% (0.075 g).

**76**C₁₈H₂₀N₂O₄

MM = 328.1 g/mol, poudre blanche

[α]_D = +0.5 (c 1.01, CHCl₃)R_f = 0.52° (Hexane/EtOAc, 2/3)

IR : 2840, 1682

Pf = 114-115°C

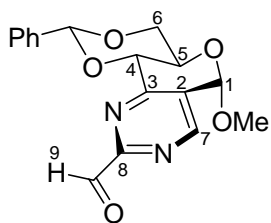
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 1.36 (t, 3H, H₁₀, J₁₀₋₉ = 7.6 Hz), 3.03 (q, 2H, H₉, J₉₋₁₀ = 7.6 Hz), 3.60 (s, 3H, OMe), 3.96 (app t, 1H, H₆, J₆₋₅ = J_{6-6'} = 10 Hz), 4.19 (app td, 1H, H₅, J₅₋₄ = J₅₋₆ = 10 Hz, J_{5-6'} = 4.4 Hz), 4.44 (dd, 1H, H_{6'}, J_{6-6'} = 10 Hz, J_{6'-5} = 4.4 Hz), 4.60 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 10 Hz), 5.56 (s, 1H, H₁), 5.78 (s, 1H, H benzylidène), 7.35-7.45 (m, 3H, H aromatique), 7.50-7.60 (m, 2H, H aromatique), 8.59 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 29.8 (C₁₀), 32.8 (C₉), 56.4 (OMe), 63.2 (C₅), 69.4 (C₆), 76.1 (C₄), 96.6 (C₁), 102.9 (C benzylidène), 124.4 (C₂), 126.8 (2C aromatique), 128.4 (2C aromatique), 129.4 (C aromatique), 137.0 (Cq aromatique), 156.6 (C₇), 160.8 (C₃), 173.0 (C₈).

MS (ES⁺) m/z : 351 (100, [M+Na]⁺), 367 (30, [M+K]⁺).

Composé 77 : (2*R*,4*aR*,6*S*,10*bS*)-4,4*a*,6,10*b*-Tétrahydro-6-méthoxy-2-phényl-9-formyl-1,3-dioxino[4',5':5,6]pyrano[4,3-*d*]pyrimidine

Sous atmosphère inerte d'argon, 50 mg du composé **63** (ou **71**) sont mis en solution dans 5 ml de dichlorométhane. La solution est amenée à -78°C puis on fait buller de l'ozone dans le milieu réactionnel. La réaction suivie en CCM est terminée au bout de 2 heures d'agitation à -78°C, 1 ml de diméthylsulfure est ajouté et le milieu est laissé revenir à température ambiante. Après évaporation à sec, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (Hexane/EtOAc, 1:1) et l'aldéhyde **77** est ainsi obtenu avec un rendement de 93% (ou 75%).

**77**

$C_{17}H_{16}N_2O_5$

MM = 328,1 g/mol, poudre jaune

$R_f = 0.2$ (SiO₂, Hexane/EtOAc, 1:1)

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 3.64 (s, 3H, OMe), 4.00 (app t, 1H, H₆, $J_{6-5} = J_{6-6'} = 10$ Hz), 4.23 (app td, 1H, H₅, $J_{5-6} = J_{5-4} = 10$ Hz, $J_{5-6'} = 4.4$ Hz), 4.49 (dd, 1H, H_{6'}, $J_{6-6'} = 10$ Hz, $J_{6-6''} = 4.4$ Hz), 4.81 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 10$ Hz), 5.66 (s, 1H, H₁), 5.82 (s, 1H, *H* benzyldène), 7.30-7.45 (m, 3H, *H* aromatique), 7.55-7.62 (m, 2H, *H* aromatique), 8.90 (s, 1H, H₇), 10.14 (s, 1H, *H* aldehyde).

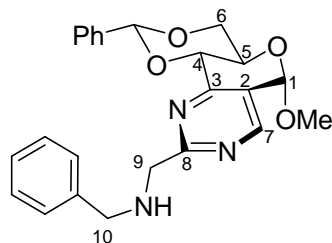
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 56.8 (OMe), 63.2 (C₅), 69.3 (C₆), 75.8 (C₄), 96.1 (C₁), 103.1 (C benzyldène), 122.0 (C₂), 128.6 (2C aromatique), 129.7 (2C aromatique), 129.9 (C aromatique); 136.8 (Cq aromatique), 157.9 (C₇), 159.1 (C₃), 162.6 (C₈), 190.7 (CO).

HRMS (ESI⁺) : 329.112 (calculé pour C₁₇H₁₇N₂O₅ : 329.1132).

Composé 78 : (2*R*,4*aR*,6*S*,10*bS*)-4,4*a*,6,10*b*-Tétrahydro-6-méthoxy-2-phényl-9-[(benzylamino)méthyl]-1,3-dioxino[4',5':5,6]pyrano[4,3-*d*]pyrimidine

50 mg de l'aldéhyde **77** (0.15 mmol) et 1.2 éq. de benzylamine sont solubilisés dans 5 mL de méthanol sous atmosphère d'argon. On ajoute 1.2 éq. Et₃N et trois gouttes de Ti(OiPr)₄. Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 heures, puis le milieu est refroidi à 0°C et on additionne 1 éq. de NaBH₄. Après 30 min d'agitation, la réaction est hydrolysée avec de l'eau. On évapore le méthanol et le mélange est extrait au dichlorométhane, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Une purification par

chromatographie sur gel de silice permet d'isoler le composé **78** avec un rendement de 69% (45 mg).

**78**

$C_{24}H_{25}N_3O_4$

MM = 419.2 g/mol, mousse

$[\alpha]_D = +5.3^\circ$ (c = 1.01, $CHCl_3$)

$R_f = 0.15$ (EtOAc, 100%)

IR : 2927, 1588

Pf = 67-68°C

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ 3.61 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 2H, H_9), 3.97 (app t, 1H, H_6 , $J_{6-5} = J_{6-6'} = 10$ Hz), 4.12 (s, 2H, H_{10}), 4.20 (app td 1H, H_5 , $J_{5-4} = J_{5-6} = 10$ Hz, $J_{6'-5} = 4.7$ Hz), 4.46 (dd, 1H, $H_{6'}$, $J_{6-6'} = 10$ Hz, $J_{6'-5} = 4.7$ Hz), 4.70 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 10$ Hz), 5.58 (s, 1H, H_1), 5.78 (s, 1H, H benzyldène), 7.20-7.45 (m, 9H, NH, 8H aromatique), 7.50-7.60 (m, 2H, H aromatique), 8.62 (s, 1H, H_7).

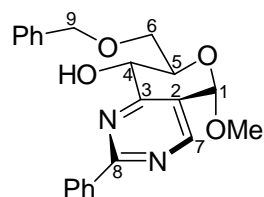
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) : δ 53.4 (C_{10}), 54.5 (C_9), 56.5 (OMe), 63.2 (C_5), 69.4 (C_6), 76.0 (C_4), 96.5 (C_1), 102.9 (C benzyldène), 125.4 (C_2), 126.8 (2C aromatique), 127.4 (2C aromatique), 128.5 (2C aromatique), 128.6, (2C aromatique), 128.8 (2C aromatique), 129.5 (C aromatique), 137.0 (Cq aromatique), 139.3 (Cq aromatique), 156.7 (C_7), 161.1 (C_3), 168.9 (C_8).

HRMS (ESI^+) : 420.1909 (calculé pour $C_{24}H_{26}N_3O_4$: 420.1918)

Ouverture régiosélective

Composé 79 : (5*S*,7*R*,8*S*)-2-Phényl-5,8-dihydro-7-benzyloxyméthyl-5-méthoxy-pyrano[3,4-*e*]pyrimidin-8-ol

Le composé **60** (150 mg, 0.4 mmol) est solubilisé dans 5 mL de dichlorométhane anhydre à 0°C sous atmosphère d'argon, 23 mg de $LiAlH_4$ (1.5 éq.) sont ensuite ajoutés à 0°C. Le mélange réactionnel est porté à reflux et on additionne 80 mg d' $AlCl_3$ (1.5 éq.). La réaction suivie en CCM est totale au bout de 2 heures d'agitation à reflux. Le mélange est hydrolysé puis extrait au dichlorométhane et lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le composé **79** est obtenu avec un rendement de 65% (97 mg) après purification par chromatographie sur gel de silice (Hexane/EtOAc, 1:2).

**79**C₂₂H₂₂N₂O₄

MM = 378.2 g/mol, poudre blanche

[α]_D = +23.3° (c = 1.01, CHCl₃)R_f = 0.60 (Hexane/EtOAc, 1:4)

IR : 3299, 2867, 1045

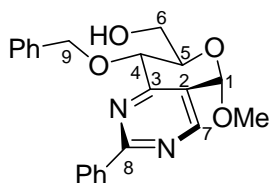
Pf = 164-165°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 3.62 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 1H, OH₄), 3.90-4.00 (m, 2H, H₆, H_{6'}), 4.16 (ddd, 1H, H₅, J₄₋₅ = 9.8 Hz, J₅₋₆ = 4.8 Hz, J_{5-6'} = 2.6 Hz), 4.70 (d, 1H, H₉, J_{gem} = 12.4 Hz), 4.75 (d, 1H, H₉, J_{gem} = 12.4 Hz), 4.77 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 9.8 Hz), 5.69 (s, 1H, H₁), 7.30-7.45 (m, 5H, H aromatique), 7.40-7.50 (m, 2H, H aromatique), 8.45-8.55 (m, 3H, H aromatique), 8.69 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 56.2 (OMe), 65.5 (C₉), 69.3 (C₅), 70.7 (C₆), 73.8 (C₄), 96.3 (C₁), 124.2 (C₂), 127.8 (2C aromatique), 128.6 (4C aromatique), 128.8 (3C aromatique), 131.4, (C aromatique), 136.9 (Cq aromatique), 138.3 (Cq aromatique), 156.3 (C₇), 164.6 (C₃), 164.7 (C₈).

Composé 80 : (5*S*,7*R*,8*S*)-2-Phényl-5,8-dihydro-8-benzyloxy-7-hydroxyméthyl-5-méthoxy-pyrano[3,4-*e*]pyrimidine

Le composé **60** (200 mg, 0.5 mmol) est solubilisé dans 5 mL de dichlorométhane anhydre à -78°C sous atmosphère d'argon. On ajoute 0.25 mL de Et₃SiH (3 équ.) et 0.2 mL de PhBCl₂ (3 équ.). La réaction suivie en CCM est totale au bout de 45 minutes d'agitation à -78°C. On hydrolyse avec une solution saturée de NaHCO₃ puis le mélange réactionnel est extrait au dichlorométhane (20 ml) et lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (H/A, 1:1), le composé **80** est ainsi isolé avec un rendement 72% (145 mg).

**80**C₂₂H₂₂N₂O₄

MM = 378.2 g/mol, poudre blanche

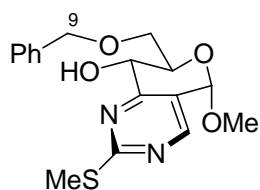
R_f = 0.25 (Hexane/EtOAc, 1:1)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 3.58 (s, 3H, OMe), 3.86-4.00 (m, 2H, H₉), 4.10-4.25 (m, 1H, H₅), 4.35-4.45 (m, 1H, H₆), 4.60-4.75 (m, 1H, H_{6'}), 5.10 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 11$ Hz), 5.50-5.65 (m, 2H, H₁, OH₆), 7.30-7.55 (m, 6H, H aromatique), 7.70-7.85 (m, 1H, H aromatique), 8.20-8.30 (m, 1H, H aromatique), 8.40-8.50 (m, 2H, H aromatique), 8.66 (s, 1H, H₇).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 56.2 (OMe), 62.3 (C₉), 70.3 (C₅), 71.5 (C₆), 75.5 (C₄), 96.5 (C₁), 124.9 (C₂), 128.2 (C aromatique), 128.3 (C aromatique), 128.6 (2C aromatique), 128.8 (4C aromatique), 131.2, (2C aromatique), 133.9 (Cq aromatique), 135.8 (Cq aromatique), 156.2 (C₇), 164.8 (C₃), 165.3 (C₈).

Composé 84 : (5*S*,7*R*,8*S*)-2-Méthylsulfanyl-5,8-dihydro-7-benzyloxyméthyl-5-méthoxy-pyrano[3,4-*e*]pyrimidin-8-ol

Le composé **6** (100 mg, 0.28 mmol) est solubilisé dans 5 mL dichlorométhane anhydre à -78°C sous atmosphère d'argon, on ajoute ensuite 0.13 mL de Et_3SiH (3 éq.) et 0.1 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3 éq.). La réaction suivie en CCM est totale au bout de 30 min d'agitation à -78°C . Le mélange réactionnel est dilué avec 20 mL dichlorométhane, lavé avec 10 mL d'une solution saturée de NaHCO_3 puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Hexane/EtOAc, 3:1). Le composé **84** est isolé avec un rendement 47% (47 mg).

**84**

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

MM = 348.1 g/mol, poudre blanche

$[\alpha]_{\text{D}} = +27.6^\circ$ (c 1.03, CHCl_3)

$R_f = 0.25$ (Hexane/EtOAc, 2:1)

IR : 3266, 2921

Pf = $120-121^\circ\text{C}$

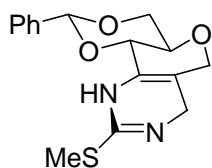
RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 2.58 (s, 3H, SMe), 3.57 (s, 3H, OMe), 3.85-4.00 (m, 2H, H₆, H_{6'}), 4.09 (ddd, 1H, H₅, $J_{4-5} = 9.6$ Hz, $J_{5-6} = 4.4$ Hz, $J_{5-6'} = 2.5$ Hz), 4.66 (d, 1H, H₉, $J_{\text{gem}} = 12.5$ Hz), 4.67 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 9.6$ Hz), 4.72 (d, 1H, H₉, $J_{\text{gem}} = 12.5$ Hz), 5.59 (s, 1H, H₁), 7.25-7.40 (m, 5H, H aromatique), 8.40 (s, 1H, H₇).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 14.5 (*SMe*), 56.1 (*OMe*), 65.4 (C_9), 69.2 (C_5), 70.4 (C_6), 73.8 (C_4), 96.3 (C_1), 121.7 (C_2), 127.8 (2C aromatique), 128.6 (3C aromatique), 138.3 (Cq aromatique), 156.1 (C_7), 164.9 (C_3), 173.2 (C_8).

HRMS (ESI $^+$) : 371.1024 (calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$: 371.1036)

Composé 83

Le composé **6** (100 mg, 0.28 mmol) est solubilisé dans 5 mL de dichlorométhane anhydre à 0°C sous atmosphère d'argon, puis 16 mg de LiAlH_4 (1.5 éq.) sont ajoutés à cette température. Le mélange réactionnel est porté à reflux puis on additionne 57 mg de AlCl_3 (1.5 éq.). La réaction suivie en CCM est totale au bout de 45 min d'agitation à reflux. Le mélange est hydrolysé puis extrait au dichlorométhane et lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le composé **83** est obtenu avec un rendement de 79% (80 mg) après purification par chromatographie sur gel de silice (Hexane/EtOAc, 1:1).



$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

MM = 318.1 g/mol, poudre blanche

R_f = 0.35 (Hexane/EtOAc, 1:1)

83

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 2.40 (s, 3H, *SMe*), 3.60-3.70 (m, 1H, H_5), 3.82 (app t, 1H, H_6 , $J_{6,5} = J_{6,6'} = 10$ Hz), 4.01 (s, 2H, H_7), 4.10-4.20 (s, 2H, H_1 , H_1'), 4.33 (dd, 1H, H_6' , $J_{6,6'} = 10$ Hz, $J_{6',5} = 4.4$ Hz) 5.58 (s, 1H, *H* benzylidène), 7.30-7.45 (m, 4H, *3H* aromatique, *NH*), 7.48-7.55 (m, 2H, *H* aromatique).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 13.4 (*SMe*), 66.2 (C_7), 69.4 (C_1), 70.4 (C_5), 73.4 (C_6), 75.8 (C_4), 102.4 (C benzylidène), 122.2 (C_2), 126.5 (2C aromatique), 128.4 (2C aromatique), 129.5 (C aromatique), 131.0 (C_3), 137.1 (Cq aromatique), 153.5 (C_8).

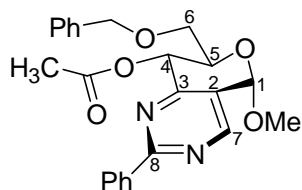
MS (ES $^+$) m/z : 319 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Composés acétylés 81, 82 et 85

Le composé **79** (ou **80** ou **84**) solubilisé dans 5 mL de dichlorométhane à 0°C, on ajoute de la pyridine (2 éq.), de l'anhydride acétique (2 éq.) et une pointe de spatule de DMAP. Le mélange est agité à température ambiante pendant 30 minutes, puis on hydrolyse avec de l'eau. Le

mélange est extrait avec du dichlorométhane, la phase organique est séchée sur le sulfate de magnésium puis concentrée sous vide.

Composé 81



81

Rdt = quantitatif

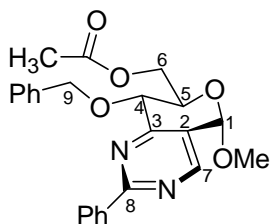
 $C_{24}H_{24}N_2O_5$

MM = 420.2 g/mol

 $R_f = 0.55$ (Hexane/EtOAc, 1:2)

RMN 1H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 2.07 (CH_3CO), 3.62 (s, 3H, *OMe*), 3.75-3.82 (m, 2H, $H_6, H_{6'}$), 4.35-4.45 (m, 1H, H_5), 4.59 (d, 1H, H_9 , $J_{gem} = 12$ Hz), 4.73 (d, H, H_9 , $J_{gem} = 12$ Hz), 5.68 (s, 1H, H_1), 6.19 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 10$ Hz), 7.35-7.55 (m, 8H, *H* aromatique), 8.38-8.45 (m, 2H, *H* aromatique), 8.67 (s, 1H, H_7).

Composé 82



82

Rdt = 83%

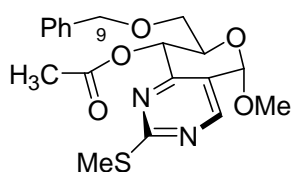
 $C_{24}H_{24}N_2O_5$

MM = 420.2 g/mol

 $R_f = 0.55$ (Hexane/EtOAc, 2:1)

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2.07 (CH_3CO), 3.59 (s, 3H, *OMe*), 4.35-4.40 (m, 1H, H_5), 4.43 (s, 2H, H_9), 4.61 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.9$ Hz), 5.15 (d, 1H, H_6 , $J_{6-6'} = 11$ Hz), 5.54 (d, 1H, $H_{6'}$, $J_{6-6'} = 11$ Hz), 5.60 (s, H, H_1), 7.30-7.55 (m, 7H, *H*, aromatique), 8.10-8.15 (m, 1H, *H*, aromatique), 8.45-8.55 (m, 2H, *H* aromatique), 8.65 (s, 1H, H_7).

Composé 84



84

Rdt = quantitatif

 $C_{19}H_{22}N_2O_5S$

MM = 390.1 g/mol

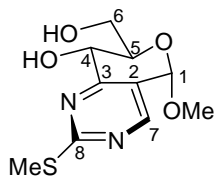
 $R_f = 0.50$ (Hexane/EtOAc, 2:1)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 2.12 (s, CH_3CO), 2.49 (s, 3H, *SMe*), 3.68 (s, 3H, *OMe*), 3.65-3.75 (m, 2H, H_6 , H_6'), 4.25-4.35 (m, 1H, H_5), 4.56 (d, 1H, H_9 , $J_{\text{gem}} = 12$ Hz), 4.71 (d, 1H, H_9' , $J_{\text{gem}} = 12$ Hz), 5.59 (s, 1H, H_1), 6.07 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 10$ Hz), 7.25-7.40 (m, 5H, *H* aromatique), 8.38 (s, 1H, H_7).

Méthanolyse

Composé 86 : (5*S*,7*R*,8*S*)-2-Methylsulfanyl-5,8-dihydro-7-hydroxymethyl-5-methoxy-pyrano[3,4-*e*]pyrimidin-8-ol : le diol-4,6 86

Le *SMe*-pyrimidino-pyranoside **6** (130 mg, 0.5 mmol) est mis en solution dans 15 ml de méthanol en présence d'une quantité catalytique d'APTS (20 mol%). La réaction suivie en CCM est totale au bout de 3 heures d'agitation à température ambiante. Après dilution avec une solution saturée de NaHCO_3 jusqu'à pH = 5-6, on évapore à sec. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice afin d'obtenir le diol avec un rendement de 72% (93 mg).



86

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

MM = 258.1 g/mol, solide blanche

$[\alpha]_{\text{D}} = +48.7^\circ$ ($c = 1.02$, CHCl_3)

$R_f = 0.48$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1)

IR : 3369, 1639

Pf = 171-172°C

RMN ^1H ($\text{MeOH-}d_4$, 250 MHz) : δ 2.59 (s, 3H, *SMe*), 3.56 (s, 3H, *OMe*), 3.80-4.00 (m, 3H, H_5 , H_6 , H_6'), 4.48 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.6$ Hz), 5.59 (s, 1H, H_1), 8.40 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C ($\text{MeOH-}d_4$, 62.9 MHz) : δ 14.2 (*SMe*), 56.1 (*OMe*), 62.6 (C_5), 66.3 (C_6), 73.2 (C_4), 97.2 (C_1), 124.0 (C_2), 157.2 (C_7), 167.0 (C_3), 174.3 (C_8).

HRMS (ESI^+) : 259.0754 (calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 259.0747), 281.0577 (calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 281.0566)

MS (ES) m/z : 281 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$)

Alkylation : Procédure générale

Méthode A

Le diol-4,6 **86** (0.2 g, 0.77 mmol) est solubilisé dans 10 ml de THF à 0°C sous atmosphère d'argon, puis on ajoute 40 mg de NaH (60 %) (1.0 mmol, 1.3 éq.). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, l'halogénure d'alkyle RX (1.0 mmol, 1.3 éq.) est additionné goutte à goutte à cette température. La réaction suivie en CCM est totale au bout de 3 heures d'agitation. Le mélange est hydrolysé puis extrait avec le dichlorométhane et lavé à l'eau. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium (MgSO₄) et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

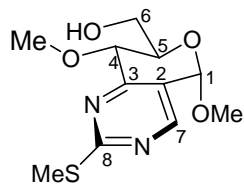
Méthode B

0.2 g du diol-4,6 **86** (0.77 mmol) sont solubilisés dans 3 mL de toluène à 0°C sous argon, puis 3 mL d'une solution aqueuse de NaOH à 30% et 0.522 g de NBu₄HSO₄ (1.5 mmol, 2 éq.) sont ajoutés. Après 30 minutes d'agitation à 0°C, on additionne goutte à goutte 1.1 éq. de l'halogénure alkyle RX (0.85 mmol) à cette température. Une fois la réaction terminée, on ajoute 10 mL d'eau, la solution est extraite avec du dichlorométhane, lavée avec une solution saturée de NH₄Cl puis avec 10 mL d'eau. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium (MgSO₄) et concentrée sous vide. Une purification par chromatographique sur gel de silice permet d'isoler le composé correspondant.

Méthode C

Dans un ballon surmonté d'un Dean stark, on introduit 0.2 g du diol **86** (0.77 mmol) et 1.5 éq d'oxyde de dibutyle étain (0.29 g, 1.15 mmol) dans 3 mL de toluène, puis le mélange est porté à reflux. Une fois le mélange devenu bien clair, on évapore le toluène et on solubilise à nouveau avec 3 mL de DMF. 2.2 éq. de l'halogénure d'alkyle (1.7 mmol) et 1.5 éq. de fluorure de césium (175 mg, 1.15 mmol) sont additionnés, puis la réaction est portée à 90°C pendant 12 heures. Après évaporation à sec le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Composé 87 : (5S,7R,8S)-2-Méthylsulfanyl-5,8-dihydro-7-hydroxyméthyl-5,8-diméthoxy-pyrano[3,4e]pyrimidine



87

Rdt = 71% (méthode A), 67% (méthode B)

$C_{11}H_{16}N_2O_4$

MM = 272.1 g/mol, solide blanc

$[\alpha]_D = +91.1^\circ$ (c = 1.01, $CHCl_3$)

$R_f = 0.45$ (Hexane/EtoAc, 1:2)

IR : 3202, 1580

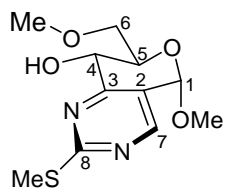
Pf = 141-142°C

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ 2.58 (s, 3H, *SMe*), 3.53 (s, 3H, *OMe*), 3.87 (s, 3H, *OMe*), 3.93-4.08 (m, 3H, H_5 , H_6 , H_6'), 4.31 (d, 1H, H_4 , $J_{4,5} = 9.5$ Hz), 5.48 (s, 1H, H_1), 8.34 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C ($MeOH-d_4$, 62.9 MHz) : δ 14.5 (*SMe*), 56.1 (*OMe*), 61.5 (*OMe*), 62.3 (C_5), 70.0 (C_6), 73.9 (C_4), 96.4 (C_1), 122.4 (C_2), 156.0 (C_7), 165.2 (C_3), 175.6 (C_8).

HRMS (ESI^+) : 295.0719 (calculé pour $C_{11}H_{16}N_2NaO_4S$ $[M+Na]^+$: 295.0728).

Composé 97 : (5S,7R,8S)-2-Méthylsulfanyl-5,8-dihydro-7-méthoxyméthyl-5-méthoxy-pyrano[3,4-e]-pyrimidin-8-ol



97

Rdt = 57% (méthode B)

$C_{11}H_{16}N_2O_4$

MM = 272.1 g/mol, solide blanc

$[\alpha]_D = +40.6^\circ$ (c = 1.02, $CHCl_3$)

$R_f = -0.58$ (Hexane/EtoAc, 1:2)

IR : 3229, 2916, 1580, 1545

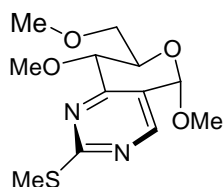
Pf = 105-106°C

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ 2.57 (s, 3H, *SMe*), 3.49 (s, 3H, *OMe*), 3.56 (s, 3H, *OMe*), 3.81 (d, 2H, $2H_6$, $J_{6,5} = 3.3$ Hz), 4.04 (dt, 1H, H_5 , $J_{5,4} = 9.8$ Hz, $J_{5,6} = 3.3$ Hz), 4.62 (d, 1H, H_4 , $J_{4,5} = 9.8$ Hz), 5.59 (s, 1H, H_1), 8.39 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 14.4 (*SMe*), 56.1 (*OMe*), 59.7 (*OMe*), 65.1 (C_5), 70.1 (C_6), 71.4 (C_4), 96.3 (C_1), 121.6 (C_2), 156.1 (C_7), 164.8 (C_3), 173.1 (C_8).

HRMS (ESI^+) : 295.0721 (calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 295.0723).

Composé 88 : (5*S*,7*R*,8*S*)-2-Méthylsulfanyl-5,8-dihydro-7-méthoxyméthyl-5,8-diméthoxy-pyrano[3,4-*e*]pyrimidine



88

Rdt = 10% (méthode A), 6% (méthode B)

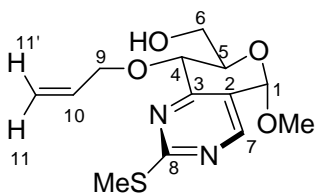
$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

MM = 286,1 g/mol

R_f = 0.60 (Hexane/EtoAc, 1:2)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 2.57 (s, 3H, *SMe*), 3.48 (s, 3H, *OMe*), 3.53 (s, 3H, *OMe*), 3.65-3.80 (m, 2H, H_6 , H_6'), 3.83 (s, 3H, *OMe*), 3.84 (s, 3H, *OMe*), 4.00-4.20 (m, 1H, H_5), 4.34 (d, 1H, H_4 , $J_{4,5}$ = 9.8 Hz), 5.49 (s, 1H, H_1), 8.32 (s, 1H, H_7).

Composé 89 : (5*S*,7*R*,8*S*)-2-Méthylsulfanyl-5,8-dihydro-7-hydroxyméthyl-5-méthoxy-8-allyloxy-pyrano[3,4-*e*]pyrimidine



89

Rdt = 62% (méthode A), 66% (méthode B)

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

MM = 298.1 g/mol, solide blanc

$[\alpha]_D^{20}$ = +159.1° (c = 1.01, CHCl_3)

R_f = 0.55 (Hexane/EtoAc, 1:2)

IR : 3283, 1580, 1540

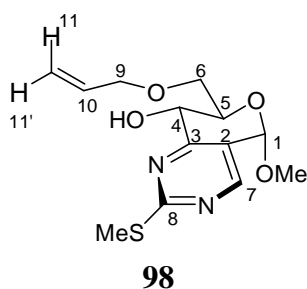
Pf = 140-141°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 2.58 (s, 3H, *SMe*), 3.54 (s, 3H, *OMe*), 3.86-4.00 (m, 2H, H_6 , H_6'), 4.09 (app dt, 1H, H_5 , $J_{5,4}$ = $J_{5,6}$ = 9.8 Hz, $J_{5,6'}$ = 3.7 Hz), 4.44 (ddt, 1H, H_9 , $J_{9,9'}$ = 12.0 Hz, $J_{9,10}$ = 5.5 Hz, $J_{9,11}$ = 1.5 Hz), 4.49 (d, 1H, H_4 , $J_{4,5}$ = 9.8 Hz), 4.82 (ddt, 1H, H_9' , $J_{9,9'}$ = 12.0 Hz, $J_{9,10}$ = 5.5 Hz, $J_{9',11}$ = 1.5 Hz), 5.25 (bd, 1H, H_{11} , $J_{11,10}$ = 10.5 Hz), 5.35 (app dq, 1H, $\text{H}_{11'}$, $J_{11',10}$ = 19.0 Hz, $J_{11',9}$ = $J_{11',9}$ = 1.5 Hz), 5.50 (s, 1H, H_1), 6.03 (ddt, 1H, H_{10} , $J_{10,11'}$ = 19.0 Hz, $J_{10,11}$ = 10.5 Hz, $J_{10,9}$ = 5.5 Hz), 8.34 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 14.5 (*SMe*), 56.0 (*OMe*), 62.1 (C_5), 70.0 (C_6), 71.4 (C_4), 74.4 (C_9), 96.3 (C_1), 118.1 (C_{11}), 122.3 (C_2), 134.5 (C_{10}), 155.9 (C_7), 165.3 (C_3), 173.3 (C_8).

HRMS (ESI^+) : 321.0890 (calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 321.0879).

Composé 98 : (5*S*,7*R*,8*S*)-2-Méthylsulfanyl-5,8-dihydro-7-allyloxyméthyl-5-méthoxy-pyrano[3,4-*e*]pyrimidin-8-ol



Rdt = 61%

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

MM = 298,1 g/mol, solide blanc

$[\alpha]_{\text{D}} = +19.7^\circ$ ($c = 1.02$, CHCl_3)

$R_f = 0.63$ (Hexane/EtOAc, 1:2)

IR : 3229, 2927

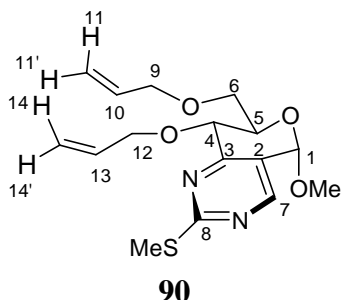
Pf = 184-185°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 2.58 (s, 3H, *SMe*), 3.57 (s, 3H, *OMe*), 3.85 (brd, 1H, H_6 , $J_{6-5} = 4.8$ Hz), 3.88 (brd, 1H, H_6 , $J_{6-5} = 2.5$ Hz), 4.06 (ddd, 1H, H_5 , $J_{5-4} = 9.9$ Hz, $J_{5-6} = 4.8$ Hz, $J_{5-6'} = 2.5$ Hz), 4.15 (ddd, 2H, 2H_9 , $J_{9-10} = 5.5$ Hz, $J_{9-11} = 2.1$ Hz, $J_{9-11'} = 1.2$ Hz), 4.63 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 9.9$ Hz), 5.22 (ddt, 1H, $\text{H}_{11'}$, $J_{11'-10} = 10.6$ Hz, $J_{11'-11} = 3.2$ Hz, $J_{11'-9} = 1.2$ Hz), 5.34 (ddt, 1H, H_{11} , $J_{11-10} = 19.0$ Hz, $J_{11-11'} = 3.2$ Hz, $J_{11-9} = 2.1$ Hz), 5.58 (s, 1H, H_1), 5.97 (ddt, 1H, H_{10} , $J_{10-11} = 19.0$ Hz, $J_{10-11} = 10.6$ Hz, $J_{10-9} = 5.5$ Hz), 8.39 (s, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 14.4 (*SMe*), 56.1 (*OMe*), 65.3 (C_5), 69.1 (C_6), 70.3 (C_4), 72.8 (C_9), 96.2 (C_1), 117.4 (C_{11}), 121.7 (C_2), 134.7 (C_{10}), 156.1 (C_7), 164.9 (C_3), 173.2 (C_8).

HRMS (ESI^+) : 321.0847 (calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 321.0879).

Composé 90 : (5*S*,7*R*,8*S*)-2-Méthylsulfanyl-5,8-dihydro-7-allyloxyméthyl-8-allyloxy-5-méthoxy-pyrano[3,4-*e*]pyrimidine



Rdt = 14% (méthode A), 10% (méthode B)

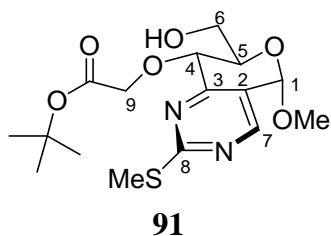
$C_{16}H_{22}N_2O_4S$

MM = 338,1 g/mol

$R_f = 0.65$ (Hexane/EtOAc, 1:2)

RMN 1H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 2.57 (s, 3H, *SMe*), 3.53 (s, 3H, *OMe*), 3.65-3.90 (m, 2H, H₆, H_{6'}), 4.00-4.20 (m, 3H, H₅, 2H₉), 4.40 (brdd, 1H, H_{12'}, $J_{12-12'} = 11$ Hz, $J_{12'-13} = 6$ Hz), 4.54 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 9.8$ Hz), 4.79 (brdd, 1H, H₁₂, $J_{12-12'} = 11$ Hz, $J_{12-13} = 6$ Hz), 5.22 (brd, 2H, H_{11'}, H_{14'}, $J_{cis} = 10.6$ Hz), 5.33 (brd, 2H, H₁₁, H₁₄, $J_{trans} = 17.5$ Hz), 5.50 (s, 1H, H₁), 5.85-6.10 (m, 2H, H₁₀ et H₁₃), 8.32 (s, 1H, H₇).

Composé 91 : (5*S*,7*R*,8*S*)-2-Méthylsulfanyl-5,8-dihydro-8-[(*tert*-butoxycarbonylméthyl)oxy]-7-hydroxyméthyl-5-méthoxy-pyrano[3,4-*d*]pyrimidine



Rdt = 58% (méthode A), 61% (méthode B),
24% (méthode C)

$C_{16}H_{24}N_2O_6S$

MM = 372.1 g/mol, huile

$[\alpha]_D = +196.6^\circ$ (c = 1.02, CHCl₃)

$R_f = 0.43$ (Hexane/EtOAc, 1:1)

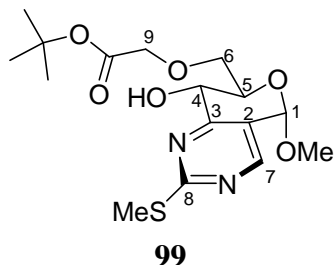
IR : 3460, 2927, 1747, 1723

RMN 1H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.58 (s, 3H, *SMe*), 3.54 (s, 3H, *OMe*), 3.87-4.12 (m, 2H, H₅, H₆), 4.20-4.35 (m, 1H, H_{6'}), 4.50 (d, 1H, H₉, $J_{9-9'} = 17.9$ Hz), 4.64 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 9.8$ Hz), 5.09 (d, 1H, H₉, $J_{9-9'} = 17.9$ Hz), 5.50 (s, 1H, H₁), 8.35 (s, 1H, H₇).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 14.5 (*SMe*), 28.2 (3C, C(CH₃)₃), 56.1 (*OMe*), 61.7 (C₅), 69.4 (C₆), 70.3 (C₄), 71.6 (C₉), 83.1 (C(CH₃)₃), 96.4 (C₁), 122.3 (C₂), 156.1 (C₇), 165.5 (C₃), 172.0 (C₈), 172.9 (CO).

HRMS (ESI⁺) : 395.1221 (calculé pour $C_{16}H_{24}N_2NaO_6S[M+Na]^+$: 395.1247).

Composé 99 : (5*S*,7*R*,8*S*)-2-Méthylsulfanyl-5,8-dihydro-7-[(*tert*-butoxycarbonylméthyl)oxyméthyl]-5-méthoxy-pyrano[3,4-*e*]pyrimidine-8-ol



Rdt = 45% (méthode C)

$C_{16}H_{24}N_2O_6S$

MM = 372.1 g/mol, solide blanc

$[\alpha]_D = +37.3^\circ$ ($c = 1.01$, $CHCl_3$)

$R_f = 0.49$ (Hexane/EtOAc, 1:1)

IR : 3428, 2928, 1757, 1582

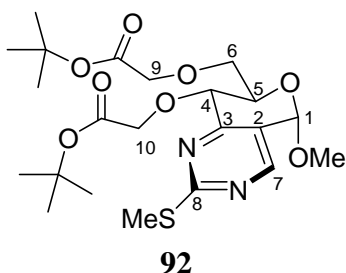
Pf = 144-145°C

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ 1.49 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.57 (s, 3H, *SMe*), 3.55 (s, 3H, *OMe*), 3.90-4.08 (m, 3H, H_5 , H_6 , H_6'), 4.07 (d, 1H, H_9 , $J_{9,9'} = 16.5$ Hz), 4.15 (d, 1H, $H_{9'}$, $J_{9,9'} = 16.5$ Hz), 4.75 (d, 1H, H_4 , $J_{4,5} = 9.7$ Hz), 5.56 (s, 1H, H_1), 8.37 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) : δ 14.3 (*SMe*), 28.2 (3C, $C(CH_3)_3$), 55.0 (*OMe*), 65.1 (C_5), 69.1 (C_6), 70.1 (C_4), 70.5 (C_9), 82.1 ($C(CH_3)_3$), 96.3 (C_1), 121.7 (C_2), 155.9 (C_7), 164.8 (C_3), 169.9 (C_8), 173.2 (CO).

HRMS (ESI $^+$) : 395.1246 (calculé pour $C_{16}H_{24}N_2NaO_6S[M+Na]^+$: 395.1247).

Composé 92 : (5*S*,7*R*,8*S*)-2-Méthylsulfanyl-5,8-dihydro-8-7-[(*tert*-butoxycarbonylméthyl)oxyméthyl]-8-[(*tert*-butoxycarbonylméthyl)oxy]5-méthoxy-pyrano[3,4-*e*]pyrimidine



Rdt = 15% (méthode A et B), 6% (méthode C)

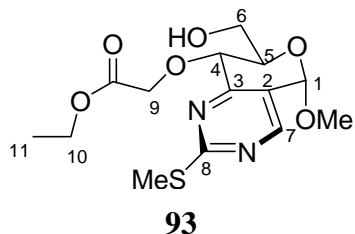
$C_{22}H_{34}N_2O_8S$

MM = 486.2 g/mol

$R_f = 0.51$ (Hexane/EtOAc, 1:1)

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ 1.48 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.49 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.55 (s, 3H, *SMe*), 3.53 (s, 3H, *OMe*), 4.00-4.10 (m, 2H, H_6 , H_6'), 4.11 (s, 2H $_9$), 4.15-4.25 (m, 1H, H_5), 4.62 (d, 1H, H_4 , $J_{4,5} = 9.7$ Hz), 4.70 (s, 2H $_{10}$), 5.50 (s, 1H, H_1), 8.33 (s, 1H, H_7).

Composé 93 : (5*S*,7*R*,8*S*)-2-Méthylsulfanyl-5,8-dihydro-8-[(éthylloxycarbonylméthyl)oxy]-7-hydroxyméthyl-5-méthoxy-pyrano[3,4-*e*]pyrimidine



Rdt = 68% (méthode A), 30% (méthode C)

$C_{14}H_{20}N_2O_6S$

MM = 344,1 g/mol, solide blanc

$[\alpha]_D = +61.7^\circ$ (c = 1.02, $CHCl_3$)

$R_f = 0.41$ (Hexane/EtOAc, 1/1)

IR : 3365, 2991, 1688, 1617

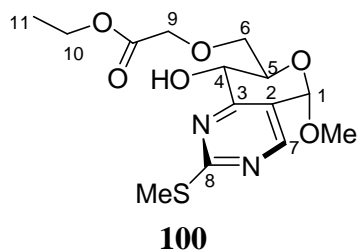
Pf = 124-125°C

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ 1.31 (t, 3H₁₁, $J_{11-10} = 7.3$ Hz), 2.58 (s, 3H, SMe), 3.54 (s, 3H, OMe), 3.85-4.05 (m, 2H, H₅, H₆), 4.20-4.35 (m, 3H, H_{6'}, 2H₁₀), 4.64 (d, 1H, H₉, $J_{9-9'} = 17.5$ Hz), 4.65 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 9$ Hz), 5.21 (d, 1H, H_{9'}, $J_{9-9'} = 17.5$ Hz), 5.50 (s, 1H, H₁), 8.35 (s, 1H, H₇).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) : δ 14.3 (C₁₁), 14.5 (SMe), 56.1 (OMe), 61.7 (C₁₀), 61.8 (C₅), 69.2 (C₆), 70.2 (C₄), 71.7 (C₉), 96.4 (C₁), 122.3 (C₂), 156.2 (C₇), 165.2 (C₃), 172.5 (C₈), 173.0 (CO).

MS (ESI) m/z : 345 (10, $[M+H]^+$), 367 (100, $[M+Na]^+$).

Composé 100 : 5*S*,7*R*,8*S*)-2-Méthylsulfanyl-5,8-dihydro-7-[(éthylloxycarbonylméthyl)oxyméthyl]-5-méthoxy-pyrano[3,4-*e*]pyrimidine-8-ol



Rdt = 44 % (méthode C)

$C_{14}H_{20}N_2O_6S$

MM = 344.1 g/mol, solide blanc

$[\alpha]_D = +65.5^\circ$ (c = 1.02, $CHCl_3$)

$R_f = 0.48$ (hexane/EtOAc, 1/1)

IR : 3433, 2928, 1749, 1584

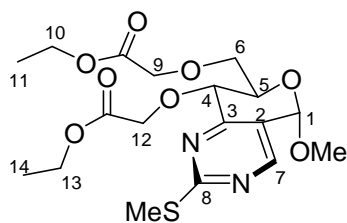
Pf = 132-133°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 1.29 (t, 3H₁₁, $J_{11-10} = 7.3$ Hz), 2.57 (s, 3H, SMe), 3.55 (s, 3H, OMe), 3.90-4.10 (m, 3H, H₅, 2H₁₀), 4.15-4.30 (m, 4H, H₆, H_{6'}, H₉, H_{9'}), 4.71 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 9.7$ Hz) 4.72 (d, 1H, OH₄, $J_{4-OH4} = 6.9$ Hz), 5.56 (s, 1H, H₁), 8.37 (s, 1H, H₇).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 14.3 (C₁₁), 14.3 (SMe), 56.0 (OMe), 61.1 (C₁₀), 65.1 (C₅), 68.9 (C₆), 70.3 (C₄), 70.4 (C₉), 96.3 (C₁), 121.7 (C₂), 156.0 (C₇), 164.7 (C₃), 170.6 (C₈), 173.2 (CO).

MS (ESI) m/z : 345 (10, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 367 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Composé 94



94

Rdt = 14% (méthode A), 4% (méthode C)

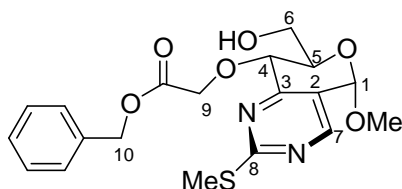
$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$

MM = 430.1 g/mol

$R_f = 0.52$ (hexane/EtoAc, 1/1)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 1.30 (t, 6H, 3H₁₁, 3H₁₄, $J_{11-10} = J_{14-13} = 7.3$ Hz), 2.56 (s, 3H, SMe), 3.55 (s, 3H, OMe), 3.90-3.95 (m, 2H, H₆, H_{6'}), 4.23 (q, 4H, 2H₁₀, 2H₁₃, $J_{11-10} = J_{14-13} = 7.3$ Hz), 4.25-4.38 (m, 1H, H₅), 4.51 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 9.8$ Hz), 4.62-4.78 (m, 3H, H₉, H_{9'}, H₁₂), 4.96 (d, 1H, H₁₂, $J_{12-12'} = 16.8$ Hz), 5.48 (s, 1H, H₁), 8.36 (s, 1H, H₇).

Composé 95 : (5*S*,7*R*,8*S*)-2-Méthylsulfanyl-5,8-dihydro-8-[(benzyloxycarbonylméthyl)oxy]-7-hydroxyméthyl-5-méthoxy-pyrano[3,4-*e*]pyrimidine



95

Rdt : 62% (méthode A)

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$

MM = 406.1 g/mol, solide blanc

$[\alpha]_D = -28.6^\circ$ (c = 1.05, CHCl_3)

$R_f = 0.55$ (Hexane/EtoAc, 1:1)

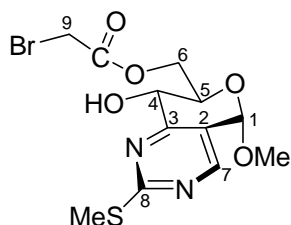
IR : 3482, 2928, 1752, 1580

Pf = 115-116°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.54 (s, 3H, *SMe*), 3.53 (s, 3H, *OMe*), 3.90-3.96 (m, 1H, H_6), 4.02 (app dt, 1H, H_5 , $J_{5.4} = J_{5.6} = 9.7$ Hz, $J_{6.6'} = 2.6$ Hz), 4.22-4.28 (m, 1H, H_6'), 4.66 (d, 1H, H_4 , $J_{4.5} = 9.7$ Hz), 4.68 (d, 1H, H_9 , $J_{9.9'} = 17.8$ Hz), 5.20 (d, 1H, H_{10} , $J_{10-10'} = 12$ Hz), 5.24 (d, 1H, $\text{H}_{9'}$, $J_{9.9'} = 17.8$ Hz), 5.26 (d, 1H, $\text{H}_{10'}$, $J_{10-10'} = 12$ Hz), 5.50 (s, 1H, H_1), 8.35 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) : δ 14.5 (*SMe*), 56.1 (*OMe*), 61.7 (C_{10}), 67.4 (C_5), 69.1 (C_6), 70.1 (C_4), 71.7 (C_9), 96.3 (C_1), 122.3 (C_2), 128.8 (3C aromatique), 128.9 (2C aromatique), 135.0 (Cq aromatique), 156.1 (C_7), 165.1 (C_3), 172.3 (C_8), 173.0 (CO).

Composé 101



101

Rdt = 63%

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}$

MM = 378,0 g/mol

$R_f = 0.60$ (Hexane/EtOAc, 1:2)

IR : 3191, 1728

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 2.59 (s, 3H, *SMe*), 3.58 (s, 3H, *OMe*), 3.90-3.95 (m, 2H, H_6 , H_6'), 4.10-4.20 (m, 1H, H_5), 4.45-4.60 (m, 2H, H_9 , H_4), 4.66 (d, 1H, $\text{H}_{9'}$, $J_{9.9'} = 16.4$ Hz), 5.57 (s, 1H, H_1), 8.41 (s, 1H, H_7).

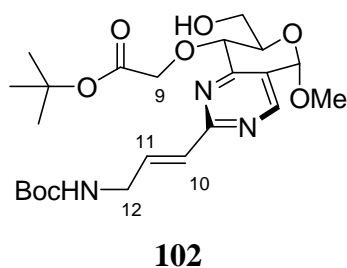
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 14.5 (*SMe*), 25.7. (C_9), 56.3 (*OMe*), 65.2 (C_5), 65.4 (C_4), 69.1 (C_6), 96.2 (C_1), 121.5 (C_2), 156.3 (C_7), 164.0 (C_3), 167.2 (C_8), 173.5 (CO).

MS (ES^+) m/z : 379 (60, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 381 (60, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 401 (95, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 403 (95, $[\text{M}+\text{Na}]^+$)

V- Peptidomimétiques de RGD

Composé 102 : (5S,7R,8S)-2-[1-(3-(*tert*-butoxycarbonylamino)propényl]-5,8-dihydro-8-[(*tert*-butoxycarbonylméthyl)oxy]-7-hydroxyméthyl-5-méthoxy-pyrano[3,4-d]-pyrimidine

Dans un ballon sec, sous atmosphère d'argon, 0,4 g du composé **91** (1 mmol), 0,48 g de CuBr.Me₂S (2,2 mmol, 2,2 éq.), 1,1 g de la tributylstannylallylamine **70** (2,2 mmol, 2,2 éq.) et 5 mol% de Pd(PPh₃)₄ sont ajoutés dans 5 ml de DME. Le mélange est placé sous irradiation micro-onde (300 watt, 100 °C) pendant 5 à 10 min. On ajoute une solution de KF (20%) et de l'acétate d'éthyle. L'agitation est maintenue pendant 10 min à température ambiante puis on filtre sur celite. Après concentration sous vide, le résidu est repris dans du dichlorométhane puis lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée avec du MgSO₄ et concentrée sous vide. Une purification par chromatographie sur gel de silice permet d'isoler le composé **102** avec un rendement de 62% (0,32 g).



Rdt = 62%

C₂₃H₃₅N₃O₈

MM = 481,2g/mol, huile

[α]_D = +85,1 (c = 1,03, CHCl₃)

R_f = 0,2 (Hexane/EtOAc, 3/1)

IR : 3358, 2927, 1709

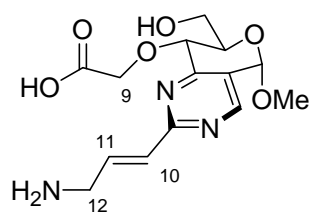
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 1,47 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,55 (s, 3H, OMe), 3,85-4,10 (m, 4H, H₆, H_{6'}, 2H₁₂), 4,28 (br d, 1H, H₅, J₅₋₄ = 9,9 Hz), 4,52 (d, 1H, H₉, J_{9-9'} = 17,6 Hz), 4,68 (d, 1H, H₄, J₅₋₄ = 9,9 Hz), 4,75-4,85 (m, 1H, OH₆), 5,18 (d, 1H, H_{9'}, J_{9-9'} = 17,6 Hz), 5,53 (s, 1H, H₁), 6,67 (br d, 1H, H₁₀, J₁₀₋₁₁ = 15,7 Hz), 7,12 (dt, 1H, H₁₁, J₁₀₋₁₁ = 15,7 Hz, J₁₁₋₁₂ = 5,5 Hz), 8,49 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62,9 MHz) : δ 28,2 (3C, C(CH₃)₃), 28,5 (3C, C(CH₃)₃), 42,1 (C₁₂), 56,1 (OMe), 61,7 (C₅), 69,4 (C₆), 70,5 (C₄), 71,6 (C₉), 79,8 (C(CH₃)₃), 83,1 (C(CH₃)₃), 96,4 (C₁), 124,6 (C₂), 129,8 (C₁₁), 137,9 (C₁₀), 155,9 (CO-N), 156,0 (C₇), 163,8 (C₃), 165,2 (C₈), 172,1 (CO).

HRMS (ESI⁺) : 504,2293 (calculé pour C₂₃H₃₅N₃O₈Na [M+Na]⁺: 504,2322)

Composé 103 : (5*S*,7*R*,8*S*)-2-[1-(3-amino)propényl]-5,8-dihydro-8-[(carboxyméthyl)oxy]-7-hydroxyméthyl-5-méthoxy-pyrano[3,4-*d*]-pyrimidine

Le composé **102** (200 mg, 0.42 mmol) est solubilisé dans 1 mL de dichlorométhane à 0°C. A 0°C, on ajoute 1 mL d'une solution de TFA à 20% dans le dichlorométhane. La réaction suivie en CCM est totale au bout de 2 heures d'agitation à température ambiante. Après évaporation à sec, le brut est repris trois fois dans l'hexane. Le résidu est purifié par chromatographie en phase inverse sur gel de silice C18 (éluant, H₂O/CH₃CN 95/5). Après lyophilisation, le composé **103** est isolé avec un rendement de 52% (101 mg).



103

Rdt = 52%

C₁₄H₁₉N₃O₆

MM = 325.1 g/mol, solide blanc

[α]_D = +92.7 (c = 1.05, CHCl₃)

R_f = 0.5 (H₂O/CH₃CN, 9:1)

IR : 3400, 2921, 1586, 1434

Pf = 105-106°C

RMN ¹H (D₂O, 250 MHz) : δ 3.66 (s, 3H, OMe), 3.93 (dd, 2H, H₆, H_{6'}, J_{6-6'} = 6.2 Hz, J₆₋₅ = 1.3 Hz), 4.05-4.10 (m, 2H₁₂), 4.20-4.30 (m, 1H, H₅), 4.41 (d, 1H, H₉, J_{9-9'} = 15.5 Hz), 4.56 (d, 1H, H_{9'}, J_{9-9'} = 15.5 Hz), 4.75 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 10.1 Hz), 5.82 (s, 1H, H₁), 6.90 (dt, 1H, H₁₀, J₁₀₋₁₁ = 15.7 Hz, J₁₀₋₁₂ = 1.3 Hz), 7.21 (dt, 1H, H₁₁, J₁₀₋₁₁ = 15.7 Hz, J₁₁₋₁₂ = 6.2 Hz), 8.71 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C (D₂O, 62.9 MHz) : δ 40.3 (C₁₂), 55.7 (2C, OMe, C₅), 60.7 (C₆), 69.8 (C₄), 72.4 (C₉), 95.4 (C₁), 125.3 (C₂), 132.3 (C₁₁), 132.4 (C₁₀), 156.1 (C₇), 162.6 (C₃), 164.5 (C₈), 177.0 (CO).

HRMS (ESI+) : 324.1223 (calculé pour C₁₄H₁₈N₃O₆ [M]⁺: 324.1201).

Composé 104 et 105

Dans un ballon sec, sous atmosphère d'argon, le composé **93** ou **94** est solubilisé dans 5 ml de DME. On ajoute 2.2 éq. de CuBr.Me₂S, 2.2 éq. de tributylstannylallylamine **70** et 5 mol% de Pd(PPh₃)₄. Le mélange est placé sous irradiation micro-onde (300 watt, 100°C) pendant 5 à 10 min. On ajoute une solution de KF (20%) et de l'acétate d'éthyle. L'agitation est maintenue pendant 10 min à température ambiante puis on filtre sur celite. Après concentration sous vide, le résidu est repris dans le dichlorométhane puis lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée

sur MgSO_4 et concentrée sous vide. Une purification par chromatographie sur gel de silice permet d'isoler les composés correspondants.

Composé 104 : (5*S*,7*R*,8*S*)-2-[1-(3-(*tert*-butoxycarbonylamino)propényl)]-5,8-dihydro-8-[(éthylloxycarbonylméthyl)oxy]-7-hydroxyméthyl-5-méthoxy-pyrano[3,4-*d*]-pyrimidine

Rdt = 76%

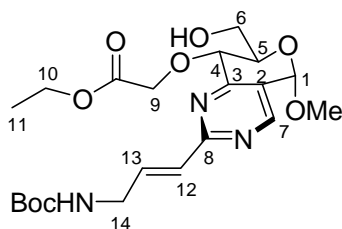
$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_8$

MM = 453.2 g/mol, huile

$[\alpha]_{\text{D}} = 79.6^\circ$ ($c = 1.03$, CHCl_3)

$R_f = 0.25$ (Hexane/EtOAc, 1/2)

IR : 3382, 2929, 1712, 1584



104

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 1.32 (t, 3H, H_{11} , $J_{11-10} = 7.1$ Hz), 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.55 (s, 3H, *OMe*), 3.85-4.05 (m, 4H, H_6 , H_5 , 2H_{14}), 4.20-4.35 (m, 3H, H_6' , 2H_{10}), 4.66 (d, 1H, H_9 , $J_{9-9'} = 17.6$ Hz), 4.68 (d, 1H, H_4 , $J_{5-4} = 9.6$ Hz), 5.29 (d, 1H, H_9' , $J_{9-9'} = 17.6$ Hz), 5.53 (s, 1H, H_1), 6.67 (br d, 1H, H_{12} , $J_{12-13} = 15.7$ Hz), 7.18 (dt, 1H, H_{13} , $J_{12-13} = 15.7$ Hz, $J_{13-14} = 6.2$ Hz), 8.50 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 14.3 (C_{11}), 28.5 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 42.1 (C_{14}), 56.2 (*OMe*), 61.7 (C_{10}), 61.9 (C_5), 69.2 (C_6), 70.3 (C_4), 71.7 (C_9), 79.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 96.4 (C_1), 124.6 (C_2), 129.9 (C_{13}), 138.0 (C_{12}), 155.8 (*CO-N*), 156.1 (C_7), 163.9 (C_3), 164.9 (C_8), 172.6 (*CO*).

Composé 105 : (5*S*,7*R*,8*S*)-2-[1-(3-(*tert*-butoxycarbonylamino)propényl)]-5,8-dihydro-8-[(benzyloxycarbonylméthyl)oxy]-7-hydroxyméthyl-5-méthoxy-pyrano[3,4-*d*]-pyrimidine

Rdt = 74%

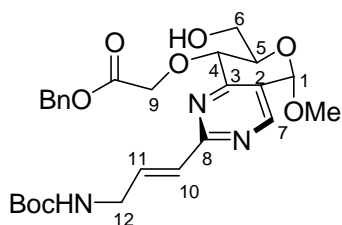
$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_8$

MM = 515.2 g/mol, huile

$[\alpha]_{\text{D}} = +128$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

$R_f = 0.35$ (Hexane/EtOAc, 1/2)

IR : 3366, 2929, 1712, 1583



105

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 1.45 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.54 (s, 3H, *OMe*), 3.90-4.10 (m, 4H, H_6 , H_5 , 2H_{12}), 4.20-4.30 (m, 1H, H_6'), 4.68 (d, 1H, H_4 , $J_{4-5} = 10$ Hz), 4.70 (d, 1H, H_9 , $J_{9-9'} = 17.7$

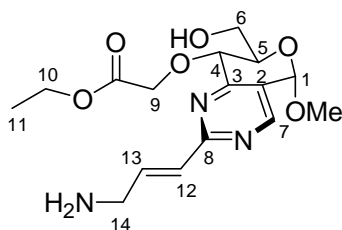
(Hz), 4.75-4.85 (m, 1H, OH₆), 5.19 (d, 1H, CH₂Ph, $J_{gem} = 12$ Hz), 5.26 (d, 1H, CH₂Ph, $J_{gem} = 12$ Hz), 5.32 (d, 1H, H_{9'}, $J_{9,9'} = 17.7$ Hz), 5.52 (s, 1H, H₁), 6.64 (br d, 1H, H₁₀, $J_{10-11} = 15.6$ Hz), 7.08 (dt, 1H, H₁₁, $J_{10-11} = 15.6$ Hz, $J_{11-12} = 5.2$ Hz), 7.30-7.40 (m, 5H, H aromatique), 8.49 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 28.5 (3C, C(CH₃)₃), 42.0 (C₁₂), 56.1 (OMe), 61.7 (C₅), 67.3 (CH₂Ph), 69.2 (C₆), 70.2 (C₄), 71.6 (C₉), 79.8 (C(CH₃)₃), 96.4 (C₁), 124.5 (C₂), 128.5 (C, aromatique), 128.7 (2C, aromatique), 128.8 (2C, aromatique), 129.7 (C₁₁), 135.0 (Cq, aromatique), 138.0 (C₁₀), 155.8 (CO-N), 156.0 (C₇), 163.9 (C₃), 164.8 (C₈), 172.5 (CO).

Composé 106 : (5*S*,7*R*,8*S*)-2-[1-(3-amino)propényl]-5,8-dihydro-8-

[(éthylloxycarboxyméthyl)oxy]-7-hydroxyméthyl-5-méthoxy-pyrano[3,4-*d*]-pyrimidine

Le composé **106** a été préparé selon le même mode opératoire que le composé **103**, au départ du produit **104**.



106

C₁₆H₂₃N₃O₆

MM = 353,2 g/mol

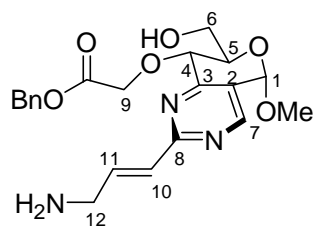
R_f = 0.15 (DCM/MeOH, 9:1)

RMN ¹H (MeOH-*d*₄, 250 MHz) : δ 1.26 (t, 3H, H₁₁, $J_{11-10} = 7$ Hz), 3.60 (s, 3H, OMe), 4.00-4.20 (m, 7H, H₆, H_{6'}, H₅, 2H₁₄, 2H₉), 4.27 (q, 2H, H₁₀, $J_{10-11} = 7$ Hz), 4.60 (d, 1H, H₄, $J_{4,5} = 9.3$ Hz), 5.63 (s, 1H, H₁), 6.76 (br d, 1H, H₁₂, $J_{12-13} = 15.4$ Hz), 6.90-7.03 (m, 1H, H₁₃).

Composé 107 : (5*S*,7*R*,8*S*)-2-[1-(3-amino)propényl]-5,8-dihydro-8-

[(benzyloxycarboxyméthyl)oxy]-7-hydroxyméthyl-5-méthoxy-pyrano[3,4-*d*]-pyrimidine

Le composé **107** a été préparé selon le même mode opératoire que le composé **103**, au départ du produit **105**.



107

C₂₁H₂₅N₃O₆

MM = 415.2 g/mol

R_f = 0.25 (DCM/MeOH, 9:1)

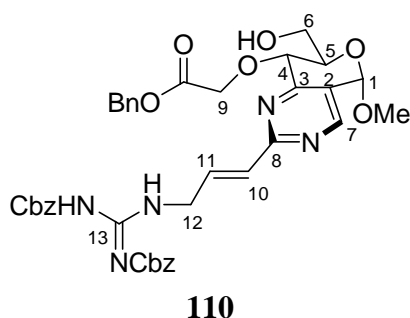
RMN ¹H (D₂O, 250 MHz) : δ 3.53 (s, 3H, OMe), 3.70-4.15 (m, 7H, H₆, H_{6'}, H₅, 2H₁₂, 2H₉), 4.70 (d, 1H, H₄, $J_{4,5} = 9$ Hz), 5.15 (d, 1H, CH₂Ph, $J_{gem} = 12.3$ Hz), 5.21 (d, 1H, CH₂Ph, $J_{gem} =$

12.3 Hz), 5.70 (s, 1H, H₁), 6.67 (br d, 1H, H₁₀, $J_{10-11} = 15.4$ Hz), 6.98 (dt, 1H, H₁₁, $J_{10-11} = 15.4$ Hz, $J_{11-12} = 6.3$ Hz), 7.25-7.35 (m, 5H, *H* aromatique), 8.62 (s, 1H, H₇).

Composés 110, 111 et 112

0.2 g du composé **107** (0.48 mmol) est solubilisé dans 3 mL de DMF. On ajoute 131 mg de HgCl₂ (1 éq., 0.48 mmol), 0.347 g de la *N,N*-di-(benzyloxycarbonyl)-*S*-méthylisothiourée **109** (2 éq., 0.96 mmol) et 0.21 mL de Et₃N (3 éq., 1.44 mmol). La réaction suivie en CCM est totale au bout de 7 heures d'agitation à température ambiante. Après évaporation à sec, le brut réactionnel est extrait par le dichlorométhane puis lavé à l'eau. Une purification par chromatographie sur gel de silice permet d'isoler les composés corespondants.

Composé 110



Rdt = 26% sur deux étapes

C₃₈H₃₉N₅O₁₀

MM = 725.3 g/mol, solide blanc

$[\alpha]_D = +84.2$ (c = 1.02, CHCl₃)

R_f = 0.32 (Hexane/EtOAc, 1/2)

IR : 3336, 2927, 1801, 1731

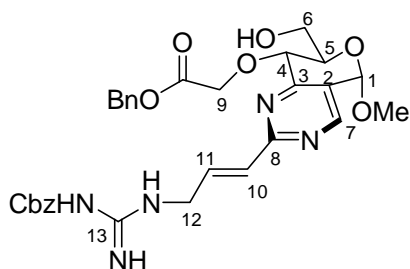
Pf = 165-166°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 3.55 (s, 3H, OMe), 3.80-4.10 (m, 2H, H₆, H₅), 4.30-4.50 (m, 3H, H_{6'}, 2H₁₂), 4.69 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 9.8$ Hz), 4.70 (d, 1H, H₉, $J_{9-9'} = 17.8$ Hz), 5.12 (s, 2H, CH₂Ph), 5.18 (s, 2H, CH₂Ph), 5.31 (d, 1H, H_{9'}, $J_{9-9'} = 17.8$ Hz), 5.54 (s, 1H, H₁), 6.66 (br d, 1H, H₁₀, $J_{10-11} = 15.6$ Hz), 7.13 (dt, 1H, H₁₁, $J_{10-11} = 15.6$ Hz, $J_{11-12} = 5.2$ Hz), 7.30-7.45 (m, 15H, *H* aromatique), 8.50 (s, 1H, H₇), 8.51 (m, 1H, NH), 11.7 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) : δ 42.3 (C₁₂), 56.2 (OMe), 61.8 (C₅), 67.3 (CH₂Ph), 67.4, (CH₂Ph), 68.5 (CH₂Ph), 69.3 (C₆), 70.3 (C₄), 71.7 (C₉), 96.4 (C₁), 124.7 (C₂), 128.07 (C, aromatique), 128.3 (2C, aromatique), 128.5 (2C, aromatique), 128.6 (2C, aromatique), 128.8 (3C, aromatique), 128.8 (2C, aromatique), 128.9 (3C, aromatique), 130.6 (C₁₁), 134.7 (Cq, aromatique), 135.0 (Cq, aromatique), 135.9 (Cq, aromatique), 136.9 (C₁₀), 153.9 (CO-N), 156.01 (CO-N), 156.2 (C₇), 163.7 (C₁₃), 163.8 (C₃), 164.9 (C₈), 172.5 (CO).

MS (ES⁺) *m/z* : 726 (100, [M+H]⁺), 748 (10, [M+Na]⁺)

Composé 111



111

Rdt = 5 % sur deux étapes

 $C_{30}H_{33}N_5O_8$

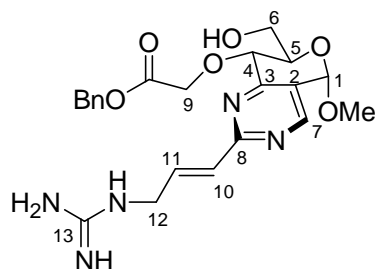
MM = 591.2 g/mol

 $R_f = 0.25$ (Hexane/EtOAc, 1/2)

RMN 1H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 3.54 (s, 3H, OMe), 3.90-4.05 (m, 2H, H₆, H₅), 4.10-4.30 (m, 3H, H_{6'}, 2H₁₂), 4.67 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 9$ Hz), 4.68 (d, 1H, H₉, $J_{9-9'} = 17.5$ Hz), 5.16 (s, 2H, CH₂Ph), 5.18 (s, 2H, CH₂Ph), 5.27 (d, 1H, H_{9'}, $J_{9-9'} = 17.5$ Hz), 5.51 (s, 1H, H₁), 6.65 (br d, 1H, H₁₀, $J_{10-11} = 15.9$ Hz), 7.02 (dt, 1H, H₁₁, $J_{10-11} = 15.9$ Hz, $J_{11-12} = 5.6$ Hz), 7.30-7.40 (m, 10H, H aromatique), 7.99 (s, 1H, NH), 8.47 (s, 1H, H₇).

MS (ES⁺) m/z : 615 (100, [M+Na+H]⁺)

Composé 112



112

Rdt = 8% pour deux étapes

 $C_{22}H_{27}N_5O_6$

MM = 457.2 g/mol

 $R_f = 0.28$ (Hexane/EtOAc, 1/2)

IR : 3351, 2921, 1720

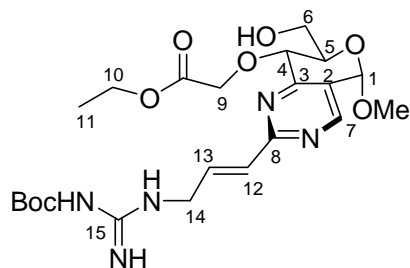
RMN 1H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 3.55 (s, 3H, OMe), 3.90-4.05 (m, 2H, H₆, H₅), 4.20-4.30 (m, 3H, H_{6'}, 2H₁₂), 4.69 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 9.8$ Hz), 4.70 (d, 1H, H₉, $J_{9-9'} = 17.6$ Hz), 5.23 (s, 2H, CH₂Ph), 5.27 (d, 1H, H_{9'}, $J_{9-9'} = 17.6$ Hz), 5.53 (s, 1H, H₁), 6.66 (br d, 1H, H₁₀, $J_{10-11} = 15.7$ Hz), 6.75 (s, 1H, NH), 7.13 (dt, 1H, H₁₁, $J_{10-11} = 15.6$ Hz, $J_{11-12} = 5.3$ Hz), 7.30-7.40 (m, 5H, H aromatique), 8.49 (s, 1H, H₇).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 41.1 (C₁₂), 56.2 (OMe), 61.7 (C₅), 67.4 (CH₂Ph), 69.3 (C₆), 70.3 (C₄), 71.7 (C₉), 96.3 (C₁), 125.1 (C₂), 128.6 (C, aromatique), 128.8 (2C, aromatique), 128.9 (C₁₁), 131.9 (C, aromatique), 132.1 (C, aromatique), 132.3 (C, aromatique), 134.2 (Cq, aromatique), 135.0 (C₁₀), 156.1 (C₇), 163.2 (C₁₃), 165.0 (C₃), 166.9 (C₈), 172.4 (CO).

MS (ES⁺) m/z : 458 (40, [M+H]⁺)

Composé 113

0.15 g du composé **106** (0.42 mmol) est solubilisé dans 3 mL de DMF. On ajoute 0.115 g de HgCl_2 (1 éq., 0.42 mmol), 0.248 g de la *N,N*-di-(tert-butoxycarbonyl)-*S*-méthylisothiourée **108** (2 éq., 0.85 mmol) et 0.18 mL de Et_3N (3 éq., 1.3 mmol). La réaction suivie en CCM est totale au bout de 7 heures d'agitation à température ambiante. Après évaporation à sec, le brut réactionnel est extrait dans le dichlorométhane puis lavé à l'eau. Une purification par chromatographie sur gel de silice permet d'isoler le composé 113 avec un rendement de 37% (85 mg).

**113**

Rdt = 36% sur deux étapes

 $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_8$

MM = 495.2 g/mol

 $R_f = 0.53$ (Hexane/EtOAc, 1/2)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 1.50 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.55 (s, 3H, *OMe*), 3.90-4.10 (m, 2H, H_6 , H_5), 4.10-4.40 (m, 5H, H_6' , 2H_{10} , 2H_{14}), 4.66 (d, 1H, H_9 , $J_{9,9'} = 17.6$ Hz), 4.68 (d, 1H, H_4 , $J_{4,5} = 9.9$ Hz), 5.29 (d, 1H, $\text{H}_{9'}$, $J_{9,9'} = 17.6$ Hz), 5.53 (s, 1H, H_1), 6.70 (br d, 1H, H_{12} , $J_{12-13} = 15.6$ Hz), 7.15 (dt, 1H, H_{11} , $J_{12-13} = 15.6$ Hz, $J_{12-14} = 5.3$ Hz), 8.1 (s, 1H, *NH*), 8.47 (s, 1H, H_7).

MS (ES^+) m/z : 519 (100, $[\text{M}+\text{Na}+\text{H}]^+$)

ABSTRACT

The objective of this work consists in constructing new bicyclic carbohydrate based scaffolds and studying their potential functionalization for peptidomimetic design. Starting from a α,β -unsaturated sugar-ketone, we describe a rapid access to pyrazolo-pyranoside and pyrimidino-pyranoside compounds.

Firstly, we present the functionalization of the pyrazolo-pyranoside platform which under acidic condition, undergo pyranoside ring-opening generating highly functionalized optically pure pyrazoles. Secondly part, the platform SMe-pyrimidino-pyranoside was functionalized by pallado-catalyzed cross-coupling reactions (Suzuki and Stille) on the pyrimidine ring. The functionalization of the pyranose system was carried out by regioselective alkylation. Finally, we use the SMe-pyrimidino-pyranoside platform for the construction of peptidomimetics of the RGD tripeptide.

Keywords : scaffolds, pyranoside, pyrazole, pyrimidine, peptidomimetic

RESUME

Ce travail est une contribution à la synthèse de nouvelles plates-formes bis-hétérocycliques à base de glucide et d'hétérocycles azotés et à l'étude de leur fonctionnalisation en vue d'accéder à des peptidomimétiques. En partant d'un céto-sucré α,β -insaturé, il est possible d'accéder rapidement à des plates-formes présentant des hétérocycles de type pyrazole et pyrimidine fusionnés à un pyranose.

Dans un premier temps, nous avons présenté l'étude de la réactivité de la plate-forme pyrazolo-pyranoside qui nous a amené à proposer une nouvelle voie d'accès à une série de pyrazoles chiraux hautement fonctionnalisés. Une seconde partie de notre travail consiste en la fonctionnalisation de la plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside par réactions de couplages pallado-catalysées de type Suzuki et Stille sur la partie hétérocycle pyrimidine. La fonctionnalisation de la partie pyranose a été étudiée par coupure du benzyldène suivie de l'alkylation régiosélective de l'alcool en position 4 ou 6. Enfin, cette plate-forme SMe-pyrimidino-pyranoside présente trois points d'introduction de diversité moléculaire et apparaît comme un outil intéressant pour la construction de peptidomimétiques. Un exemple de son utilisation pour la synthèse de mimes moléculaires du tripeptide RGD a été développé.

Mots-clés : bis-hétérocycle, pyranoside, pyrimidine, pyrazole, peptidomimétiques

