



Université
de Toulouse

THÈSE



Dans le cadre d'une procédure de
co-tutelle présentée devant la Faculté des Sciences
et Techniques-Fès

En vue de l'obtention du **Doctorat de l'Université de Toulouse**
délivré par l'**Université Toulouse III – Paul Sabatier** et du **Doctorat**
National délivré par l'**Université Sidi Mohamed Ben Abdellah-**
Faculté des Sciences et Technique - Fès

spécialité : *Chimie-Biologie-Santé*

TE
384

Présentée et soutenue par *Hatim FILALI*
Le 07 juillet 2010

Couplage de *cis* α,β -époxyaldéhyde avec le (2-triméthylsilyloxy)-acrylate d'éthyle. Nouvelles synthèses et fonctionnalisation d'analogues de l'acide heptulosonique

JURY

Mohammed EL ASRI	Professeur à la faculté des sciences et techniques, Fès	<i>Président</i>
Claude GRISON	Professeur à l'université Montpellier II	<i>Rapportrice</i>
EL Mestafa EL HADRAMI	Professeur à la faculté des sciences et techniques, Fès	<i>Rapporteur</i>
Bernard GARRIGUES	Chercheur CNRS CR1, Toulouse	<i>Examineur</i>
Rémi CHAUVIN	Professeur à l'université Paul Sabatier, Toulouse	<i>Examineur</i>
Youssef KANDRI RODI	Professeur à la faculté des sciences et techniques, Fès	<i>Examineur</i>
Michel BALTAS	Directeur de Recherche au C.N.R.S, Toulouse	<i>Directeur de thèse</i>
Fouad CHAHDI OUAZZANI	Professeur à la faculté des sciences et techniques, Fès	<i>Directeur de thèse</i>

Ecole doctorale : Sciences de la Matière
Université Paul Sabatier, U. F. R. Physique Chimie Automatique
Laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique
118 route de Narbonne 31062 Toulouse cedex 9, France

Laboratoire de chimie organique appliquée, UFR : chimie des molécules bioactives
Faculté des sciences et techniques, B. P. 2202 Fès, 30000 Fès-Maroc.

Directeurs de thèse : Michel BALTAS et Fouad CHAHDI OUAZZANI

Résumé

Les acides 3-désoxy-2-ulosoniques, constituent une famille spécifique de carbohydrates supérieurs, polyhydroxylés, qui jouent des rôles biologiques très variés. Leurs analogues sont potentiellement des inhibiteurs des enzymes de type glycosylsynthase et glycosyltransférase.

L'acide 3-désoxy-D-*arabino*-2-heptulosonique (DAH) et sa forme 7-phosphorylée (DAH-7P) sont des intermédiaires importants dans la voie de l'acide shikimique par laquelle se réalise la biosynthèse des acides aminés aromatiques et de nombreux autres composés aromatiques et alicycliques dans les bactéries, les champignons et les plantes. Cette voie n'existant pas chez les vertébrés, elle est une cible de choix dans les stratégies d'élaboration de nouveaux antibiotiques et herbicides.

Une synthèse d'un analogue protégé du DAH avait été réalisée au laboratoire par incorporation de [4+3] atomes de carbone selon une réaction de Mukaiyama. Ainsi, la condensation du 2-(triméthylsilyloxy)-2-propénoate d'éthyle sur un *cis*- α,β -époxy-aldéhyde conduit directement à un mélange de précurseurs bicycliques d'acides ulosoniques.

Cette voie d'accès à des dérivés d'acides ulosoniques a été réétudiée au cours de ce travail de thèse et les points suivants ont été explorés :

➤ une étude approfondie de la réaction d'aldolisation notamment des conditions de traitement nous a permis d'isoler des nouveaux analogues d'acide heptulosonique sous forme furanosique fluoré et méthoxylé en position anomérique. Une analyse spectroscopique détaillée de ces produits a été réalisée afin de déterminer la stéréochimie relative des atomes de carbones stéréogènes. C'est la première fois que le 2-fluoro-2-désoxy furano ulosoniques sont obtenus en une seule étape (chapitre II).

➤ L'étude de la réactivité de la position C₄ porteuse de l'hydroxyle secondaire, suivi de la phosphorylation de l'hydroxyle primaire du composé bicyclique majoritaire issu de la réaction d'aldolisation a permis de synthétiser de nouveaux esters heptulosoniques fonctionnalisés, analogues du DAH 7-P. Enfin l'étude de la réaction d'ouverture du système bicyclique a conduit à la synthèse d'analogue de 2-désoxy-DAH (chapitre III).

Ces travaux ouvrent des nouvelles voies d'obtention et de fonctionnalisation de la famille des acides heptulosoniques.

Mots clés : Acides ulosoniques, aldolisation, fluoration, composé bicyclique, fonctionalisation.

Sommaire

ABREVIATION	1
INTRODUCTION GENERALE	3
 CHAPITRE I : MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE	
Introduction.....	5
A- Intérêts biologiques des acides ulosoniques les plus abondants	6
I- Les acides sialiques.....	6
➤ Biosynthèse du KDN et du Neu5Ac.....	7
II- KDO.....	8
II-1- Rôle biologique et localisation cellulaire.....	8
II-2- Biosynthèse du KDO.....	11
II-3- Inhibition de la voie de biosynthèse du KDO : vers l'élaboration de nouveaux antibiotiques.....	12
III- DAH 7-P.....	13
III-1- Rôle biologique.....	13
III-2- Biosynthèse du DAH 7-P.....	13
 B- Méthodologie de synthèse chimique des acides 3-désoxy-2-ulosoniques	15
I- Stratégies de synthèse.....	15
I-1- La stratégie [3 + X].....	16
I-2- La stratégie [2 + X].....	17
II- Synthèse chimique des acides 3-désoxy- 2-ulosoniques.....	18
II-1- Selon la stratégie [3+X].....	18
II-1-1- KDN et Neu5Ac.....	18
a- Synthèse du (+)-KDN et du (+)-Neu5Ac par Chan et coll.....	18
b- Synthèse diastéréosélective du (+)-KDN par Fessner et coll.....	19
c- Synthèse de 4- <i>épi</i> -KDN par propargylation et oxydation.....	20
II-1-2- KDO.....	21
a- Synthèse du KDO sous forme du sel d'ammonium.....	21
II-1-3- DAH.....	23

a- Oléfination de Wittig par un précurseur thiazolé.....	23
b- Formation d'ester de Barton.....	24
II-2- Selon la stratégie [2+X].....	26
II-2-1- KDN et Neu5Ac.....	26
a- Synthèse de L-Neu5Ac par la réaction de Petasis.....	26
II-2-2- KDO.....	27
a- Condensation de D-mannosaldéhyde avec le diazoacétate éthylique.....	27
b- Nouvelle synthèse du KDO par Grison et coll.....	29
II-2-3- DAH.....	30
a- Synthèse du 2-désoxy- α -DAH.....	30
b- Par la réaction d'hétéro Diels-Alder.....	31
II-3- Selon la stratégie [1+X].....	33
II-3-1- KDO.....	33
a- Addition du 1-éthoxyvinylolithium à la pyranolactone.....	33
b- Synthèse de l'acide 3-désoxy-D- <i>manno</i> -oct-2-ulosonique.....	
(KDO) et de son analogue 2-désoxy-KDO.....	34
c- Synthèse du 1' α -disaccharides-KDO via un cétène dithioacétal.....	36
II-3-2- DAH.....	37
a- Formation d'un cétène dithioacétal.....	37
C- Stratégie de synthèse et résultats antérieurs au laboratoire.....	38
I- Optimisation d'une synthèse totale du DAH.....	38
II- La condensation de type [4+3] atomes de carbone entre l' α,β -époxyaldéhyde de géométrie <i>trans</i> et l'énoxysilane du pyruvate d'éthyle.....	40
III- La condensation de type [5+3] atomes de carbone entre l' α,β -époxyaldéhyde de géométrie <i>cis</i> et l'énoxysilane du pyruvate d'éthyle.....	42
III- La condensation de type [4+3] atomes de carbone entre l' α,β -époxyaldéhyde de géométrie <i>cis</i> et l'énoxysilane du pyruvate d'éthyle.....	44
IV- Objectifs.....	44

**CHAPITRE II : REACTION D'ALDOLISATION : VERS DES NOUVEAUX
RESULTATS**

A- Rappel des études antérieures au laboratoire.....	47
I- Préparation d'énoxysilane 1	47
II- Préparation d' α,β -époxyaldéhyde 4	48
II-1- Monoprotection du <i>cis</i> -butène-1,4-diol.....	48
II-2- Epoxydation d'alcool allylique 2	49
II-3- Oxydation d' α,β -époxyalcool <i>cis</i> 3	50
III- Réaction d'aldolisation sur l' α,β -époxyaldéhyde.....	51
B- Résultats et discussion.....	54
I- Oxydation puis réduction.....	54
I-1- Oxydation du mélange des deux distéréoisomères 5 et 6	54
I-1-1- Oxydation de Döering.....	55
I-1-2- Oxydation par le réactif de Dess-Martin.....	55
I-2- Réduction de la cétone 7	56
II- Modification des conditions de la réaction d'aldolisation.....	59
II-1- Modification des conditions réactionnelles.....	59
II-2- Modification des conditions de traitement de la réaction d'aldolisation.....	60
II-3- Acétylation du mélange des composés 5 et fluoré 9	64
III- Réaction de méthanolyse du composé fluoré 9	65
III-1- Méthanolyse du brut réactionnel de la réaction d'aldolisation.....	66
III-2- Acétylation du composé méthoxylé majoritaire 12a	67
III-3- Méthanolyse du mélange des deux composés 5 et 9	67
IV- Formation des acétonides du composé fluoré 9 et méthoxylé 12a	70
V- Etudes spectroscopiques de quelques composés furanosiques.....	71
V-1- Composé fluoré 11	71
V-1-1- Analyse du spectre RMN ^1H	71
V-1-2- Analyse du spectre RMN ^{13}C	74
V-1-3- Analyse du spectre RMN ^{19}F	76
V-2- Composé méthoxylé 13	77
VI-2-1- Analyse du spectre RMN ^1H	77

VI-2-2- Analyse du spectre RMN ^{13}C	79
VI-3- Acétonide 15	81
VI-3-1- Analyse du spectre RMN ^1H	81
VI-3-2- Analyse du spectre RMN ^{13}C	83
VII- Proposition de mécanisme de formation du composé furanosique fluoré 9	86

**CHAPITRE III : FONCTIONNALISATION DU COMPOSE
BICYCLIQUE 5 ET APPROCHE D'OUVERTURE DU BICYCLE**

I- Potentialisation des bicycles obtenus.....	89
I-1- Rappel bibliographique.....	89
a- Synthèse de <i>N</i> -benzyl manno-isoquinuclidine et de manno- isoquinuclidine.....	89
b- Synthèse de 1,4-anhydro-2,3,6-tri- <i>O</i> - <i>t</i> ert-butylidiméthylsilyl-1-méthyl- α -D-galactopyranose.....	90
c- Synthèse de 2,7-dioxabicyclo [2.2.1] heptane : inhibiteur de β - glycosidase.....	91
I-2- Fonctionnalisation de la position C_4 du composé bicyclique 5	92
II- Résultats et discussions.....	93
II-1- Amination de la position C_4	93
II-1-1- Amination réductrice sur la cétone 7	93
a- Activation de la position C_4 du composé 5	94
i- Iodation et essais de substitution du bicyclic 5	94
ii- Activation de l'hydroxyle en position C_4	95
b- Azidation.....	99
c- Obtention du composé aminé 25	99
II-2- Fluoration de la position C_4 du bicyclic 5	100
II-2-1- A partir du composé bicyclique 5	101
II-2-2- A partir du composé triflé 19	102
II-3- Etude spectroscopique.....	107
II-3-1- Analyse du spectre RMN ^1H du composé 16	108
II-3-1- Analyse du spectre RMN ^{13}C du composé 16	111
III- Phosphorylation de l'alcool primaire.....	113

III-1- Phosphorylation des composés 24 , 27 et 30	113
III-2- Réduction de groupement azido du composé 28	114
IV- Ouverture du composé bicyclique 5	115
IV-1- Ouverture réductrice du bicyclic 5	116
IV-2-Mécanisme proposé pour l'ouverture réductrice du bicyclic 5 par $TiCl_4$	119
IV-3-Etude spectroscopique des composés 33 et 34a	121
IV-3-1- composés 33	121
IV-3-2- composés 34a	123
CONCLUSION GENERALE	127
PARTIE EXPERIMENTALE	131