



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* $\alpha,\beta$ -époxyaldéhyde avec le (2-triméthylsilyloxy)-acrylate d'éthyle. Nouvelles synthèses et fonctionnalisation d'analogues de l'acide heptulosonique**

### JURY

<b>Mohammed EL ASRI</b>	Professeur à la faculté des sciences et techniques, Fès	<i>Président</i>
<b>Claude GRISON</b>	Professeur à l'université Montpellier II	<i>Rapportrice</i>
<b>EL Mestafa EL HADRAMI</b>	Professeur à la faculté des sciences et techniques, Fès	<i>Rapporteur</i>
<b>Bernard GARRIGUES</b>	Chercheur CNRS CR1, Toulouse	<i>Examineur</i>
<b>Rémi CHAUVIN</b>	Professeur à l'université Paul Sabatier, Toulouse	<i>Examineur</i>
<b>Youssef KANDRI RODI</b>	Professeur à la faculté des sciences et techniques, Fès	<i>Examineur</i>
<b>Michel BALTAS</b>	Directeur de Recherche au C.N.R.S, Toulouse	<i>Directeur de thèse</i>
<b>Fouad CHAHDI OUAZZANI</b>	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*- $\alpha,\beta$ -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 C<sub>4</sub> 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

<b>ABREVIATION</b> .....	1
<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	3
 <b>CHAPITRE I : MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
Introduction.....	5
<b>A- Intérêts biologiques des acides ulosoniques les plus abondants</b> .....	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>B- Méthodologie de synthèse chimique des acides 3-désoxy-2-ulosoniques</b> .....	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-épi-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- $\alpha$ -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' $\alpha$ -disaccharides-KDO via un cétène dithioacétal.....	36
II-3-2- DAH.....	37
a- Formation d'un cétène dithioacétal.....	37
 <b>C- Stratégie de synthèse et résultats antérieurs au laboratoire.....</b>	<b>38</b>
I- Optimisation d'une synthèse totale du DAH.....	38
II- La condensation de type [4+3] atomes de carbone entre l' $\alpha,\beta$ -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' $\alpha,\beta$ -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' $\alpha,\beta$ -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**

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

VI-2-2- Analyse du spectre RMN $^{13}\text{C}$ .....	79
VI-3- Acétonide <b>15</b> .....	81
VI-3-1- Analyse du spectre RMN $^1\text{H}$ .....	81
VI-3-2- Analyse du spectre RMN $^{13}\text{C}$ .....	83
VII- Proposition de mécanisme de formation du composé furanosique fluoré <b>9</b> .....	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- $\alpha$ -D-galactopyranose.....	90
c- Synthèse de 2,7-dioxabicyclo [2.2.1] heptane : inhibiteur de $\beta$ - glycosidase.....	91
I-2- Fonctionnalisation de la position $\text{C}_4$ du composé bicyclique <b>5</b> .....	92
II- Résultats et discussions.....	93
II-1- Amination de la position $\text{C}_4$ .....	93
II-1-1- Amination réductrice sur la cétone <b>7</b> .....	93
a- Activation de la position $\text{C}_4$ du composé <b>5</b> .....	94
i- Iodation et essais de substitution du bicyclic <b>5</b> .....	94
ii- Activation de l'hydroxyle en position $\text{C}_4$ .....	95
b- Azidation.....	99
c- Obtention du composé aminé <b>25</b> .....	99
II-2- Fluoration de la position $\text{C}_4$ du bicyclic <b>5</b> .....	100
II-2-1- A partir du composé bicyclique <b>5</b> .....	101
II-2-2- A partir du composé triflé <b>19</b> .....	102
II-3- Etude spectroscopique.....	107
II-3-1- Analyse du spectre RMN $^1\text{H}$ du composé <b>16</b> .....	108
II-3-1- Analyse du spectre RMN $^{13}\text{C}$ du composé <b>16</b> .....	111
III- Phosphorylation de l'alcool primaire.....	113

III-1- Phosphorylation des composés <b>24</b> , <b>27</b> et <b>30</b> .....	113
III-2- Réduction de groupement azido du composé <b>28</b> .....	114
IV- Ouverture du composé bicyclique <b>5</b> .....	115
IV-1- Ouverture réductrice du bicyclic <b>5</b> .....	116
IV-2-Mécanisme proposé pour l'ouverture réductrice du bicyclic <b>5</b> par $\text{TiCl}_4$ .....	119
IV-3-Etude spectroscopique des composés <b>33</b> et <b>34a</b> .....	121
IV-3-1- composés <b>33</b> .....	121
IV-3-2- composés <b>34a</b> .....	123
<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	127
<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b> .....	131