

République Algérienne Démocratique et
Populaire
Ministère de L'enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE DES FRERES
MENTOURI-CONSTANTINE
Faculté des Sciences Exactes
DEPARTEMENT DE CHIMIE
Spécialité : Chimie organique

République Française
Académie de Montpellier



UNIVERSITE MONTPELLIER



ECOLE NATIONALE SUPERIEURE
DE CHIMIE MONTPELLIER
Spécialité Doctorale : Sciences Chimiques
Balard

N° d'ordre :
Série :

Thèse en cotutelle pour l'obtention du titre de :
Docteur en 3ème cycle (LMD) de l'Université des Frères Mentouri-Constantine /
Docteur de l'Université de Montpellier

**Synthèse de nouveaux phosphosucres et pseudo-disaccharides
à activité anticancéreuse**

Présentée par :

Rachida BABOURI

Devant le jury composé de :

Dr. TEBBANI Dahmane	U. frères Mentouri-Constantine	Président
Pr. KABOUCHE Zahia	U. frères Mentouri-Constantine	Directrice de Thèse
Pr. PIRAT Jean-Luc	E.N.S.C.M (Montpellier)	Directeur de Thèse
Pr. BELKHIRI Abdelmalik	U. Constantine 3	Examineur
Pr. BLACHE Yves	Université de Toulon	Examineur
Pr. VIRIEUX David	E.N.S.C.M (Montpellier)	Examineur

Soutenue le 02/05/2016

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Programme Averroès-ERASMUS MUNDUS pour l'opportunité qui m'a été offerte d'un support financier durant les vingt mois de ma thèse dans l'équipe française.

Mes profonds remerciements vont à mon directeur de thèse, le Professeur Jean-Luc Pirat, pour m'avoir accueillie dans son laboratoire à l'ENSCM (Montpellier), pour son savoir, sa gentillesse, son aide illimitée, sa patience et son soutien. Merci pour tout.

Je tiens à remercier également et sincèrement, la Professeure Zahia Kabouche, ma directrice de thèse en Algérie, pour m'avoir accueillie au sein du Laboratoire d'Obtention de Substances Thérapeutiques, pour son aide, ses conseils avisés, sa gentillesse au quotidien et ses encouragements.

J'exprime toute ma gratitude aux professeurs Abdelmalik Belkhiri, de l'Université de Constantine 3, Yves Blache, de l'Université de Toulon, et au Docteur Dahmane Tebbani, de l'Université des frères Mentouri-constantine, qui m'ont fait l'honneur d'accepter de juger ce travail de thèse.

Je tiens à remercier sincèrement, le Professeur David Virieux et le Docteur Jean-Noël Volle pour leur aide immense, pour leur grande disponibilité lors des discussions scientifiques. Leur patience à répondre toujours à mes nombreuses questions. Merci David, j'ai beaucoup appris avec vous, plus particulièrement la RMN. Merci Jean-Noël, pour m'avoir formée à manipuler proprement et sûrement.

Merci du fond du cœur à mon père et à toute ma famille, pour leur confiance et leur inconditionnel soutien. Merci pour m'avoir transmis des valeurs de courage et de persévérance.

Finalement, j'adresse mes sincères remerciements à tous les membres du laboratoire, en France, « Architectures Moléculaires et Matériaux Nanostructurés » (AM2N), et en Algérie, « Laboratoire d'Obtention de Substances Thérapeutiques » (LOST) ainsi qu'à toutes les personnes qui m'ont aidées, que ce soit de près ou de loin.

*À la mémoire de ma mère,
que Dieu lui accorde son pardon et sa grande miséricorde*

*Savoir n'est pas suffisant,
Il faut appliquer
Vouloir n'est pas suffisant,
Il faut accomplir
« Bruce Lee »*

SOMMAIRE

Abréviations et symboles	9
Liste des figures	13
Liste des schémas	16
Liste des tableaux	20
Introduction	22
Chapitre 1 : Généralités sur les phosphinates	31
1. Introduction	32
2. Les acides phosphiniques et leurs dérivés comme groupes bioisostériques	33
2.1 Les phosphinates : Bioisostères des phosphates	33
2.2 Les phosphinates : Bioisostères des acides carboxyliques et leurs dérivés	34
2.3 Les phosphinates : Bioisostères d'autres groupes fonctionnels	36
3. Synthèse et activité pharmacologique des acides phosphiniques et leurs dérivés	37
3.1 Les phosphinates comme agents anticancéreux	37
3.1.1 Inhibiteurs de folylpoly- γ -glutamyl synthétase	37
3.1.2 Inhibiteurs de la poly-glutamylolation de la tubuline	41
3.1.3 Inhibiteurs de l'aspartate transcarbamoylase	45
3.1.4 Phosphinates, analogues d'alkyl-lysophospholipides	49
3.1.5 Agent antiprolifératif	51
3.2 Phosphinates comme agents antiviraux	53
3.2.1 Les inhibiteurs de la transcriptase inverse du virus VIH	53
3.2.2 Les inhibiteurs de NS3/4A de l'hépatite C	57
3.3 Autres activités	62
3.3.1 Phosphinates comme agents antibactériens	62
3.3.2 Phosphinates comme agents antidépresseurs I	62
4. Conclusion	63
Chapitre 2 : Synthèse diastéréosélective et modification structurale	64
1. Synthèse des phosphines	65
• Mécanisme de la réaction pour la formation des phosphines 3a-d	66
2. Synthèse diastéréosélective	67

2.1 Bilan bibliographique sur l'hydrophosponylation et l'hydrophosphinylation asymétrique d'aldéhydes	67
2.1.1 Les catalyseurs organiques	67
2.1.2 Les catalyseurs métalliques	69
a. Catalyseurs à base de titane	70
b. Catalyseurs à base de lanthane	71
c. Catalyseurs à base d'aluminium	73
2.2 Essais de synthèse diastéréosélective	77
3 Modification structurale	79
3.1 Synthèse de dihydroxy 2,3- et 2,6-oxaphosphinanes	79
3.1.1 Bref aperçu bibliographique sur la débenzylation régiosélective en glycochimie	81
a. Réactivité des groupements hydroxyles	81
b. Méthodes de débenzylation régiosélective	83
3.1.2 Synthèse de dihydroxy-2,6-oxaphosphinanes <i>via</i> une débenzylation régiosélective	90
a. Débenzylation de la phostine 3a	90
b. Débenzylation de la phostine 3b	92
3.1.3 Synthèse de dihydroxy-2,3-oxaphosphinanes <i>via</i> une débenzylation régiosélective	93
a. Débenzylation de la phostine 3a	93
b. Débenzylation de la phostine 3b	94
3.2 Synthèse de phostines en série L	94
3.3 Synthèse des thiophostines	96
4 Conclusion	97
Chapitre 3 : Synthèse des phostines halogénées	99
I. Les phosphinosucres halogénés	100
1. Introduction	100
2. Synthèse des phostines halogénées	104
2.1 Stratégie synthétique	104
2.2 Synthèse des dérivés halogénés non fluorés	105
2.2.1 Introduction du groupement tosylate	105
2.2.2 Introduction du groupement triflate	106

a) Réaction à partir du mélange 3a/3b (60/40)	106
b) Réaction à partir de l'alcool 3b	107
c) Réaction à partir de l'alcool 3a	108
2.2.3 Obtention des dérivés iodés	109
2.2.4 Obtention des dérivés bromés	110
2.2.5 Obtention des dérivés chlorés	111
2.3 Synthèse des dérivés fluorés	111
2.3.1 Essais de fluoration à partir du triflate 3.4b	111
2.3.2 Fluoration à partir du dérivé iodé	113
2.3.3 Essais de fluoration à partir du triflate 3.4a	114
• Mécanisme de la réaction	116
2.3.4 Fluoration à partir de l'alcool	117
2.3.5 Fluoration à partir de dérivé α -déhydroxylé	117
2.3.6 Fluoration à partir des xanthates	119
3. Caractérisation des produits synthétisés	119
4. Activité anticancéreuse des produits synthétisés	125
II. Réactivité de la phostine 2,3-insaturée 12	130
1. Introduction	130
2. Réactivité de la phostine éther énolique 3.12	131
2.1 Réaction d'hydrolyse	131
2.2 Synthèse du β -énaminophosphate	133
2.2.1 À partir du phosphinosucre insaturé 3.12	133
2.2.2 À partir du phosphinosucre β -cétonique 3.18	134
III. Conclusion	137
Chapitre 4 : Synthèse de pseudo-disaccharides	139
1. Importance des dérivés glycoconjugués	140
2. Méthodes de glycosylation	146
2.1. Méthode de Koenigs-Knorr	146
2.2. Méthode au trichloacétimide	147
2.3. Méthode au thioglycoside	147
2.4. Autres méthodes de glycosylation	148
3. Synthèse des pseudo-disaccharides par glycoconjugaison des phostines	148
3.1 Obtention des sucres donneurs	149

3.1.1	Préparation du sucre donneur 4.2	149
3.1.2	Préparation du sucre donneur 4.4	149
3.1.3	Préparation du sucre donneur 4.6	150
3.1.4	Préparation du sucre donneur 4.8	150
3.2	Couplage des phostines (accepteurs de glycosyle) avec les sucres donneurs	151
3.2.1	Couplage catalysé par le trifluorure de bore	151
3.2.2	Couplage catalysé par le palladium	155
a.	Réaction entre les phostines et le sucre donneur 4.4	155
b.	Réaction entre les phostines et le sucre donneur 4.2	156
c.	Réaction entre les phostines et le sucre donneur 4.6	156
d.	Réaction entre les phostines et le sucre donneur 4.8	157
3.3	Déprotection des pseudo-disaccharides	159
3.3.1	Déprotection de pseudo-disaccharides 4.13a	159
3.3.2	Déprotection de pseudo-disaccharides 4.9	160
a.	Déprotection des groupements benzyle	160
b.	Déprotection des groupements isopropylidènes	160
3.3.3	Déprotection de pseudo-disaccharide 4.18	161
4.	Caractérisations des pseudo-disaccharides synthétisés	161
5.	Conclusion	163
	Conclusion générale	165
	Chapitre 5 : Partie expérimentale	170
	Bibliographie	242
	Annexe	249

ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES

Ac	Acétyle
AIBN	Azobisisobutyronitrile
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Aq.	Aqueux
Ar	Aryle
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADP	Adénosine-diphosphate
ALB	Al-Li-bis(binaphthoxide)
ARN	Acide ribonucléique
ARNt	Acide ribonucléique de transfert
ATCase	Aspartate transcarbamylase
atm	Atmosphère
ATP	Adénosine-triphosphate
AZT	Zidovudine
B ⁻	Base
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butyloxy-carbonyle
BOM	Benzyloxyméthyle
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
BSA	N,O-bis-(triméthylsilyl)acétamide
BSP	Benzènesulfinyl-pipéridine
Btz	Benzotriazole
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
cat.	Catalyseur
Cbz	Carboxybenzyle
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DAST	Trifluorure de diéthylaminosulfure
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-ène
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide

DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DIAD	Azodicarboxylate d'iso-propyle
DIB	Diacétoxyiodobenzène
DIBAL	Diisobutylaluminium
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DLP	Peroxyde de dilauroyle
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMS	Diméthylsulfure
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DTBAD	Azodicarboxylate de <i>tert</i> -butyle
E	Electrophile
<i>ee</i>	Excès énantiomérique
ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine
éq	Equivalent
Et	Ethyle
FDA	Food and drug administration
¹⁸ F-FDG	¹⁸ F-fluorodésoxyglucose
FPGS	Folylpolyglutamate synthétase
Glc	Glucopyranosyle
GP	Groupement protecteur
h	Heure
HAUT	1-[Bis(diméthylamino)méthylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexafluorophosphate
HMDS	Hexaméthylidisilazane
HOBt	1-Hydroxybenzotriazole
HPLC	Chromatographie liquide à haute pression
HRMS	Spectrométrie de masse à haute résolution
HSAB	Hard and Soft Acids and Bases
INNTI	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
INTI	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase
IP	Inhibiteur de protéase inverse
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyle

IR	Infrarouge
Ki	Constante d'inhibition
LC-MS	Chromatographie liquide – Spectrométrie de masse
LLB	La-Li3-tris(binaphthoxide)
m-CPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperoxybenzoïque Me Méthyle
min	Minute
MTT	Bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tétrazolium
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyle
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzènesulfonimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NKT	Natural Killer T
NMM	<i>N</i> -Méthylmorpholine
Nu	Nucléophile
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program
PALA	<i>N</i> -phosphonacétyl- <i>L</i> -aspartate
Ph	Phényle
ppm	Partie par million
py	Pyridine
ppy	4-pyrrolidinopyridine
Rdt	Rendement
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SGLT2	Sodium/glucose cotransporteur 2
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SN	Substitution nucléophile
Tamb	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TCT	2,4,6-trichloro[1,3,5]triazine
TEBAC	Chlorure de triéthylbenzylammonium
TEP	Tomographie par émission de positons
Tf	Trifluorométhanesulfonyle

TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TI	Transcriptase inverse
TIBAL	Triisobutylaluminium
TM	Tamis moléculaire
TMG	Tétraméthylguanidine
TMS	Triméthylsilyle
Ts	Tosyle
TTL	Tubulin tyrosine ligase
TTL	Tubulin tyrosine ligase like
VHC	Virus de l'hépatite C
VHB	Virus de l'hépatite B
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Liste des figures

Introduction :

<i>Figure 1</i> : Les formes anomériques du glucose	22
<i>Figure 2</i> : Sucre, O- et C-aryl glycoside	23
<i>Figure 3</i> : Exemples de C-aryl glycosides biologiquement actifs	24
<i>Figure 4</i> : Phosphinosucres ou « Phostines »	25

Chapitre 1 :

<i>Figure 1.1</i> : Les phosphates et leurs formes réduites, les phosphinates et les phosphonates	32
<i>Figure 1.2</i> : Les pKa de l'acide phosphorique et quelques acides phosphiniques	34
<i>Figure 1.3</i> : Analogie entre une fonction phosphonamide et l'état de transition tétraédrique d'une hydrolyse de peptides catalysée par les protéases	35
<i>Figure 1.4</i> : Hydrolyse de l'angiotensine I en angiotensine II, catalysée par l'ECA et inhibition de ce processus par le Fosinopril	36
<i>Figure 1.5</i> : L'analogue phosphoré « oxyde de phosphine » de hexaconazole	36
<i>Figure 1.6</i> : Analogie entre la fonction lactol et la fonction phosphinolactone	37
<i>Figure 1.7</i> : Mécanisme de la polyglutamylolation catalysée par la FPGS et de son inhibition	39
<i>Figure 1.8</i> : Modification structurale des analogues phosphinates	39
<i>Figure 1.9</i> : Les étapes de la polyglutamylolation catalysées par les TTLL	42
<i>Figure 1.10</i> : Les structures des inhibiteurs supposés des TTLL	43
<i>Figure 1.11</i> : Légation catalysée par l'ATCase et les inhibiteurs ciblés	46
<i>Figure 1.12</i> : Structure de lysolecithin, quelques alkyl- lysophospholipides et ses analogues phosphinates	49
<i>Figure 1.13</i> : Oxydes de phosphines synthétisés et testés comme agents antiprolifératifs	52
<i>Figure 1.14</i> : Analogues thiophosphonates dérivés de l'Adéfovir et Ténofovir à activité antirétrovirale	55
<i>Figure 1.15</i> : Diagramme schématique du génome du VHC	57
<i>Figure 1.16</i> : Structure chimique du MK-7009 et de ses analogues phosphinates et phosphonates 105	58
<i>Figure 1.17</i> : Structures et valeurs de K_i de différents analogues du MK-7009 synthétisés	59
<i>Figure 1.18</i> : Structure de Bupropion, son métabolite et ses analogues 1,4,2-oxazaphosphinanes	63

Chapitre 2 :

<i>Figure 2.1</i> : État de transition schématique proposé par Herrera	69
--	----

Figure 2.2 : État de transition proposé dans l'hydrophosphonylation d'aldéhydes par le <i>R</i> -LLB	73
Figure 2.3 : Incubation de la phostine 3a avec les cytochromes P450 et formation d'un métabolite correspondant à une phostine débenzylée	80
Figure 2.4 : État de transition proposé pour l'acétylation régiosélective en position 4 en présence du catalyseur 2.16	82
Figure 2.5 : Structure cristallographique de la phostine 2.53	91
Figure 2.6 : Structure cristallographique de la phostine 2.54	92
Figure 2.7 : Structure cristallographique du diol 2.58	93
Figure 2.8 : Exemple de médicament à base de sucre lévogyre	95

Chapitre 3 :

Figure 3.1 : Exemple de produits halogénés utilisés en chimie médicinale	101
Figure 3.2 : Exemple de produit fluoré (¹⁸ F-FDG) utilisé en radioscopie	102
Figure 3.3 : Spectre RMN du ³¹ P du milieu réactionnel avant « a » et après l'hydrolyse « b » à partir de l'entrée 5	115
Figure 3.4 : Structure cristallographique de phostine bromée 3.8 à configuration glucose-like	121
Figure 3.5 : Structure cristallographique de l'alcène 3.12	125
Figure 3.6 : Valeurs des IC ₅₀ des phostines synthétisées 3.5 à 3.12 sur les lignées cellulaires MDAMB435 et B16F10	126
Figure 3.7 : Valeurs des IC ₅₀ des phostines 3.5 à 3.12 envers les lignées cellulaires MDAMB23 HuH7 et DU145	127
Figure 3.8 : Valeurs d'IC ₅₀ des phostines 3.5 à 3.12 sur la lignée cellulaire Caco-2	127
Figure 3.9 : Principe de la migration cellulaire en chambre de Boyden	128
Figure 3.10 : Valeurs de Ki pour la migration et l'invasion des cellules « MDAMB435 » et « B16F10 »	129
Figure 3.11 : Structures chimiques des éthers d'énol et des énamines	130
Figure 3.12 : Constante de couplage <i>J</i> _{H-H} et <i>J</i> _{H-P} avec les déplacements chimiques des carbones C ₁ et C ₂ du β-cétophosphinate 3.18	132
Figure 3.13 : Structure cristallographique du β-cétophosphinate 3.18	133

Chapitre 4 :

Figure 4.1 : Rôle des glycoconjugués cellulaires périphériques	141
Figure 4.2 : Exemples de médicaments à base de glucide	143
Figure 4.3 : Glufosamide, glycoconjugué à activité anticancéreuse	145
Figure 4.4 : Structures envisagées	145
Figure 4.5 : Structures des sucres donneurs utilisées	149

Figure 4.6 : Spectres ^1H -RMN des pseudo-disaccharides 4.9 et 4.10	152
Figure 4.7 : Spectres ^{13}C -RMN des pseudo-disaccharides 4.9 et 4.10	152
Figure 4.8 : Structure cristallographique de pseudo-disaccharide 4.18 β (1 \rightarrow 2)	163

Liste des schémas

Introduction :

<i>Schéma 1</i> : Schéma général de synthèse des phostines 3a-d	26
<i>Schéma 2</i> : Synthèse directe des amino oxaphosphinanes 5a et 6a	27
<i>Schéma 3</i> : Modification structural à partir des phostines 3a-b	27
<i>Schéma 4</i> : Synthèse de phosphinosucres 13 et 14	28
<i>Schéma 5</i> : Synthèse d'analogues du <i>D</i> -glycéro- <i>D</i> -talo-heptopyranose et diversification structurale	29

Chapitre 1 :

<i>Schéma 1.1</i> : Synthèse des analogues phosphinates 7a , 7b	40
<i>Schéma 1.2</i> : Synthèse des inhibiteurs 22 et 24	44
<i>Schéma 1.3</i> : Synthèse de l'inhibiteur 23	44
<i>Schéma 1.4</i> : Synthèse de l'analogue phosphinique 35 du PALA	47
<i>Schéma 1.5</i> : Synthèse des analogues phosphiniques 36 et 37 du PALA	47
<i>Schéma 1.6</i> : Synthèse de l'analogue phosphinique 38 du PALA	48
<i>Schéma 1.7</i> : Synthèse des analogues phosphiniques 39 , 40 et 41 du PALA	48
<i>Schéma 1.8</i> : Synthèse d'analogues phosphinates 61a-d de la miltéfosine	50
<i>Schéma 1.9</i> : Synthèse d'analogues phosphinates la périfosine 62 et de l'édelfosine 63	51
<i>Schéma 1.10</i> : Synthèse de quelques dérivés phosphinates du type oxydes de 1,2 et 1,4-dihydrophosphinine et oxydes de 1,2,3,6-tétrahydrophosphinine	52
<i>Schéma 1.11</i> : Synthèse d'analogues boranophosphonates dérivés de l'AZT et du d4T	54
<i>Schéma 1.12</i> : Synthèse de quelques phospho-indoles comme INNTI	56
<i>Schéma 1.13</i> : Synthèse de l'analogue phosphinate 105b du MK-7009	59
<i>Schéma 1.14</i> : Préparation des précurseurs α -aminophosphinates 114 et 115	60
<i>Schéma 1.15</i> : Préparation des analogues phosphinates acycliques 117	60
<i>Schéma 1.16</i> : Préparation des analogues phosphinates macrocycliques 123 et 124	61

Chapitre 2 :

<i>Schéma 2.1</i> : Synthèse des phostines <i>via</i> le <i>D</i> -arabinofuranose <i>O</i> -benzylé	65
<i>Schéma 2.2</i> : Mécanisme réactionnel pour la formation des phosphinosucres 3a-d	66
<i>Schéma 2.3</i> : Hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhydes catalysée par la quinine 2.1	68
<i>Schéma 2.4</i> : Hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhydes catalysée par le sel de phosphonium 2.2	68

<i>Schéma 2.5</i> : Hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhydes catalysée par le squaramide 2.3	69
<i>Schéma 2.6</i> : Hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhydes par le catalyseur de titane 2.4	70
<i>Schéma 2.7</i> : Hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhydes par le catalyseur 2.5	70
<i>Schéma 2.8</i> : Hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhydes par le catalyseur de titane 2.6 et l'état de transition proposé par You	71
<i>Schéma 2.9</i> : Utilisation du <i>R</i> -LLB dans l'hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhydes	72
<i>Schéma 2.10</i> : Effet de l'addition lente de l'aldéhyde dans l'hydrophosphonylation catalysée par le <i>R</i> -LLB	72
<i>Schéma 2.11</i> : L'hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhydes catalysée par le <i>R</i> -ALB	73
<i>Schéma 2.12</i> : Utilisation du LLB dans l'hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhydes	74
<i>Schéma 2.13</i> : Utilisation des complexes d'aluminium avec ligands Salen, Salan et Salalen dans l'hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhyde	75
<i>Schéma 2.14</i> : Hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhyde par des complexes d'aluminium développée par Feng	76
<i>Schéma 2.15</i> : Hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhydes selon les conditions de Yamamoto	76
<i>Schéma 2.16</i> : Exemple de protection régiosélective d'un glucopyranose	82
<i>Schéma 2.17</i> : Ordre d'acétolyse de 2,3,4,6-tétra- α -D-glucopyranoside en présence d'acide sulfurique	83
<i>Schéma 2.18</i> : Débenzylation régiosélective par acétolyse selon les conditions d'Engibeaud et Uille	84
<i>Schéma 2.19</i> : Débenzylation régiosélective de glycopyranoside catalysée par le chlorure de zinc	84
<i>Schéma 2.20</i> : Débenzylation régiosélective de 2-formyl glycols catalysée par le chlorure de zinc, avec le mécanisme de déprotection	85
<i>Schéma 2.21</i> : Débenzylation régiosélective par acétolyse selon Brar et Vankar	86
<i>Schéma 2.22</i> : Débenzylation régiosélective par hydrogénolyse	86
<i>Schéma 2.23</i> : Débenzylation régiosélective selon la méthode de Yin	87
<i>Schéma 2.24</i> : Débenzylation régiosélective par le NIS ou le DIB/I ₂	88
<i>Schéma 2.25</i> : Débenzylation régiosélective utilisant le TIBAL	88
<i>Schéma 2.26</i> : Utilisation du DIBAL-H dans la double débenzylation sélective des cyclodextrines	89
<i>Schéma 2.27</i> : Débenzylation régiosélective par transfert 1,7 d'hydrogène	89
<i>Schéma 2.28</i> : Mécanisme réactionnel proposé pour la débenzylation régiosélective selon Attouche	90
<i>Schéma 2.29</i> : Méthode synthétique pour la préparation de 2,6-dihydroxy-1,2--oxaphosphinanes	90
<i>Schéma 2.30</i> : Acétylation de la phostine 3a	91
<i>Schéma 2.31</i> : Désacétylation de la phostine 2.53	92
<i>Schéma 2.32</i> : Synthèse du dihydroxy-2,6-oxaphosphinane 2.56 à partir de la phostine 3b	92
<i>Schéma 2.33</i> : Synthèse du diol 2.58 par débenzylation radicalaire	93

<i>Schéma 2.34</i> : Essai de synthèse du diol 2.60 par débenzylation radicalaire	94
<i>Schéma 2.35</i> : Synthèse des phostines <i>via</i> le <i>L</i> -arabinofuranose O-benzylé	95
<i>Schéma 2.36</i> : Synthèse de la thiophostine 2.63	97
<i>Schéma 2.37</i> : Synthèse des thiophostines 2.64 et 2.65 par sulfuration directe	97

Chapitre 3 :

<i>Schéma 3.1</i> : Voies d'halogénéation à partir d'un groupement hydroxyle	103
<i>Schéma 3.2</i> : Réaction d'Appel	103
<i>Schéma 3.3</i> : Séquence rétrosynthétique pour la préparation des dérivés halogénés de 3a et 3b	105
<i>Schéma 3.4</i> : Synthèse du dérivé tosylate à partir du mélange d'alcools 3a/3b	105
<i>Schéma 3.5</i> : Synthèse de l'ester triflique à partir du mélange d'alcools 3a et 3b	106
<i>Schéma 3.6</i> : Synthèse de l'ester triflique à partir de l'alcool 3b	107
<i>Schéma 3.7</i> : Explication possible de l'inversion de stéréosélectivité observée avec la lutidine	108
<i>Schéma 3.8</i> : Synthèse de l'ester triflique à partir de l'alcool 3a	109
<i>Schéma 3.9</i> : Synthèse des dérivés iodés 3.5 et 3.6	109
<i>Schéma 3.10</i> : Synthèse des dérivés bromés 3.7 et 3.8	110
<i>Schéma 3.11</i> : Synthèse des dérivés chlorés 3.9 et 3.10	111
<i>Schéma 3.12</i> : Fluoration de triflate 3.4b	111
<i>Schéma 3.13</i> : Fluoration versus élimination à partir de la phostine iodé 3.5	113
<i>Schéma 3.14</i> : Mécanisme de la réaction d'élimination	113
<i>Schéma 3.15</i> : Fluoration du triflate 3.4a	114
<i>Schéma 3.16</i> : Réaction d'estérification de l'acide phénylphosphinique 3.15	116
<i>Schéma 3.17</i> : Proposition pour la formation du composé 3.15	116
<i>Schéma 3.18</i> : Synthèse de dérivés fluorés 3.11 et 3.13	117
<i>Schéma 3.19</i> : Fluoration à partir du phosphinosucre α -déhydroxylé	117
<i>Schéma 3.20</i> : Synthèse de phostine α -déhydroxylée	118
<i>Schéma 3.21</i> : Essai de fluoration de la phostine α -déhydroxylée	118
<i>Schéma 3.22</i> : Fluoration des xanthates	119
<i>Schéma 3.23</i> : Principe du test MTT	125
<i>Schéma 3.24</i> : Réactivité des éthers d'énol	131
<i>Schéma 3.25</i> : Réaction d'hydrolyse envisagée pour la formation de dérivé β -cétophosphinate 3.18	131
<i>Schéma 3.26</i> : Conditions retenues pour la réaction d'hydrolyse de l'oxaphosphinane 3.12	132
<i>Schéma 3.27</i> : Formation envisagées des énamino-phosphinates 3.19 à partir de l'oxaphosphinane insaturé 3.12	133

<i>Schéma 3.28</i> : Méthode envisagée pour la synthèse des aminophosphinates 3.20 à partir du phosphinosucre β -cétonique 3.18	134
<i>Schéma 3.29</i> : Essai d'amination réductrice du β -cétophosphinate 3.18 avec la benzylamine	136

Chapitre 4 :

<i>Schéma 4.1</i> : Glycosylation selon Kœnigs et Knorr	146
<i>Schéma 4.2</i> : Glycosylation par la méthode trichloroacétimide	147
<i>Schéma 4.3</i> : Méthode au thioglycoside	147
<i>Schéma 4.4</i> : Méthode de synthèse pour la formation des pseudo-disaccharides (1 \rightarrow 2)	148
<i>Schéma 4.5</i> : Préparation du sucre donneur 4.2	149
<i>Schéma 4.6</i> : Préparation du sucre donneur 4.4	150
<i>Schéma 4.7</i> : Préparation du sucre donneur 4.6	150
<i>Schéma 4.8</i> : Préparation du sucre donneur 4.8	151
<i>Schéma 4.9</i> : Couplage entre la phostine 3a et le sucre donneur 4.2 catalysé par le trifluorure de bore	151
<i>Schéma 4.10</i> : Couplage entre le phostine 3b et le sucre donneur 4.2 catalysé par le trifluorure de bore	153
<i>Schéma 4.11</i> : Tentatives de couplages entre les phostines 3a et 3b avec le sucre donneur 4.4 catalysé par le trifluorure de bore	153
<i>Schéma 4.12</i> : Couplage entre la phostine 2.54 et le sucre donneur 4.4 catalysé par le trifluorure de bore	154
<i>Schéma 4.13</i> : Synthèse des pseudo-disaccharides 4.13 (1 \rightarrow 2) et 4.14 (1 \rightarrow 2)	155
<i>Schéma 4.14</i> : Synthèse des pseudo-disaccharides 4.9 (1 \rightarrow 2) et 4.11 (1 \rightarrow 2)	156
<i>Schéma 4.15</i> : Synthèse des pseudo-disaccharides 4.16a α (1 \rightarrow 2), 4.16b β (1 \rightarrow 2) et 4.17a α (1 \rightarrow 2)	157
<i>Schéma 4.16</i> : Synthèse de pseudo-disaccharide 4.18 β (1 \rightarrow 2)	158
<i>Schéma 4.17</i> : Mécanisme pour la formation de pseudo-disaccharide 4.18 β (1 \rightarrow 2)	158
<i>Schéma 4.18</i> : Déprotection à partir du pseudo-disaccharide 4.13a	159
<i>Schéma 4.19</i> : Hydrogénation catalytique du pseudo-disaccharide 4.9 (1 \rightarrow 2)	160
<i>Schéma 4.20</i> : Hydrolyse des groupements isopropylidène du pseudo-disaccharide 4.9 (1 \rightarrow 2)	160
<i>Schéma 4.21</i> : Déacétalysation à partir du pseudo-disaccharide 4.18 β (1 \rightarrow 2)	161

Liste des tableaux

Chapitre 1 :

Tableau 1.1 : L'activité antivirale « *in vitro* » des phospho-indoles contre le VIH(I) et ses mutants 57

Chapitre 2 :

Tableau 2.1 : Utilisation des catalyseurs chiraux dans les essais de synthèse asymétrique
des phosphinosucres 77

Tableau 2.2 : Utilisation des catalyseurs achiraux dans les essais de synthèse asymétrique
des phosphinosucres 78

Tableau 2.3 : Effet de changement de base et son cation associé sur la synthèse asymétrique
des phosphinosucres 79

Tableau 2.4 : Valeurs de pouvoirs rotatoires spécifiques des phostines de la série *D* et de la série *L* 96

Chapitre 3 :

Tableau 3.1 : Effet de la base sur l'introduction du groupement triflate à partir du mélange
d'alcools **3a/3b** 107

Tableau 3.2 : Effet de la base sur l'introduction du groupement triflate à partir de l'alcool **3b** 107

Tableau 3.3 : Effet de la base sur l'introduction du groupement triflate à partir de l'alcool **3a** 109

Tableau 3.4 : Tentatives de fluoration à partir du triflate **3.4b** 112

Tableau 3.5 : Tentatives de fluoration à partir du triflate **3.4a** 114

Tableau 3.6 : Tentatives de fluoration à partir du phosphinosucre α -déhydroxylé **3.17** 118

Tableau 3.7 : Caractéristique RMN des phostines synthétisées 119

Tableau 3.8 : Optimisation des conditions réactionnelles pour la formation du
 β -cétophosphinate **3.18** 132

Tableau 3.9 : Essais de condensation de l'oxaphosphinane **3.12** avec des amines primaires 134

Tableau 3.10 : Synthèse des β -énaminophosphinates par réaction d'addition/élimination
entre l'oxaphosphinane **3.12** et des amines primaires 137

Chapitre 4 :

Tableau 4.1 : Caractéristique RMN des pseudo-disaccharides 162

Introduction

Introduction

Les glucides constituent le groupe des composés le plus abondant trouvés dans la nature,¹ avec de nombreuses propriétés biologiques. Ils sont les constituants essentiels de la charpente cellulaire et du stockage de l'énergie chez les organismes vivants. Ils sont largement présents à la surface cellulaire des mammifères sous forme de glycoconjugués, comme les glycoprotéines, les glycolipides et autres. Ceux-ci jouent un rôle essentiel de reconnaissance dans plusieurs événements biologiques normaux comme les phénomènes d'adhésion cellulaire, la croissance cellulaire ou la fertilisation, mais aussi pathologiques comme le développement des métastases ou l'adhésion de pathogènes à leurs cellules ou tissus hôtes. Ces événements sont dirigés par des interactions entre les glycosides et les protéines possédant le domaine de reconnaissance du motif glycosidique correspondant.^{2,3,4,5}

D'un point de vue chimique, les glucides sont des hydroxyaldéhydes ou des hydroxycétones. Il existe une multitude de sucres différents rendant cette famille de molécules très complexe. Les fonctions et les applications de chacune sont intimement liées à leur structure, la configuration de leurs centres stéréogènes et à leur arrangement spatial. Généralement, les sucres à chaîne ouverte n'existent qu'en solution où ils constituent des formes de transition, en équilibre avec des formes cycliques qui sont les formes habituelles des glucides. Par exemple, le glucose se présente préférentiellement sous forme cyclique suite à une hémiacétalisation entre la fonction alcool secondaire en position 5 et la fonction aldéhyde. La cyclisation introduit un nouveau carbone asymétrique en position 1 dite anomérique. Il y a donc deux diastéréoisomères qui diffèrent uniquement par la configuration de ce carbone. On les désigne par α et β et on les appelle formes anomères (figure 1).

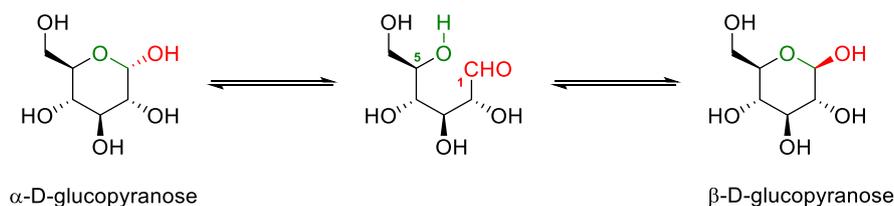


Figure 1 : Les formes anomériques du glucose.

Les glucides sont des molécules hautement polaires, dû à la présence de plusieurs groupements hydroxyles. De ce fait, ils ne peuvent pas passer la barrière entérocyte du petit

¹ G.-J. Boons, K.-J. Hale, In *Postgraduate Chemistry Series*, EDs. Sheffield Academic Press. Sheffield., **2000**.

² H.-J. Gabius, H.-C. Siebert, S. Andre, J. Jiménez-Barbero, H. Rudiger, *Chem. Bio. Chem.*, **2004**, 5, 740-764.

³ R.-A. Dwek, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 683-720.

⁴ A. Varki, *Glycobiology*, **1993**, 3, 97-130.

⁵ N. Sharon, H. Lis, *Science*, **1989**, 246, 227-234.

intestin, prérequis pour la prise orale d'un médicament,⁶ et lorsqu'ils sont injectés de façon intraveineuse ou sous-cutanée, ils sont excrétés rapidement par les reins *via* des processus d'ultrafiltration.⁷ Donc, le faible temps de demi-vie dans le sérum humain en plus de la faible stabilité de la fonction acétal à pH physiologique, sont des arguments en défaveur de leur utilisation en chimie médicinale. C'est pourquoi le développement de glycomimétiques est nécessaire afin de contourner ces problèmes. Parmi eux, les C-glucosides, où la liaison C-O exocyclique est remplacée par une liaison C-C. Ces composés sont naturellement présents dans certaines plantes, ainsi dans certains microorganismes et possèdent des propriétés chimiques et biologiques particulièrement intéressantes. Ils ne possèdent pas d'effet anomérique, donc sont stables en milieu acide et sont incapables de former des ponts hydrogène.⁸ De plus, les C-glucosides, du point de vue conformationnel, orientent le groupement carboné en position de type anomérique de façon similaire aux O-glucosides.⁹ Ces propriétés permettent à cette classe de composés d'être de bons candidats comme mimes des ligands glycosidiques naturels.

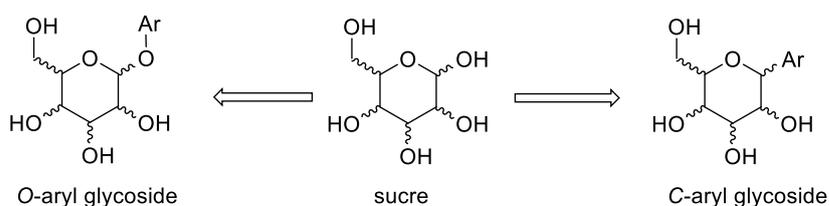


Figure 2 : Sucre, O- et C-aryl glycoside.

Les C-aryl glycosides naturels ou synthétiques ont montré diverses activités biologiques comme antibiotiques, antibactériens, anticancéreux,^{10,11,12} de cette classe de composés, on peut citer comme exemple la Ravidomycine et la Gilvacarcine. Ou encore antidiabétiques, comme les glifozines, qui sont des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) au niveau rénal, leurs effets hypoglycémiant repose sur une diminution de l'absorption rénale

⁶ M.-N. Martinez, G.-L. Amidon, *J. Clin. Pharmacol.*, **2002**, *42*, 620-643.

⁷ B. Ernst, J.-L. Magnani, *Nat. Rev.*, **2009**, *8*, 661-677.

⁸ E.-D. Levy, C. Tang, *Tetrahedron Org. Chem. Series*, E.-J. Baldwin, ed; Elsevier Science, New York, **1995**.

⁹ P.-G. Goekjian, T.-C. Wu, Y. Kishi, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6412-6422.

¹⁰ J. Rohr, R. Thiericke, *Nat. Prod. Rep.*, **1992**, *9*, 103-137.

¹¹ M.-K. Kharel, H. Lian, J. Rohr, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 1799-1808.

¹² F. Tomita, K. Takahashi, T. Tamaoki, *J. Antibiot.*, **1982**, *35*, 1038-1041.

de glucose provoquant une glycosurie, citons comme exemple de cette classe, la Canagliflozine¹³ et l'Ertugliflozine¹⁴(figure 3).

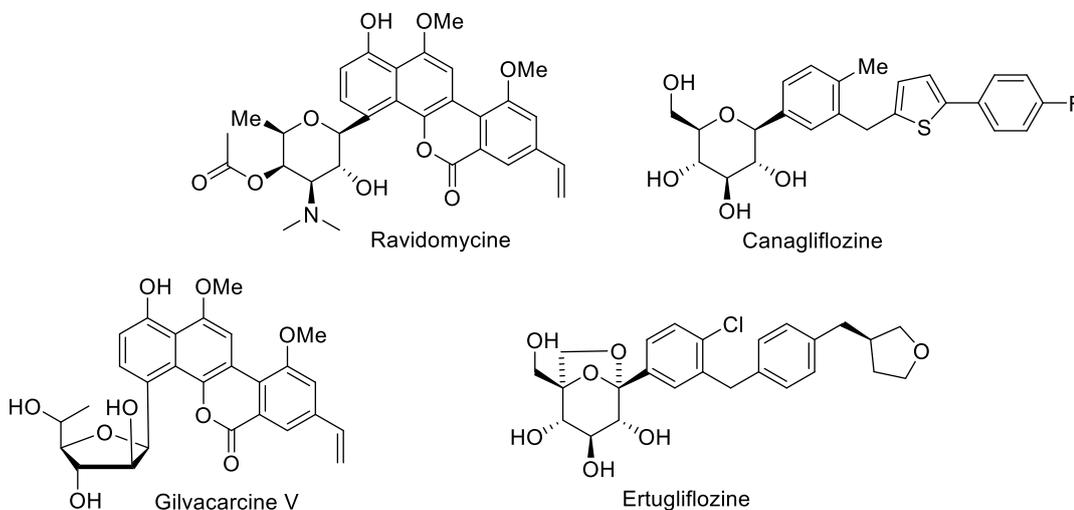


Figure 3 : Exemples de C-aryl glycosides biologiquement actifs.

D'autre part, il existe plusieurs familles de composés phosphorés connus pour leurs propriétés biologiques en chimie médicinale et phytosanitaire. Les phosphinates (composés comportant deux liaisons phosphore-carbone), ou phosphonates (composés présentant une liaison phosphore-carbone), ont été découverts plus récemment et se sont révélés des composés de choix grâce à leur grande stabilité chimique et enzymatique. Ils sont le plus souvent utilisés comme des bioisostères des phosphates, des acides carboxyliques et divers intermédiaires tétraédriques intervenant dans les réactions enzymatiques. Ils peuvent ainsi interagir dans de nombreux processus enzymatiques comme inhibiteurs ou régulateurs de certaines activités biologiques.

Ce travail de thèse a été effectué dans la continuité des travaux précédents de l'équipe. Il s'inscrit dans le cadre général de la découverte d'une nouvelle famille de molécules actives et de l'exploration du potentiel de cette famille. Vu l'importance des glucides et leurs analogues, notamment les C-aryl glucosides d'une part et des dérivés du type phosphinate d'autre part, une nouvelle famille de composés, nommée « phostines », ou encore « phosphinosucres », qui présente un motif de cœur hétérocyclique de structure 1,2-oxaphosphinane a été élaborée par

¹³ M. Khurana, J. Vaidyanathan, A. Marathe, N. Mehrotra, C.-G. Sahajwalla, I. Zineh, PharmD, MPH, FCP, FCCP, L. Jain, *J. Clin. Pharmacol.*, **2015**, 55, 647-656.

¹⁴ P. Bowles, S.-J. Brenek, S. Caron, N.-M. Do, M.-T. Drexler, S. Duan, P. Dubé, E.-C. Hansen, B.-P. Jones, K.-N. Jones, T.-A. Ljubicic, T.-W. Makowski, J. Mustakis, J.-D. Nelson, M. Olivier, Z. Peng, H.-H. Perfect, D.-W. Place, J.-A. Ragan, J.-J. Salisbury, C.-L. Stanchina, B.-C. Vanderplas, M.-E. Webster, R.-M. Weekly, *Org. Process Res. Dev.*, **2014**, 18, 66-81.

Pirat *et al.*^{15,16,17} Cette classe de composés peut être perçue comme une combinaison entre les C-aryl glycosides et les phosphonosucres.

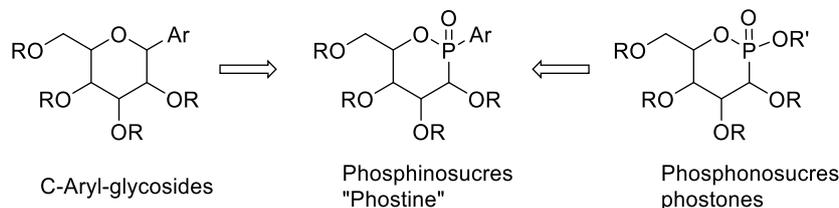


Figure 4 : Phosphinosucres ou « Phostines »

Afin de faire un rapide état des lieux du savoir-faire déjà acquis sur cette famille, un bref descriptif des synthèses déjà effectuées sera illustré dans la suite de cette introduction. Ainsi, la synthèse des phosphinosucres est réalisée, dans les conditions de Pudovik, par addition de différents alkyl- ou aryl-*H*-phosphinates sur un sucre sous forme furanose et correctement protégé, en présence catalyse basique.

Selon l'entité glucidique engagée dans la réaction de condensation avec les *H*-phosphinates, il est possible de distinguer deux séries de Phostines.

- **Phostines issues du 2,3,5-tri-*O*-benzyl-*D*-arabinofuranose^{15,16}**

La réaction du tri-*O*-benzyl-*D*-arabinofuranose **1** avec un *H*-phosphinate **2**, en présence d'une quantité catalytique de *tert*-butylate de potassium (*t*-BuOK), a permis la formation du phosphinosucre **3**, après une nuit de réaction à température ambiante, sous forme de quatre diastéréoisomères (**3a-d**). Ces 4 composés sont issus de la création de deux nouveaux centres asymétriques, sur l'atome de phosphore et sur le carbone adjacent de ce dernier. Les rendements de la réaction sont compris entre 21 et 67 % (schéma 1).

¹⁵ J.-L. Pirat, D. Virieux, L. Clarion, J.-N. Volle, N. Bakalara, M. Mersel, J. Monbrun, H.-J. Cristau., *WO 2009004096 A1*, **2009**.

¹⁶ L. Clarion, C. Jacquard, O. Sainte-Catherine, S. Loiseau, D. Filippini, M.-H. Hirlemann, J.-N. Volle, D. Volle, D. Virieux, M. Lecouvey, J.-L. Pirat, N. Bakalara, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2196-2211.

¹⁷ L. Clarion, C. Jacquard, O. Sainte-Catherine, M. Decoux, S. Loiseau, M. Rolland, M. Lecouvey, J.-P. Hugnot, J.-N. Volle, D. Virieux, J.-L. Pirat, N. Bakalara, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 8293-8306.

Introduction

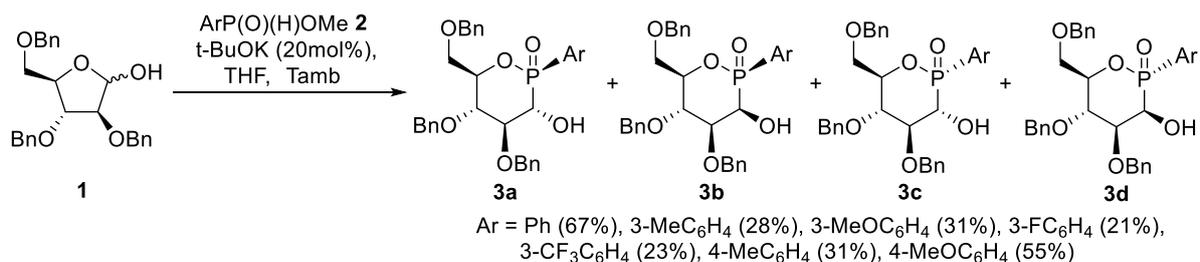


Schéma 1 : Schéma général de synthèse des phosphinosucres **3a-d**.

L'évaluation biologique de ces phosphinosucres, sous forme de mélange de quatre diastéréoisomères a révélé une activité anticancéreuse sur des cultures de cellules C6 de glioblastome. La meilleure activité est observée avec les phosphinosucres possédant un substituant phényle directement lié à l'atome de phosphore **3a-d** (Ar = Ph).

Les quatre diastéréoisomères ont alors été séparés et caractérisés. Deux des quatre diastéréoisomères (**3a** et **3b**) ont été obtenus après une précipitation sélective du brut réactionnel dans l'éther diéthylique, puis un des deux stéréoisomères (**3a**) a été obtenu pur après plusieurs cycles de recristallisation dans l'acétone. Ils ont aussi pu être séparés directement par chromatographie sur gel de silice. Les deux autres diastéréoisomères (**3c** et **3d**), ont été eux obtenus purs par chromatographie. L'un de ces deux diastéréoisomères (**3c**) s'est révélé moins stable, pour redonner par épimérisation de l'atome de phosphore le composé **3a**.

Les deux diastéréoisomères **3a** et **3b**, les plus actifs sur C6, ont été utilisés pour réaliser certaines modifications structurales afin d'améliorer l'activité biologique.

Différentes modifications ont été faites en position alpha de l'atome de phosphore. Tout d'abord, une première série de variations a permis la formation des α -amino-oxaphosphinanes **5** et **6**. L'étape clé est réalisée à partir des alkyl- ou aryl-amino-arabinofuranose **4**, obtenus après réaction de 2,3,5-tri-O-benzyl-D-arabinofuranose **1** avec un excès d'alkyl- ou d'arylamine ou d'allylamine. A la différence de la réaction des aldoses, un stéréoisomère largement majoritaire, possédant la configuration glucose-like, est obtenu dans cette réaction (schéma 2). Par ailleurs seuls deux des quatre diastéréoisomères possibles sont généralement formés dans ces conditions. Bien que cette réaction soit très similaire à la réaction de Pudovik d'addition d'un centre phosphoré nucléophile sur un aldéhyde, il semble que la présence de substituant sur l'hétéroatome de l'électrophile soit déterminante pour la sélectivité.

Introduction

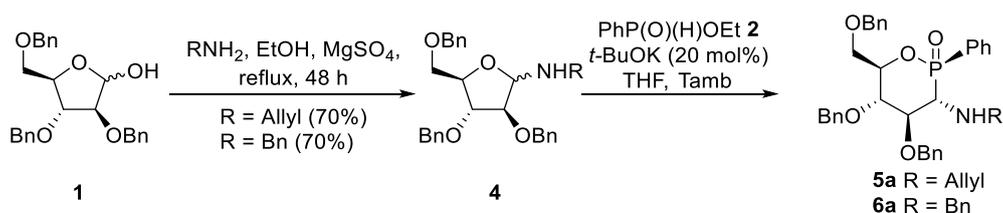


Schéma 2 : Synthèse directe des amino oxaphosphinanes **5a** et **6a**.

Les autres modifications ont été réalisées directement à partir des phosphines **3a** et **3b**. La transformation des fonctions hydroxy à partir des composés **3a-b** en un bons groupements partant **7a-b**, a permis, par la suite, de réaliser différentes réactions de substitutions.

Le déplacement de groupements triflates à partir d'un mélange des épimères **7a-b** par l'azoture de triméthylsilyle a permis la formation des azido-oxaphosphinanes **8a** et **8b** séparables par chromatographie. La réaction de Staudinger à partir de l'azoture **8a** énantio pur a conduit à l'analogue de type glucosamine **9a**. Sa réaction avec de l'isocyanate de phényle a donné l'uréido oxaphosphinane **10a**. D'autre part, le α -déhydroxyphosphinosucre **12** a pu être obtenu à partir des dérivés xanthates **11a-b**, en réalisant une réaction de Barton-McCombie (schéma 3).

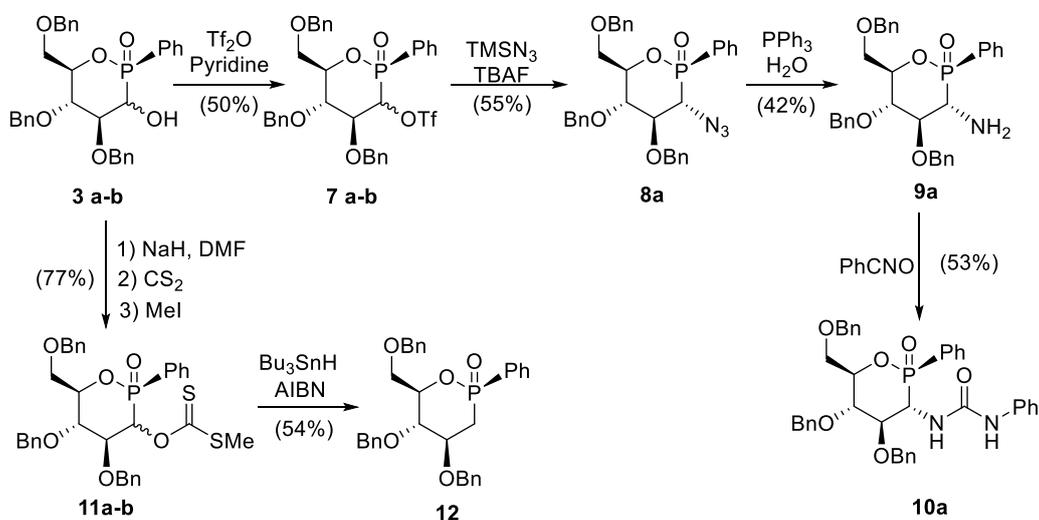


Schéma 3 : Modification structural à partir des phosphines **3a-b**.

Des réactions d'estérification et d'alkylation à partir du phosphinosucre **3a**, ont aussi permis l'introduction de groupements fonctionnels sur le carbone en alpha du phosphore, donnant des esters **13**, et des éthers **14** (schéma 4).

Introduction

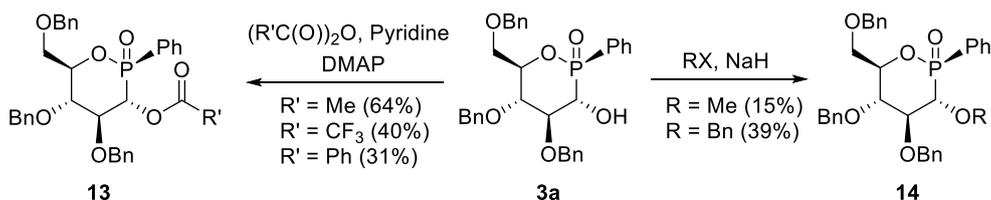


Schéma 4 : Synthèse de phosphinosucres **13** et **14**.

Les phostines synthétisées ont été évaluées comme agents antiprolifératifs contre les cellules C6 de glioblastome de rat. La meilleure activité a été observée avec les oxaphosphinanes **3a** et **5a**.

- **Phostines issues de 2,3,5,6-Di-*O*-isopropylidène-*D*-mannofuranose¹⁷**

A partir de la même réaction, les oxaphosphinanes de cette série ont été synthétisés en mettant en réaction différents *H*-phosphinates avec le 2,3,5,6-Di-*O*-isopropylidène-*D*-mannofuranose (schéma 5). Ces oxaphosphinanes sont des analogues de *D*-glycéro-*D*-talo-heptopyranose.

Seulement trois diastéréoisomères **17-19** ont été obtenus purs après purification par chromatographie sur gel de silice.

Les phostines préparées à partir du 1-amino-2,3,5,6-Di-*O*-isopropylidène-*D*-mannofuranose **20** ont été obtenus sous forme d'un seul diastéréoisomère. Le dérivé **25** est préparé par hydrogénolyse du phosphinosucre **21** (R = Bn), pour libérer la fonction amine, suivie d'une acétylation. La modification par introduction du groupement ester ou éther en α du phosphore de l'oxaphosphinane **17a** a conduit à la formation des phostines **26d-27d** et **28d-29d**, respectivement (schéma 5).

Introduction

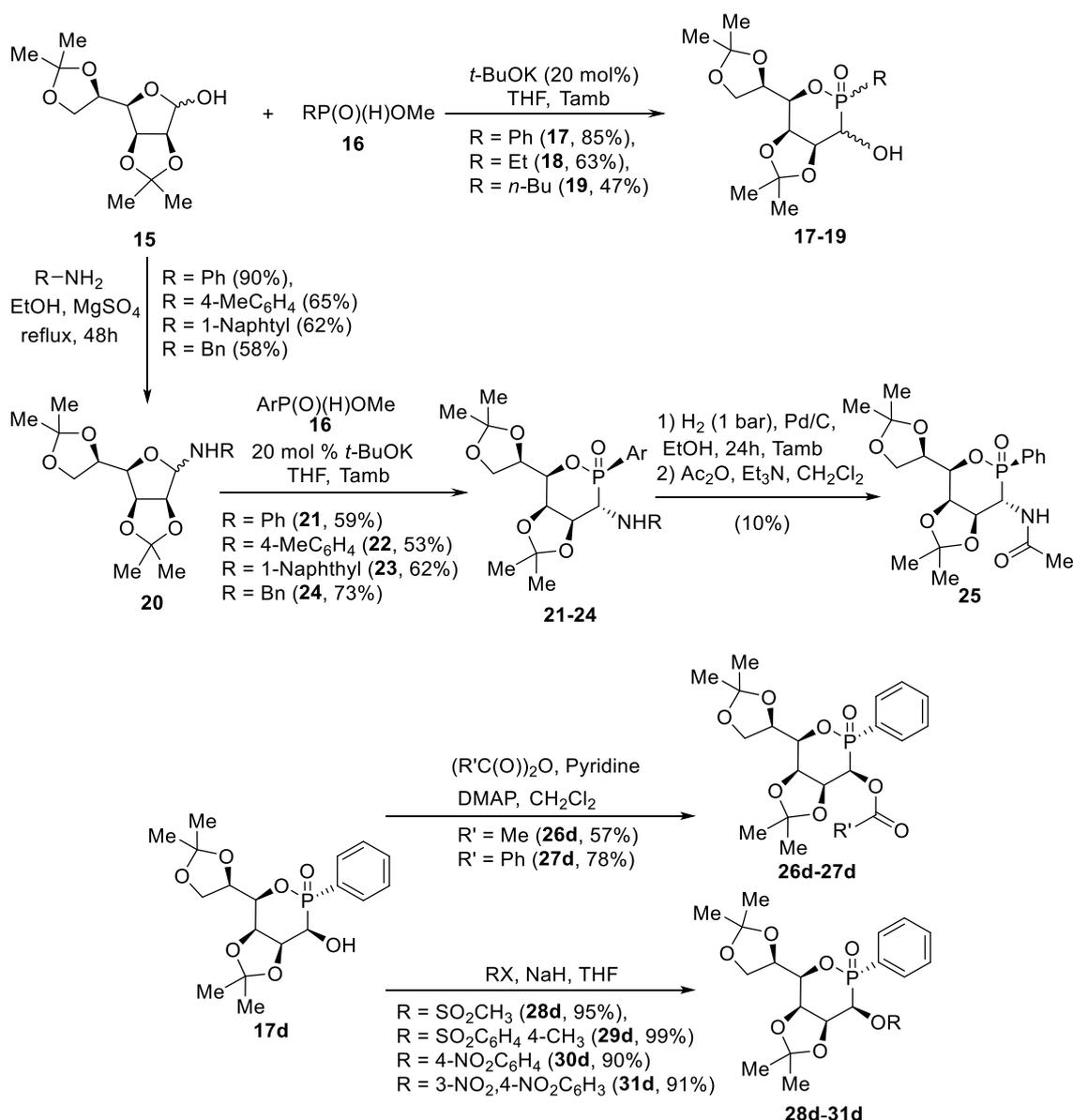


Schéma 5 : Synthèse d'analogues du *D*-glycero-*D*-talo-heptopyranose et diversification structurale.

La réponse biologique, *in vitro* envers les cellules de glioblastome humaines ou de rat, des phosphines déjà synthétisées a suscité un intérêt indéniable du fait que le glioblastome multiforme est connu pour faire partie des tumeurs du système nerveux central de très mauvais pronostique. A ce jour, aucun traitement ne permet de guérir les patients atteints par cette maladie et les thérapies actuelles offrent une espérance de vie inférieure à 18 mois.^{18,19}

¹⁸ R. Stupp, W. P. Mason, M. J. van den Bent, M. Weller, B. Fisher, M. J. B. Taphoorn, K. Belanger, A. A. Brandes, C. Marosi, U. Bogdahn, J. Curschmann, R.C. Janzer, S.K. Ludwin, T. Gorlia, A. Allgeier, D. Lacombe, J. Gregory Cairncross, E. Eisenhauer, R.O. Mirimanoff, *New Engl. J. Med.*, **2005**, 352, 987-996.

¹⁹ L. Bauchet, H. Mathieu-Daudé, P. Fabbro-Peray, V. Rigau, M. Fabbro, O. Chinot, L. Pallusseau, C. Carnin, K. Lainé, A. Schlama, A. Thiebaut, M.-C. Patru, F. Bauchet, M. Lionnet, M. Wager, T. Faillot, L. Taillandier, D. Figarella-Branger, L. Capelle, H. Loiseau, D. Frappaz, C. Campello, C. Kerr, H. Duffau, M. Reme-Saumon, B. Trétarre, J.-P. Daures, D. Henin, F. Labrousse, P. Menei, J. Honnorat, SFNC, CNO-SFNC, SFNP, ANOCEF, *Neuro Oncol.*, **2010**, 12, 725-735.

Dans ce travail, nous nous sommes donc intéressés à élaborer de nouvelles structures de phosphinosucres, issues du 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinofuranose, dans le but d'optimiser et d'améliorer l'activité biologique de cette famille de composés.

Le premier chapitre bibliographique décrit la synthèse et l'activité biologique de phosphinates décrits dans la littérature.

Le deuxième chapitre se focalise, dans un premier temps, sur les essais de synthèse diastéréosélective réalisés afin de former majoritairement le diastéréoisomère le plus actif, le diastéréoisomère **3a**. Différentes modifications structurales seront ensuite présentées : la synthèse des dihydroxy 2,3- et 2,6-oxaphosphanes et la synthèse des phostines de la série *L* obtenues à partir du précurseur *L*-arabinofuranose-*O*-benzylé, ainsi que celle de thiophostines.

Dans une optique de pouvoir faire de l'imagerie *in vivo* à partir de phostines marquées sera présenté au chapitre 3, la synthèse des phosphinosucres halogénés en alpha de l'atome de phosphore. La réactivité chimique particulière d'oxaphosphine-3-ènes, systèmes insaturés obtenus lors des essais de fluoration, sera aussi traitées à cette occasion.

Le quatrième chapitre concerne la synthèse de pseudo-disaccharides résultant de l'assemblage d'une phostine et d'un sucre protégé de manière adéquate afin d'améliorer la biodisponibilité de notre composé « lead ».

Le dernier chapitre est consacré à la partie expérimentale. Les différentes modes opératoires et les analyses spectrales de tous les produits synthétisés y seront détaillés.

Chapitre 1

Généralités sur les phosphinates

Généralités sur les phosphinates

1. introduction

Les phosphates jouent un rôle primordial dans la nature et ils sont omniprésents dans le monde du vivant. Ils représentent la forme la plus abondante du phosphore intracellulaire, soit sous la forme d'anions libres, soit sous la forme de composés organiques possédant une importance crucial dans de nombreux processus biologiques, y compris les voies de signalisation, le stockage de l'information, et le transfert d'énergie.^{20,21}

En revanche, les phosphinates, comme les phosphonates sont rarement rencontrés dans les organismes vivants. Mais les connaissances actuelles, concernant les voies métaboliques et les enzymes impliquées dans la production d'un certain nombre de ces composés naturels, ont engendré une reconsidération de cette famille de composés.^{22,23}

D'un point de vue chimique, les phosphinates diffèrent des phosphates par la présence de deux liaisons phosphore-carbone à la place des deux liaisons phosphore-oxygène, tandis que, les phosphonates sont caractérisés par la présence d'une seule liaison phosphore-carbone (figure 1.1).

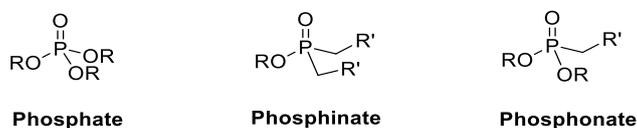


Figure 1.1 : Les phosphates et leurs formes réduites, les phosphinates et les phosphonates.

Généralement, les phosphinates avec les phosphonates se comportent comme des bioisostères des phosphates, des acides carboxyliques et divers intermédiaires tétraédriques intervenant dans les réactions enzymatiques,³ ce qui explique leur large utilisation en biochimie et en médecine comme régulateurs, médiateurs ou inhibiteurs d'enzymes.

Les travaux que nous allons présenter concernent les phosphinates, leur utilisation comme bioisostères, la synthèse de quelques molécules et leurs activités biologiques.

²⁰ M. Butusov, A. Jernelöv, *Phosphorus: An element that could have been called Lucifer*. Springer New York., **2013**.

²¹ M.-W. Bowler, M.-J. Cliff, J.-P. Waltho, G. Michael Blackburn, *New J. Chem.*, **2010**, 34, 784-794.

²² W.-W. Metcalf, W.-A. Van der Donk, *Annu. Rev. Biochem.*, **2009**, 78, 65-94.

²³ S.-C. Peck, J. Gao, W.-A. Van der Donk, *Methods. Enzymol.*, **2012**, 516, 101-123.

2. les acides phosphiniques et leurs dérivés comme groupes bioisostériques

Tout d'abord, le concept 'isostère' fut proposé en 1919 par Langmuir pour désigner des molécules similaires ou encore les ions ayant le même nombre d'atomes ou d'électrons de valence.²⁴

Plus tard, en 1951, Freidman introduisit le terme 'bioisostérisme' pour caractériser les substituants ou les groupes qui présentent des similitudes physico-chimiques et surtout qui expriment des propriétés biologiques similaires. Plusieurs paramètres sont à prendre en considération lors du remplacement d'un groupe fonctionnel par un autre : la taille et la géométrie de la molécule, la répartition électronique, la lipophilicité et l'hydrophilicité, la réactivité chimique et aussi la possibilité de créer des liaisons hydrogènes ou d'autres interactions de faible énergie.²⁵

Le bioisostérisme est donc une approche pour la modification structurale d'une molécule qui a démontré à maintes reprises son utilité dans l'atténuation de la toxicité, de la modification de l'activité et dans l'altération du métabolisme d'une molécule.

2.1 Les phosphinates : Bioisostères des phosphates

La stratégie connue depuis de nombreuses années pour la production d'inhibiteurs compétitifs pour la reconnaissance phosphate-protéines, est la création des mimétiques de substrats.

Les phosphinates, à cause de leur géométrie tétraédrique se comportent comme des isostères des phosphates, et donc des bioisostères.²⁶ La présence de deux liaisons phosphore-carbone dans les acides phosphiniques à la place des liaisons phosphore-oxygène pour les phosphates n'a pas une grande influence sur la forme de la molécule, mais plutôt sur sa stabilité. La liaison phosphore-carbone confère à la molécule une grande stabilité chimique et enzymatique comparativement à la liaison phosphore-oxygène généralement coupée ou créée par des enzymes telles que les phosphatases ou les kinases. De plus, elle rend la molécule plus lipophile, ce qui augmente sa biodisponibilité et par conséquent son efficacité. D'autre part, le remplacement de l'oxygène électronégatif par un groupement méthylène augmente les valeurs

²⁴ I. Langmuir, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **1919**, 5, 252-259.

²⁵ Friedman, L. Harris, from *Natl. Research Council, Natl. Acad. Sci., Washington, D.C., Chem. Biol. Coordination Center.*, **1950**, 9, 295-358.

²⁶ T.-S. Elliott, A. Slowey, Y. Ye, S.-J. Conway, *Med. Chem. Comm.*, **2012**, 3, 735-751.

de pKa en raison des effets inductifs donneurs. Ces valeurs de pKa varient aussi selon le nombre de fonctions acides présentes dans la molécule²⁷. On note, par exemple, une légère différence de pKa entre l'acide hypophosphoreux et la première acidité de l'acide phosphorique. Cependant, la présence d'un groupement alkyl, directement lié à l'atome de phosphore, induit une augmentation du pKa (de 2,23 à 3,08 et 4,0) (figure 1.2).

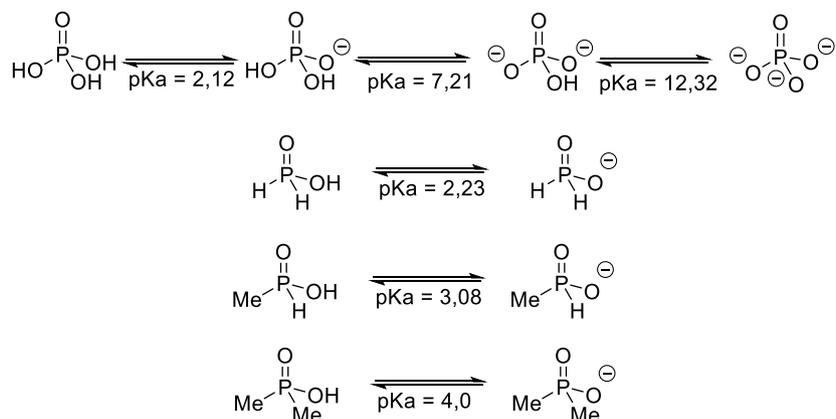


Figure 1.2 : Les pKa de l'acide phosphorique et quelques acides phosphiniques.

2.2 Les phosphinates : Bioisostères des acides carboxyliques et leurs dérivés

La fonction acide carboxylique possède d'importantes capacités de liaisons aux protéines. Elle peut aider à la solubilité des composés en milieu aqueux et peut être facilement protégée sous la forme d'une prodrogue. L'utilisation des phosphinates comme bioisostères de l'acide carboxylique peut améliorer les propriétés pharmacologiques d'un candidat médicament. Bien qu'étant considérés comme des bioisostères, ces deux fonctions ont des propriétés physicochimiques différentes. Les acides phosphiniques diffèrent des acides carboxyliques par leur encombrement, leur géométrie et leur acidité. En effet, l'atome de phosphore a un rayon covalent significativement plus grand que celui de l'atome de carbone. L'acide carboxylique a une géométrie trigonale plane alors que celle de l'acide phosphinique est tétraédrique. En plus les acides phosphiniques sont généralement plus acides que les acides carboxyliques d'environ une à trois unités de pKa (1-3).

Les enzymes protéolytiques, connues aussi sous le nom de protéases, représentent 2 % du génome humain,²⁸ Ces enzymes sont responsables de l'hydrolyse de la liaison peptidique

²⁷ P.-C. Crofts, G.-M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 5738-5740.

²⁸ G. Abbenante, D.-P. Fairlie, *Med. Chem.*, **2005**, 1, 71-104.

établie entre deux acides aminés d'une chaîne polypeptidique. Les acides phosphiniques, les phosphonamides, sont souvent cités comme inhibiteurs de cette famille d'enzyme à cause de leur géométrie tétraédrique qui mime l'état de transition observé lors du clivage enzymatique de la liaison peptidique (figure 1.3).

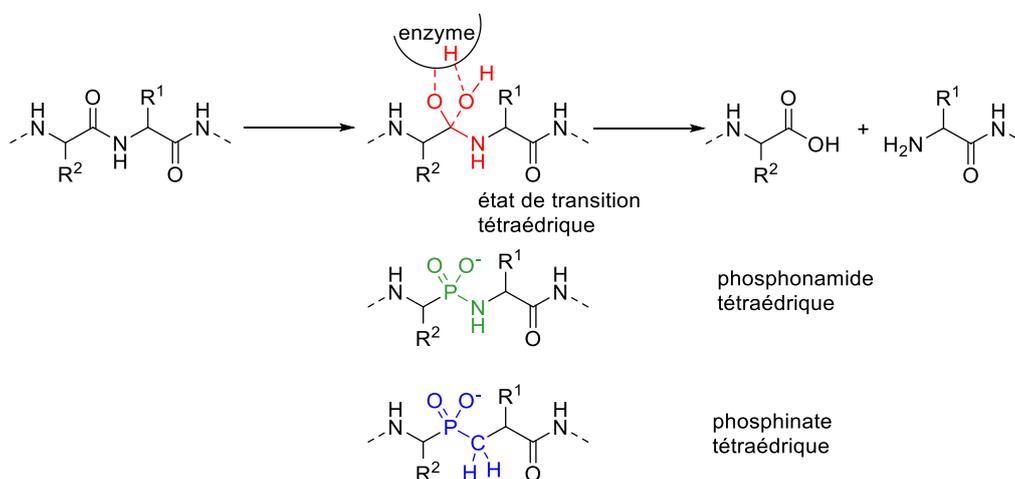


Figure 1.3 : Analogie entre une fonction phosphonamide et l'état de transition tétraédrique d'une hydrolyse de peptides catalysée par les protéases.

Toutefois, l'instabilité chimique de la liaison P-N, par hydrolyse dans les phosphonamides a limité leur utilisation et a mis les phosphinates dans une bonne situation pour tester leur intérêt thérapeutique, grâce à la bonne sélectivité et la grande stabilité de ces derniers dans les milieux biologiques.

D'autre part, les métalloprotéases sont des enzymes qui utilisent un cation métallique comme acide de Lewis, le plus souvent le zinc, dans leur mécanisme catalytique. Notons par exemple, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), une enzyme membranaire, qui fait partie des enzymes protéolytiques à base de zinc. Elle catalyse l'éjection, par hydrolyse, d'un fragment dipeptidique à partir de l'extrémité C-terminale d'un décapeptide appelé angiotensine I, ce qui fournit un octapeptide, à savoir l'angiotensine II, puissant vasoconstricteur aboutissant donc à une diminution de la résistance artérielle.^{29,30}

Le Fosinopril est un médicament utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle (comme le Captopril et autres), par inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (figure 1.4). D'un point de vue mécanistique, la fonction phosphinate est coordonnée au cation

²⁹ L.-T. Skeggs, JR, J.-R. Kahn, N.-P. Shumway, *J. Exp. Med.*, **1956**, 103, 295-299.

³⁰ H.-Y. T. Yang, E.-G. Erdös, Y. Levin, *Biochim. Biophys. Acta.*, **1970**, 214, 374-376.

zinc, qui joue un double rôle catalytique en activant la fonction amide et en positionnant de manière adéquate une molécule d'eau qui participe à l'hydrolyse de la liaison peptidique.¹⁰ Il est à noter que le Fosinopril est une prodrogue qui nécessite pour être actif la coupure de la fonction ester phosphinique.

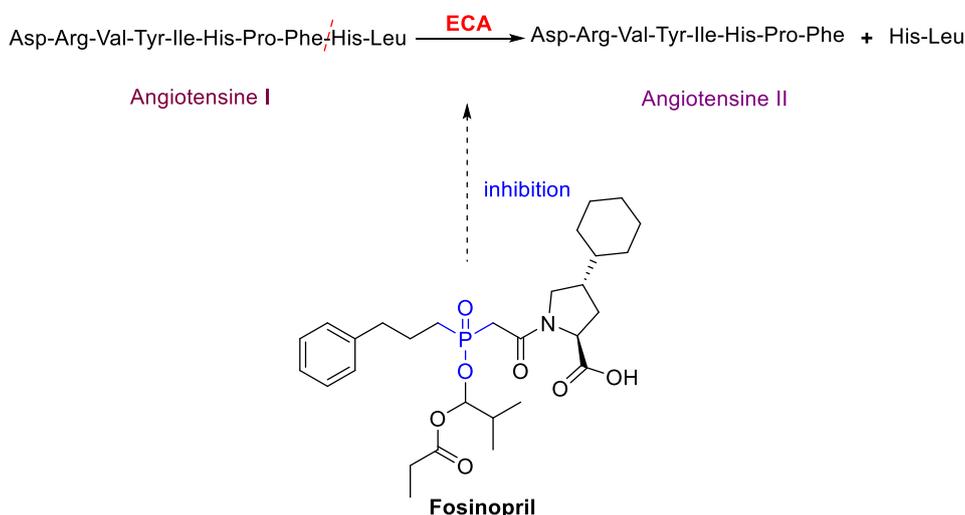


Figure 1.4 : Hydrolyse de l'angiotensine I en angiotensine II, catalysée par l'ECA et inhibition de ce processus par le Fosinopril.

2.3 Les phosphinates : Bioisostères d'autres groupes fonctionnels

Afin d'élargir l'utilisation des phosphinates comme groupes bioisostères, Hall *et al* ont mis en évidence l'analogie entre un oxyde de phosphine et la fonction alcool. Pour cela il a synthétisé l'oxyde de phosphine **2**, analogue phosphoré de l'hexaconazole **1**, connu pour son activité antifongique.³¹ Bien que l'activité fongicide du composé **2** reste inférieure à celle du composé parent, cette approche a démontré le potentiel de la liaison P=O de mimer une fonction alcool tertiaire (figure 1.5).

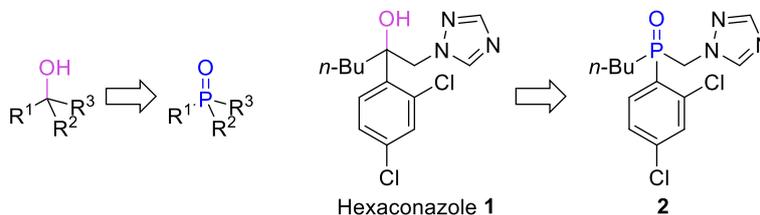


Figure 1.5 : L'analogue phosphoré « oxyde de phosphine » de hexaconazole.

³¹ G.-R. Hall, P. Riebli, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2002**, 177, 1557-1562.

Récemment, Volle *et al* ont décrit une autre analogie entre la fonction lactol **3** et la fonction phosphinolactone **4**, lors du développement de deux familles de composés bioactifs. La première regroupe des oxazaphosphinanes, analogues de l'hydroxybupropion, qui est utilisé comme antidépresseur,³² et la deuxième présente des analogues glucidiques, les phosphinosucres, à activité anticancéreuse potentielle (figure 1.6).^{15,16}

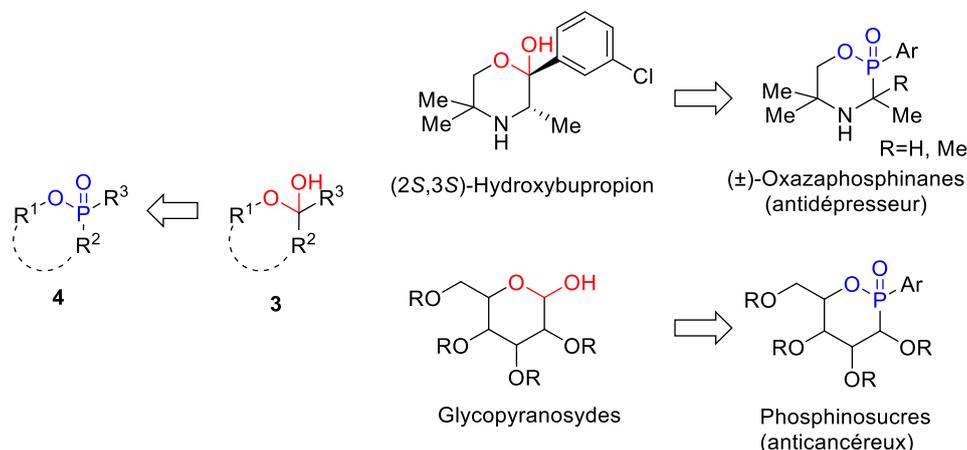


Figure 1.6 : Analogie entre la fonction lactol et la fonction phosphinolactone.

3. Synthèse et activité pharmacologique des acides phosphiniques et leurs dérivés

3-1 Les phosphinates comme agents anticancéreux

3.1.1 Inhibiteurs de folylpoly- γ -glutamate synthétase

Les folates forment un groupe important de composés dérivés de l'acide ptéroylglutamique, qui est une vitamine hydrosoluble. Chimiquement, l'acide folique contient un noyau ptéridine associé à un acide *para*-aminobenzoïque qui est lié à son tour par liaison peptidique à un résidu glutamate. Au niveau cellulaire, les formes réduites de l'acide folique sont les formes actives, comme le dihydrofolate et le tétrahydrofolate. Ce dernier est le seul qui peut véhiculer les unités monocarbonées C1, indispensables pour nombreux processus biologiques comprenant la biosynthèse de la thymidine, des purines, du formyl-méthionyl-ARNt, la conversion de la serine en glycine et la méthylation de l'homocystéine en méthionine. Ces molécules sont importantes pour la survie cellulaire. Généralement, ces unités

³² J.-N. Volle, D. Filippini, B. Krawczyk, N. Kaloyanov, A. Van der Lee, T. Maurice, J.-L. Pirat, D. Virieux, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 1438-1444.

monocarbonées sont liées de façon covalente au tétrahydrofolate *via* les atomes d'azote N5 du noyau ptérine et/ou N10 de l'acide para-aminobenzoïque.^{33,34}

Les folates intracellulaires se trouvent majoritairement sous la forme polyglutamylée, d'où le nom de folylpolyglutamates. Ils résultent de l'addition d'un nombre varié de fragments glutamate qui se lient entre eux par des liaisons peptidiques γ . Cette polyglutamylation est catalysée par l'enzyme folylpolyglutamate synthétase (FPGS).^{35,36}

Bien que la partie polyglutamate ne joue pas de rôle dans la liaison aux unités C1, elle garde une fonction importante. En effet, la polyglutamylation stabilise les folates par la rétention de ces derniers à l'intérieur de la cellule, en diminuant leur perméabilité à travers la membrane cytoplasmique et/ou par l'augmentation de leur affinité envers les enzymes folate-dépendantes en allongeant ainsi leur durée de vie.¹⁷

Plusieurs, médicaments antifolates ont été utilisés comme agents anticancéreux, antibactériens et antiparasitaires. Dans le but de développer de nouveaux antifolates. Coward *et al* ont élaboré des pseudopeptides phosphiniques afin d'inhiber les FPGS.^{37,38}

Ces dérivés ont été synthétisés comme mimes de l'état de transition tétraédrique formé lors de la polyglutamylation des folates (figure 1.7). Les premiers analogues **5** et **6** ont été synthétisés sous forme de quatre diastéréomères.

³³ V. Schirch, W. B. Strong, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1989**, 269, 371-380.

³⁴ B. Shane, *Vitam Horm.*, **1989**, 45, 263-335.

³⁵ J.-J. McGuire, C.-A. Russell, M. Balinska, *J. Biol. Chem.*, **2000**, 275, 13012-13016.

³⁶ R.-G. Moran, *Semin Oncol.*, **1999**, 26, 24-32.

³⁷ N. Valiaeva, D. Bartley, T. Konno, J.-K. Coward, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 5146-5154.

³⁸ J.-J. McGuire, W.-H. Haile, N. Valiaeva, D. Bartley, J. Guo, J.-K. Coward, *Biochem Pharmacol.*, **2003**, 65, 315-318.

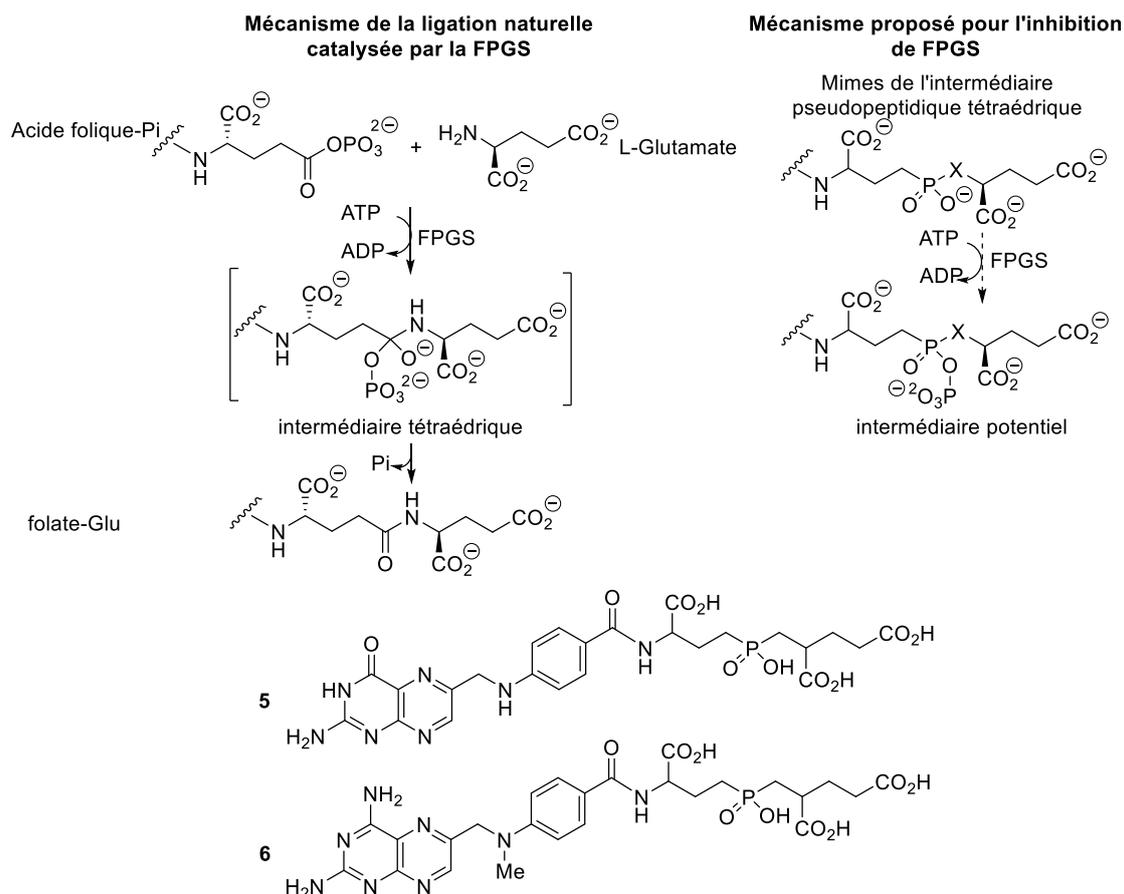


Figure 1.7 : Mécanisme de la polyglutamylation catalysée par la FPGS et de son inhibition.

Après, différentes modifications ont été réalisées par couplage des différentes unités pseudopeptides phosphiniques (figure 1.8).^{39,40}

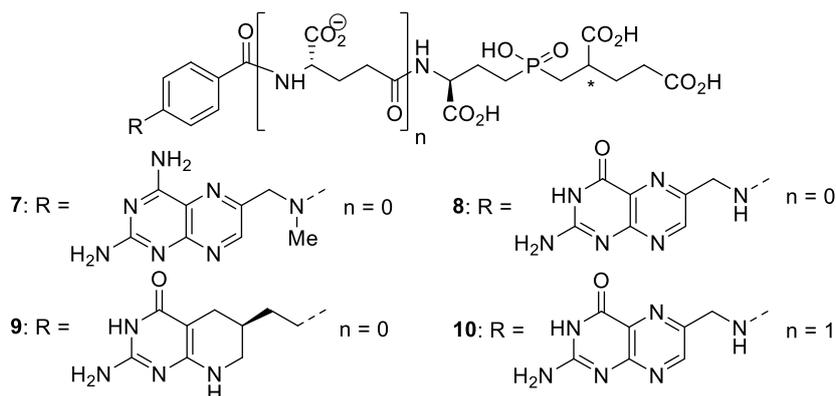


Figure 1.8 : Modification structurale des analogues phosphinates.

³⁹ D.-M. Bartley, J.-K. Coward., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6757-6774.

⁴⁰ J.-J. McGuire, D.-M. Bartley, J.-W. Tomsho, W.-H. Haile, J.-K. Coward., *Arch Biochem. Biophys.*, **2009**, *488*, 140-145.

Par exemple, la synthèse des deux diastéréoisomères **7a** et **7b** a été réalisée à partir des deux diastéréoisomères **21a**, **21b** et l'hétérocycle ptéridique **22**. L'addition radicalaire de l'ion hypophosphite à l'ester de la vinylglycine **12** a permis la formation du premier lien P-C, donnant ainsi l'acide *H*-phosphinique **13**. Le deuxième lien a été établi par addition de Michael de ce dernier, après sa transformation en phosphonite silylé, sur l'acrylate **18**, formant les deux diastéréoisomères **19a** et **19b** séparables par chromatographie. Ces derniers sont ensuite traités avec l'hydroperoxyde de lithium dans un mélange THF/H₂O, afin de libérer la fonction acide carboxylique, qui est estérifiée à l'aide du diazométhane pour donner les diastéréoisomères **20a** et **20b**. L'hydrolyse a permis de générer les pseudo-peptides phosphiniques **21a** et **21b**, avec de bons rendements.

Finalement, le couplage est réalisé par l'utilisation de tétraméthylguanidine dans le DMSO.

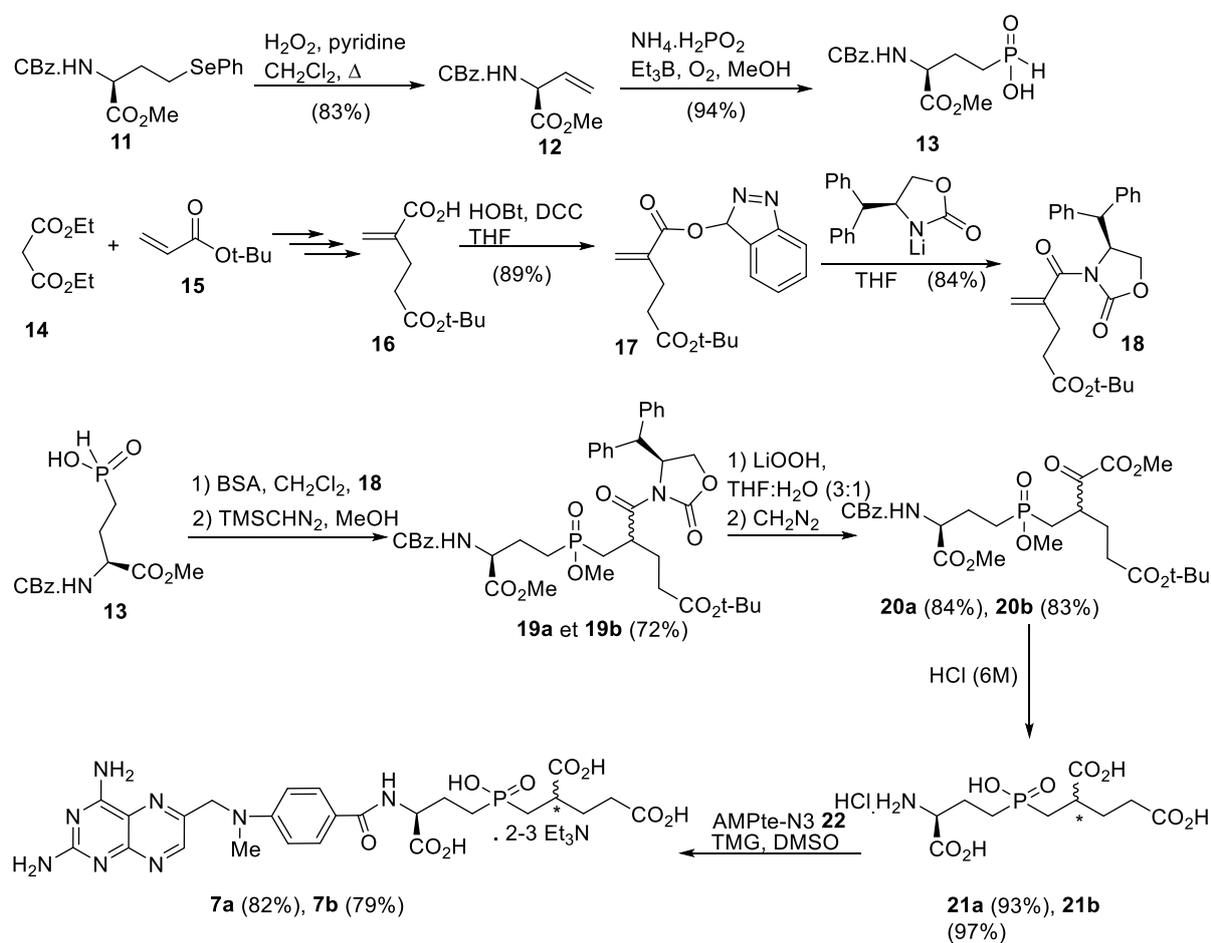


Schéma 1.1 : Synthèse des analogues phosphinates **7a**, **7b**.

Les autres analogues **8a,b**, **9a,b** et **10a,b** ont eux aussi été synthétisés par la même méthodologie.²⁴ Les couples de diastéréoisomères synthétisés, **7** à **10**, ont été testés pour leur activité inhibitrice de la FPGS cytosolique humaine recombinante. Les composés possédant un *Rf* élevé présentent une bonne activité comparativement aux composés qui ont un *Rf* bas. Le composé **7a** avec le *Rf* élevé est presque 13 fois plus actif ($CI_{50} = 3,5 \pm 0,3$ nM) que l'analogue **7b** avec le *Rf* le plus bas ($CI_{50} = 45 \pm 0,3$ nM), et 4 fois plus efficace par rapport au mélange des quatre diastéréomères initiaux ($CI_{50} = 13,6 \pm 0,3$ nM). La meilleure activité était observée avec le phosphinate **9a** (*Rf* élevé) avec un $CI_{50} = 1,7 \pm 0,2$ nM.²⁵

3.1.2 Inhibiteurs de la poly-glutamylolation de la tubuline

Les microtubules sont les plus grosses structures du cytosquelette puisqu'ils forment un cylindre creux de 25 nm de diamètre. La paroi de ce tube est composée de dimères de tubuline constituées de sous-unités α et β . Ils jouent un rôle très important dans l'organisation de l'espace et le transport intracellulaire, ou encore la séparation des chromosomes lors de la mitose. Ainsi, ils sont responsables de la déformation de la cellule nécessaire à sa migration avec les autres constituants de cytosquelette.⁴¹

Une fois la synthèse des microtubules réalisés au sein de la cellule, les protéines subissent des modifications dites post-traductionnelles rapides et réversibles. L'une d'entre-elle, la poly-glutamylolation correspond à l'addition de chaînes latérales d'acides glutamiques aux domaines carboxy-terminaux de l'une des tubuline α ou β , en passant par deux étapes, l'initiation et l'élongation (figure 1.9). La polyglutamylolation est catalysée par deux types d'enzymes, les polyglutamylases, qui génèrent la modification, et les déglutamylases, qui l'enlèvent. Elles appartiennent à la famille des ligases connues sous le nom TTLL (Tubulin Tyrosine Ligase Like).^{42,43}

⁴¹ R.-H. Wade., *Mol. Biotechnol.*, **2009**, 43, 177-191.

⁴² C. Janke, K. Rogowski, D. Wloga, C. Regnard, A.-V. Kajava, J.-M. Strub, N. Temaruk, J. Van Dijk, D. Boucher, A.-V. Dorsselaer, S. Suryavanshi, J. Gaertig, B. Eddé., *Science*, **2005**, 308, 1758-1762.

⁴³ C.-P. Garnham, A. Roll-Mecak., *Cytoskeleton*, **2012**, 69, 442-463.

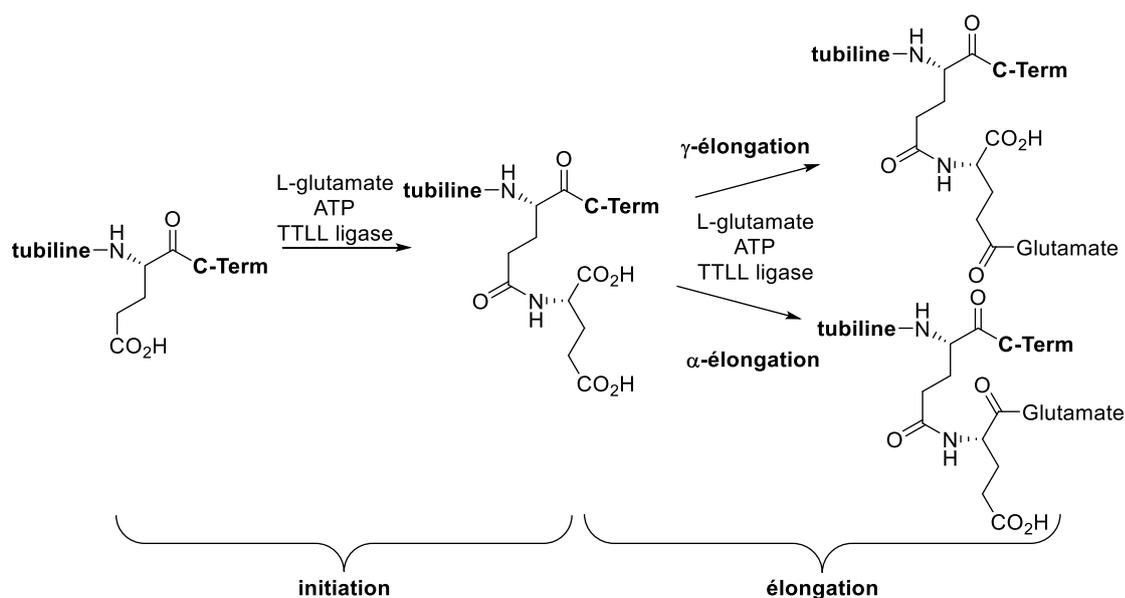


Figure 1.9 : Les étapes de la polyglutamylation catalysées par les TTL.

Sans aucun doute, la polyglutamylation joue un rôle crucial dans les différentes fonctions biologiques des microtubules. Cette modification est impliquée dans la régulation des interactions entre la tubuline et leurs protéines associées, comme les moteurs kinésine/dyéine^{44,45}, le développement neuronal^{46,47}, la mitose⁴⁸ et autres. D'autre part, une étude a montré que les cellules cancéreuses de la prostate et du pancréas présentent des niveaux plus élevés de la polyglutamylation, comparativement aux cellules normales.⁴⁹

Yanjie Lui a rapporté la synthèse des trois composés phosphiniques **22** à **24**, afin de mimer les trois différents états de transition (figure 1.10).⁵⁰

⁴⁴ S. Suryavanshi, B. Edde, L.-A. Fox, Guerrero, S. Hard, R. Hennessey, T. Kabi, A. Malison, D. Pennock, D. Sale, W.-S. Wloga, D. Gaertig, *Curr. Biol.*, **2010**, *20*, 435-440.

⁴⁵ T. Kubo, H. Tanagisawa, T. Tagi, M. Hirano, R. Kamiya., *Curr. Biol.* **2010**, *20*, 441-542.

⁴⁶ K. Ikegami, M. Mukai, J. Tsuchida, R.-L. Heier, G.-R. MacGregor, M. Setou., *J. Biol. Chem.*, **2006**, *281*, 30707-30716.

⁴⁷ K. Ikegami, R.-L. Heier, M. Taruishi, H. Takagi, M. Mukai, S. Shimma, S. Tairo, K. Hatanaka, N. Morone, I. Yao, P.-K. Campbell, S. Yuasa, C. Janke, G.-R MacGregor, M. Setou, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **2007**, *104*, 3213-3218.

⁴⁸ D. Zhang, G.-C. Rogers, D.-W. Buster, D.-J. Sharp, *J. Cell. Biol.*, **2007**, *177*, 231-242.

⁴⁹ K. Kashiwaya, H. Nakagawa, M. Hosokawa, Y. Mochizuki, K. Ueda, L. Piao, S. Chung, R. Hamamoto, H. Eguchi, H. Ohigashi, O. Ishikawa, C. Janke, Y. Shinomura, Y. Nakamura, *Cancer Res.*, **2010**, *70*, 4024-4033.

⁵⁰ Y. Liu, C.-P. Garnham, A. Roll-Mecak, M.-E. Tanner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 4408-4412.

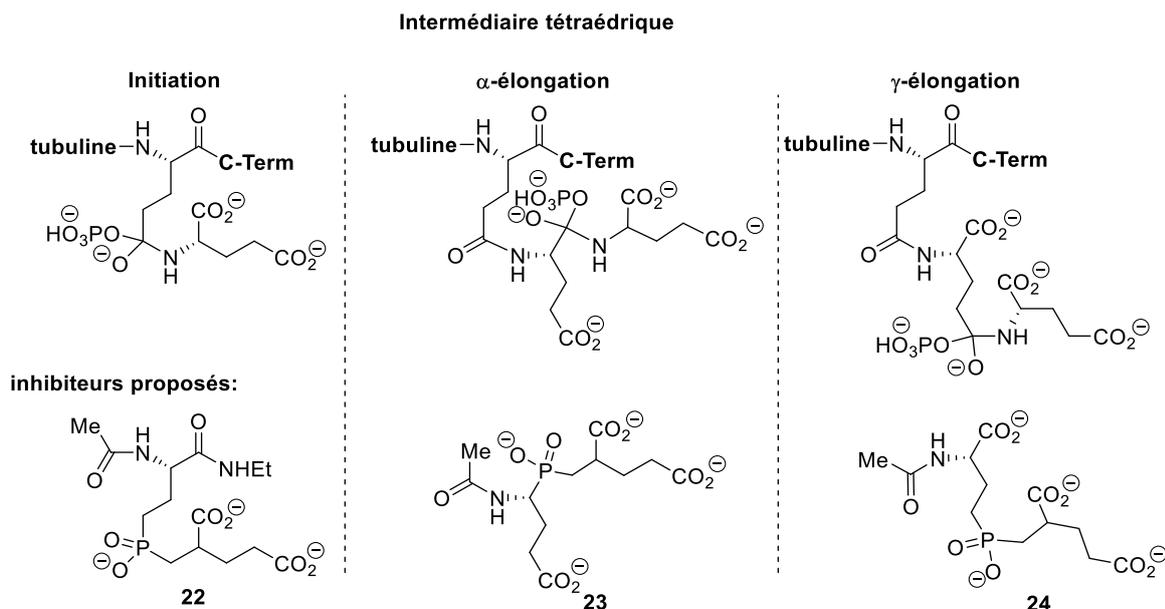
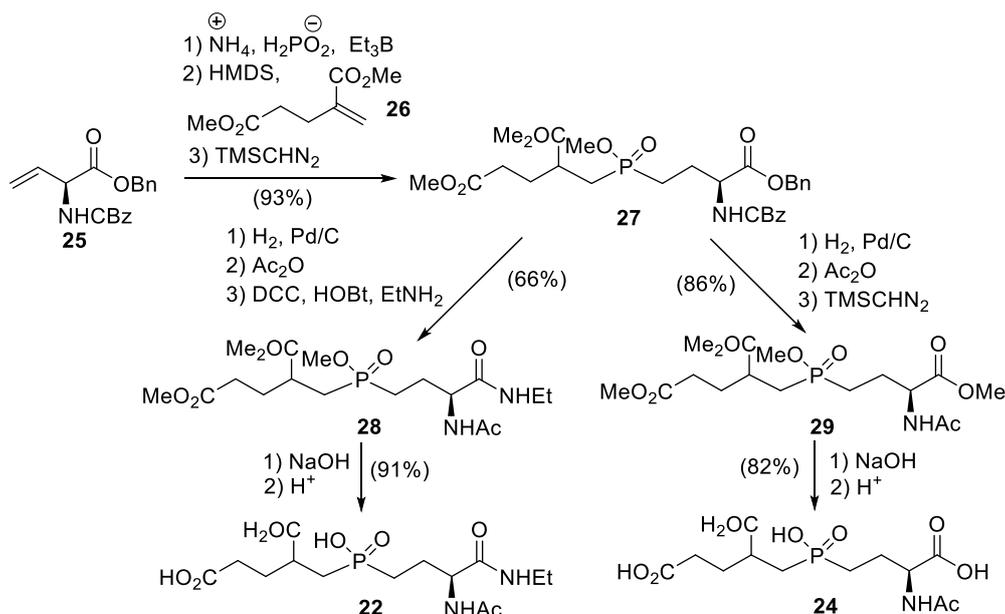
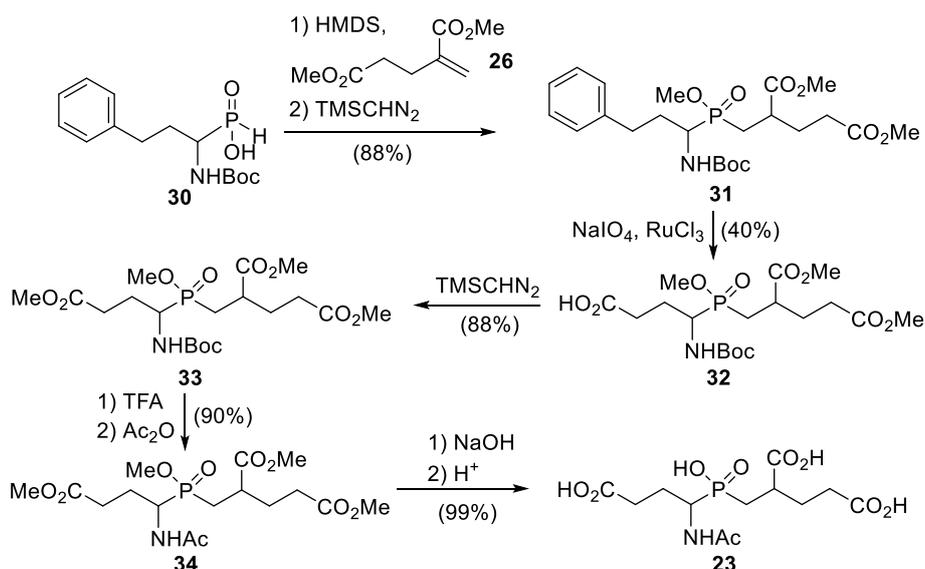


Figure 1.10 : Les structures des inhibiteurs supposés des TTLL.

La synthèse des pseudo-dipeptides phosphorés **22** et **24** est donnée dans le schéma 1.2. La première étape consiste à l'hydrophosphinylation radicalaire du dérivé vinylique **25**, avec l'hypophosphite d'ammonium. L'addition de l'espèce silylée de l'acide *H*-phosphinique sur la double liaison du diester **26**, suivie d'une méthylation avec le trimethylsilyldiazométhane, donne le dialkylphosphinate **27** sous forme de quatre diastéréomères. Les groupements protecteurs (Bn, Cbz) ont été enlevés par hydrogénolyse et le produit obtenu est acétylé avant couplage avec l'éthylamine, pour conduire au composé **28**. Suivant la même méthode le produit **29** a été préparé, à l'exception de la dernière étape qui a consisté en une méthylation. Finalement, les deux dérivés phosphinates **28** et **29** ont été transformés en acides phosphiniques, par une déméthylation. Les inhibiteurs **22** et **24** ont été obtenus sous forme de deux diastéréoisomères.


 Schéma 1.2 : Synthèse des inhibiteurs **22** et **24**.

L'inhibiteur **23** est préparé à partir de l'acide phosphinique **30**. La première étape est similaire à celle utilisée pour la préparation des inhibiteurs **22** et **24**. Une fois le composé **31** préparé (huit diastéréomères), un clivage oxydatif du phényl avec le RuCl_3 et le NaIO_4 a permis la création de la fonction acide carboxylique, donnant le composé **32**. Ce dernier a ensuite été méthylé sur pour donner le produit **33**. La déprotection de la fonction amine est réalisée en milieu acide par l'utilisation du TFA, puis ensuite acétylée par l'anhydride acétique pour conduire au composé **34**. Finalement, un traitement avec l'hydroxyde de sodium a permis la déméthylation des fonctions esters, et donc, à l'obtention de l'inhibiteur **23** sous forme de quatre diastéréoisomères.


 Schéma 1.3 : Synthèse de l'inhibiteur **23**.

L'étude de l'activité inhibitrice des trois composés synthétisés **22-24** a été effectuée par l'utilisation d'un peptide synthétique « N-acetylated β IVb-tubulin C-terminal » et des enzymes TTLL7 de souris recombinées, en présence d'ATP, de Mg^{2+} . L'effet inhibiteur le plus important est observé avec le composé **23**, avec une $CI_{50} = 150 \mu M$. Concernant les deux autres composés, une faible activité inhibitrice a été notée (CI_{50} en mM). Les trois inhibiteurs ont aussi été testés avec les enzymes TTL, mais aucun effet n'a été observé. Ces résultats montrent la sélectivité du pseudo-peptide synthétique **23** envers les TTLL7 et donc qu'il pourrait mimer l'état de transition de l'allongement type α .

3.1.3 Inhibiteurs de l'aspartate transcarbamoylase

L'aspartate transcarbamoylase ou ATCase est une enzyme multimérique à régulation allostérique catalysant la première réaction de la voie biosynthétique des nucléotides pyrimidiques, elle est donc indispensable pour la production des purines. L'ATCase catalyse la production de l'acide uréidosuccinique, ou acide carbamylaspartique à partir de ses substrats, le carbamylphosphate et le *L*-aspartate. Cette réaction se déroule *via* un intermédiaire tétraédrique.^{51,52} Le N-phosphonacétyl-*L*-aspartate (PALA) est un puissant inhibiteur de l'ATCase, avec une constante d'inhibition « $K_i = 16 \text{ nM}$ », et il est évalué dans la chimiothérapie du cancer. Cet inhibiteur présente une analogie structurale de l'intermédiaire tétraédrique.^{53,54,55} Coudray *et al* ont décrit des analogues synthétiques du PALA (**35** à **41**), afin d'augmenter la biodisponibilité de ce dernier, et donc la création de puissants inhibiteurs (figure 1.11).^{56,57}

⁵¹ T.-W. Kensler, D.-A. Cooney., *Adv Pharmacol Chemother.*, **1981**, 18, 273-352.

⁵² R.-I. Christopherson, S.-D. Lyons., *Med. Res. Rev.*, **1990**, 10, 505-548.

⁵³ J.-L. Grem, S.-A. King, P.-J. O'Dwyer, B. Leyland-Jones., *Cancer Res.*, **1988**, 48, 4441-4454.

⁵⁴ R.-A. Fleming, R.-L. Capizzi, H.-B. Muss, S. Smith, D.-J. Fernandes, H. Homesley, B.-W. Loggie, L.-D. Case, R. Morris, G.-B. Russell, F. Richards., *Clin. Cancer Res.*, **1996**, 2, 1107-1114.

⁵⁵ K.-D. Collins, G.-A. Stark., *J. Biol. Chem.*, **1971**, 246, 6599-6605.

⁵⁶ L. Coudray, E.-R. Kantrowitz, J.-L. Montchamp., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 900-902.

⁵⁷ L. Coudray, A.-F. Pennebaker, J.-L. Montchamp., *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 7680-7689.

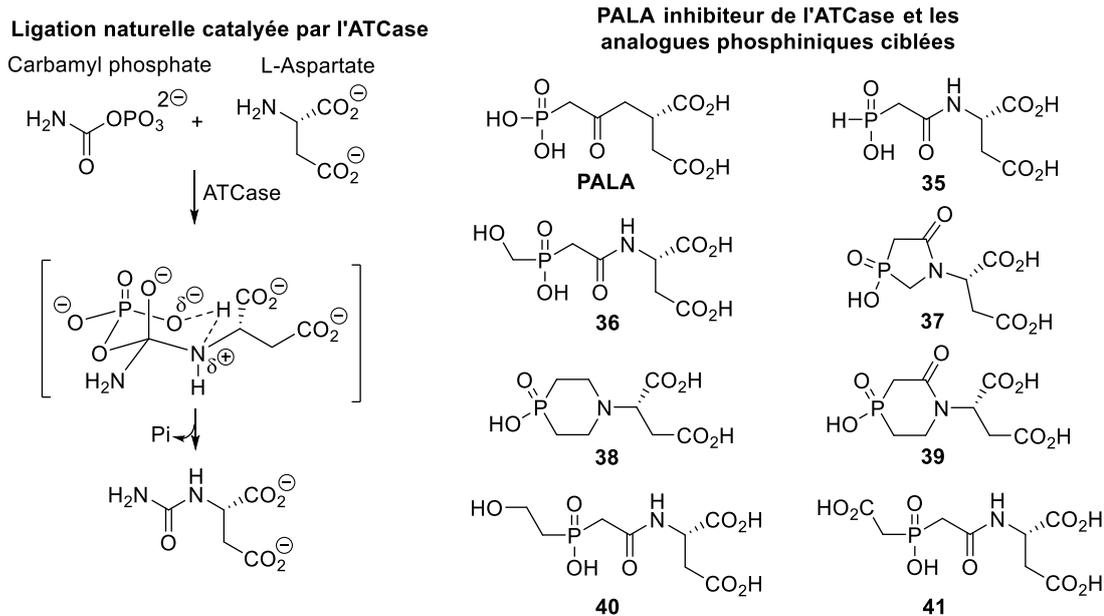


Figure 1.11 : Ligation catalysée par l'ATCase et les inhibiteurs ciblés.

La synthèse de l'analogue phosphinique **35** est présentée dans le schéma 1.4. L'alkylation de l'acide hypophosphoreux par l'alcool cinnamique en présence du palladium, donne le composé **42**.⁵⁸ La fonction acide phosphinique de ce dernier est protégée par l'utilisation de l'orthoacétate d'éthyle, donnant le produit **43** qui, après ozonolyse et oxydation, fournit le carboxyphosphinate **44**. Le couplage avec l'ester dibenzyle de l'acide *L*-aspartique, suivi par l'hydrogénolyse catalytique et l'hydrolyse acide, permet finalement la formation du produit **35**.

⁵⁸ K. Bravo-Altamirano, J.-L. Montchamp., *Org. Synth.*, **2008**, 85, 96-105.

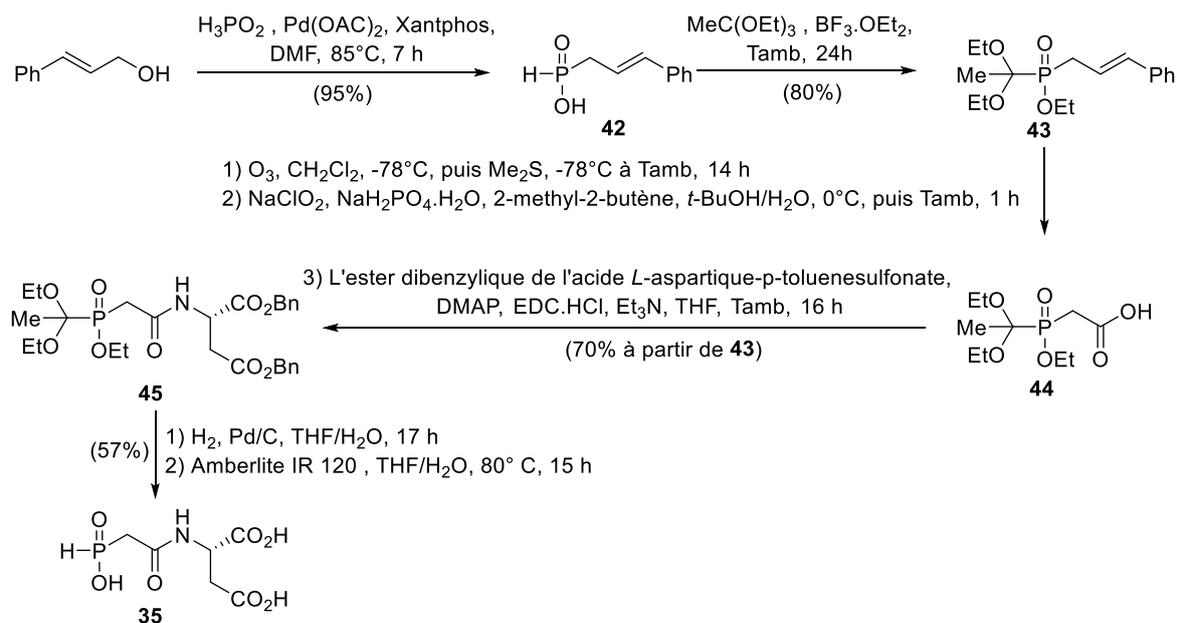


Schéma 1.4 : Synthèse de l'analogue phosphinique 35 du PALA.

Les produits 36 et 37 ont été synthétisés à partir de l'intermédiaire 48 qui est obtenu par la réaction d'Arbusov, entre l'espèce silylé de l'hydroxyméthyl phosphinate 46 et le dérivé bromé de l'acide aspartique 47. L'hydrogénolyse du composé 48, donne l'analogue 36, alors que l'analogue 37 est obtenu après cyclisation intramoléculaire du produit 48 dans les conditions de Mitsunobu, donnant le 4-phosphapyrrolidone 49, suivie par l'hydrogénolyse (schéma 1.5).

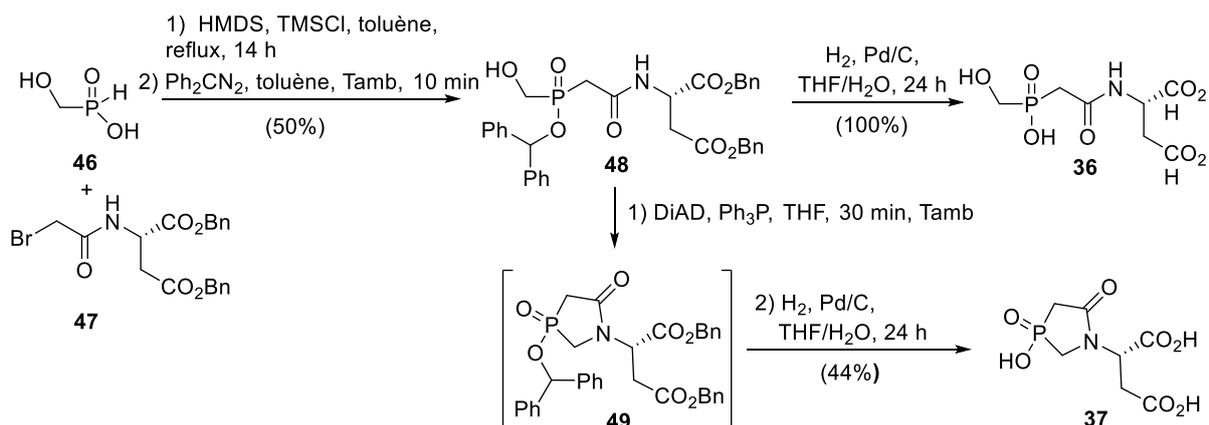


Schéma 1.5 : Synthèse des analogues phosphiniques 36 et 37 du PALA.

L'ozonolyse du bis(cinnamyl)phosphinate **50**, suivit d'une amination réductrice avec l'aspartate de dibenzyle, permettent la formation du phosphinate cyclique **51**, qui après hydrogénation donne le 4-azaphosphinane **38** (schéma 1.6).

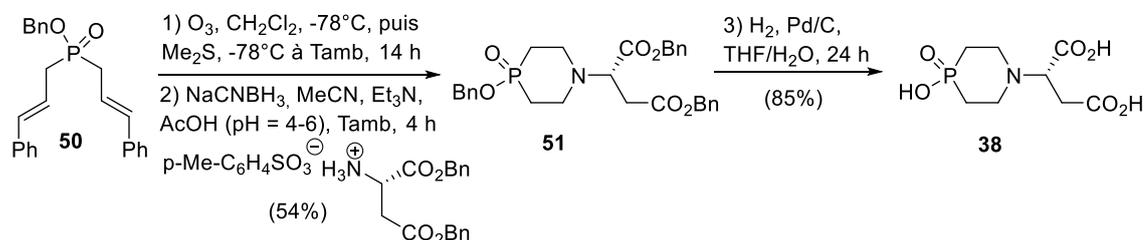


Schéma 1.6 : Synthèse de l'analogue phosphinique **38** du PALA.

Les analogues **39**, **40** et **41** ont été obtenus à partir du précurseur phosphinate **52**, les différentes étapes de synthèse sont données dans le schéma 1.7.

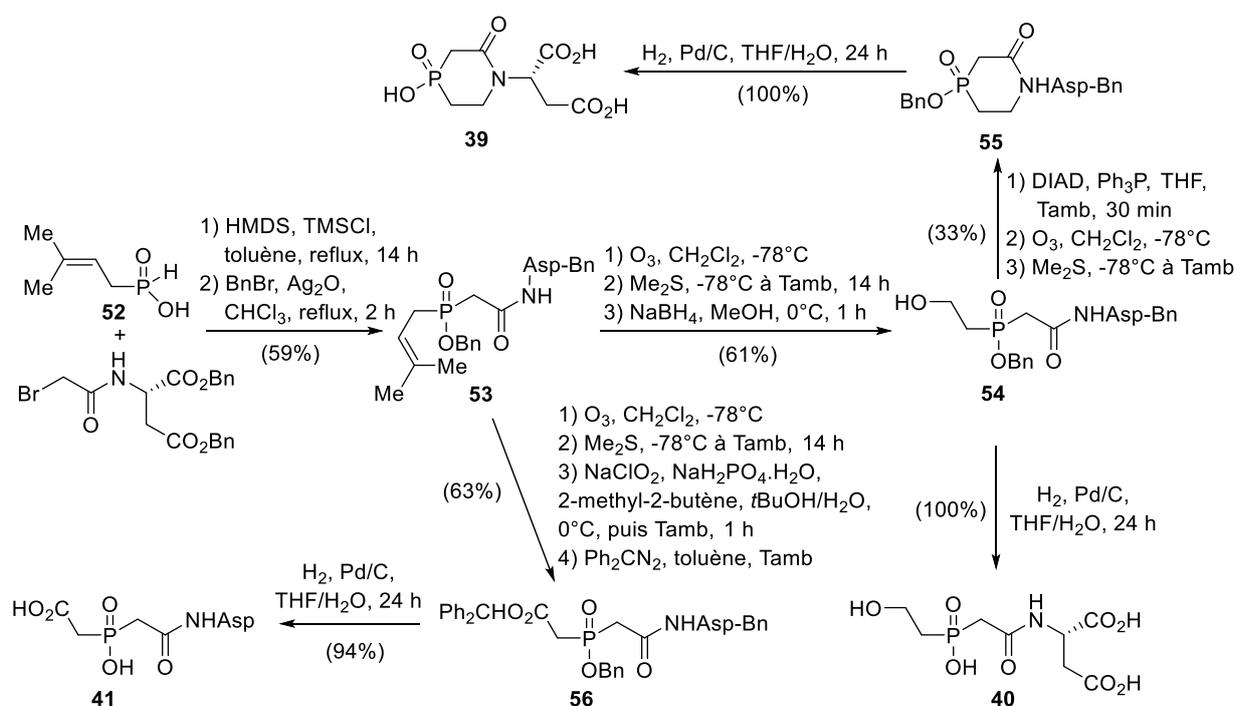


Schéma 1.7 : Synthèse des analogues phosphiniques **39**, **40** et **41** du PALA.

Tous les analogues phosphiniques du PALA **35** à **41**, ont été évalués pour leur activité inhibitrice de l'ATCase (His-tag C3 ATCase. E. Coli). Les valeurs K_i de ces dérivés sont similaire à plus élevées (0,19-3,6 μ M) que celle du PALA (0,16 μ M). La meilleure activité est notée avec le composé **36** ($K_i = 0,19 \mu$ M), alors que les deux analogues cycliques **37** et **38** ne présentent aucun effet inhibiteur. Il est à noter, que les dérivés phosphinates sont des inhibiteurs compétitifs, à l'exception du composé **40**.

3.1.4 Phosphinates, analogues d'alkyl-lysophospholipides

Les alkyl-phospholipides synthétiques sont des analogues métaboliquement stables de lysophosphatidylcholine. Ils ont été à l'origine synthétisés pour remplacer cette dernière, afin de diminuer son instabilité biologique et donc, d'augmenter son effet immunologique. Actuellement, les alkyl-lysophospholipides constituent une classe d'agents antitumoraux, qui interagissent avec les membranes cytoplasmiques plutôt qu'avec l'ADN. De plus, ils jouent un rôle important pour activer les voies de stress afin de favoriser la mise en apoptose de la cellule cancéreuse.^{59,60,61}

Markoulides et Regan ont publié la synthèse d'analogues phosphinates de la miltéfosine **61** (schéma 1.8), de la périfosine **62** (schéma 1.9) et, plus récemment, celui de l'édelfosine **63** (schéma 1.9).^{62,63,64} Ces composés ont été élaborés afin d'augmenter la résistance à l'hydrolyse qui s'effectue par les enzymes métabolisant les phospholipides, comme les phospholipases C et D. Le remplacement de deux liaisons phosphore-oxygène dans la miltéfosine et ses dérivés, par une liaison phosphore-carbone connue par sa plus grande stabilité chimique et enzymatique devrait être un facteur favorable.

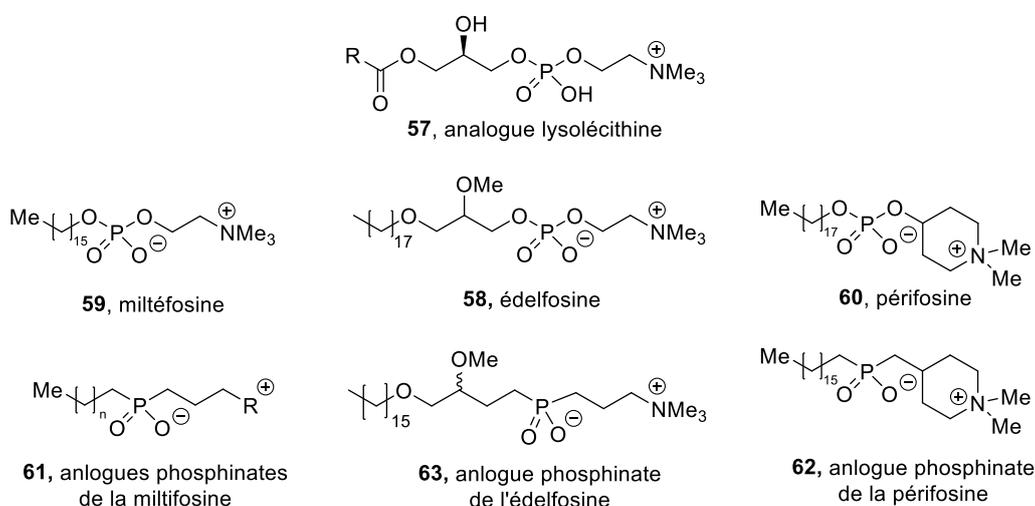


Figure 1.12 : Structure de lysocéithin, quelques alkyl-lysophospholipides et ses analogues phosphinates.

⁵⁹ W.-J. Houlihan, M. Lohmeyer, P. Workman, S.-H. Cheon, *Med. Res. Rev.*, **1995**, *15*, 157-223.

⁶⁰ H. Brachwitz, C. Vollgraf, *Pharmacol. Ther.*, **1995**, *66*, 39-82.

⁶¹ W.-J. Van Blitterswijk, M. Verheij, *Biochimica et Biophysica Acta.*, **2013**, *1831*, 663-674.

⁶² M. S. Markoulides, A. C. Regan, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 2954-2956.

⁶³ M. S. Markoulides, A. C. Regan, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 119-129.

⁶⁴ M. S. Markoulides, A. C. Regan, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, *2015*, 4996-5003.

Tout d'abord, le lien P-C du précurseur **66** a été établi par une réaction d'hydrophosphinylation radicalaire entre l'hypophosphite de sodium **64** et l'alcène terminal correspondant **65**, donnant ainsi les précurseurs **66** avec des bons rendements. La deuxième réaction d'addition a été effectuée entre le précurseur **66** (C15) et la N-N-diméthylallylamine, dans les mêmes conditions que précédemment, pour former le deuxième lien P-C. Malheureusement, le sel **67**, formé durant cette réaction, est obtenu seulement avec un rendement de 3%, et après traitement acide dans l'acétate d'éthyle, il donne le phosphinate **61a** avec un rendement de 97%. En parallèle, l'addition de Michael de l'intermédiaire phosphonite silylé **68** sur l'acrylonitrile suivie d'une hydrolyse acide, permet la formation des phosphinates **69** avec des bons rendements. Après estérification avec l'orthoformiate de triméthyle et réduction du groupement nitrile à l'aide de nickel de Raney, le composé **70** est obtenu avec 92% de rendement. Finalement, après libération de l'ester avec l'iodure de triméthylsilyle, suivie d'une méthanolyse, la quaternisation de l'azote par l'utilisation d'un excès de l'iodure de méthyle en présence de carbonate de potassium donne les composés **61b-d** recherchés avec de bons rendements.

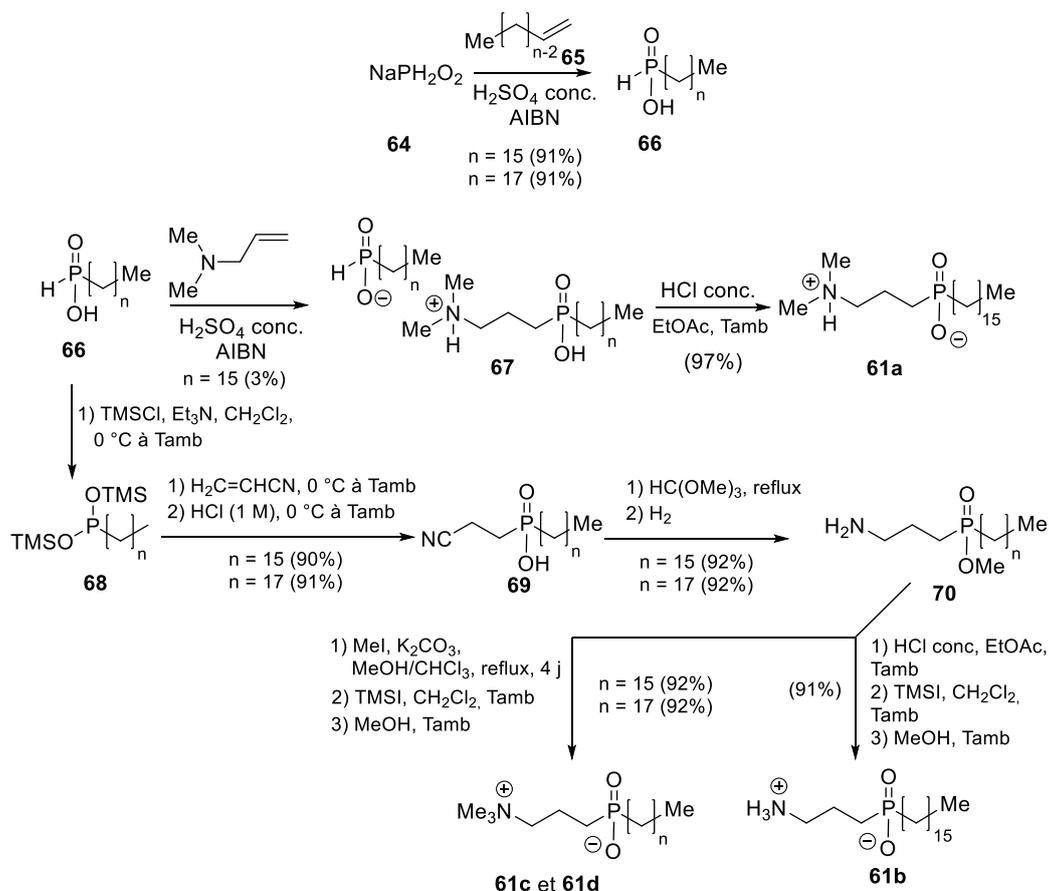


Schéma 1.8 : Synthèse d'analogues phosphinates **61a-d** de la miltéfosine.

Utilisant une méthodologie similaire, les analogues phosphinates de la périfosine **62** et de l'édelfosine **63** ont été synthétisés. Les deux liens P-O sont créés par l'addition radicalaire et/ou l'addition de Michael (schéma 1.9).

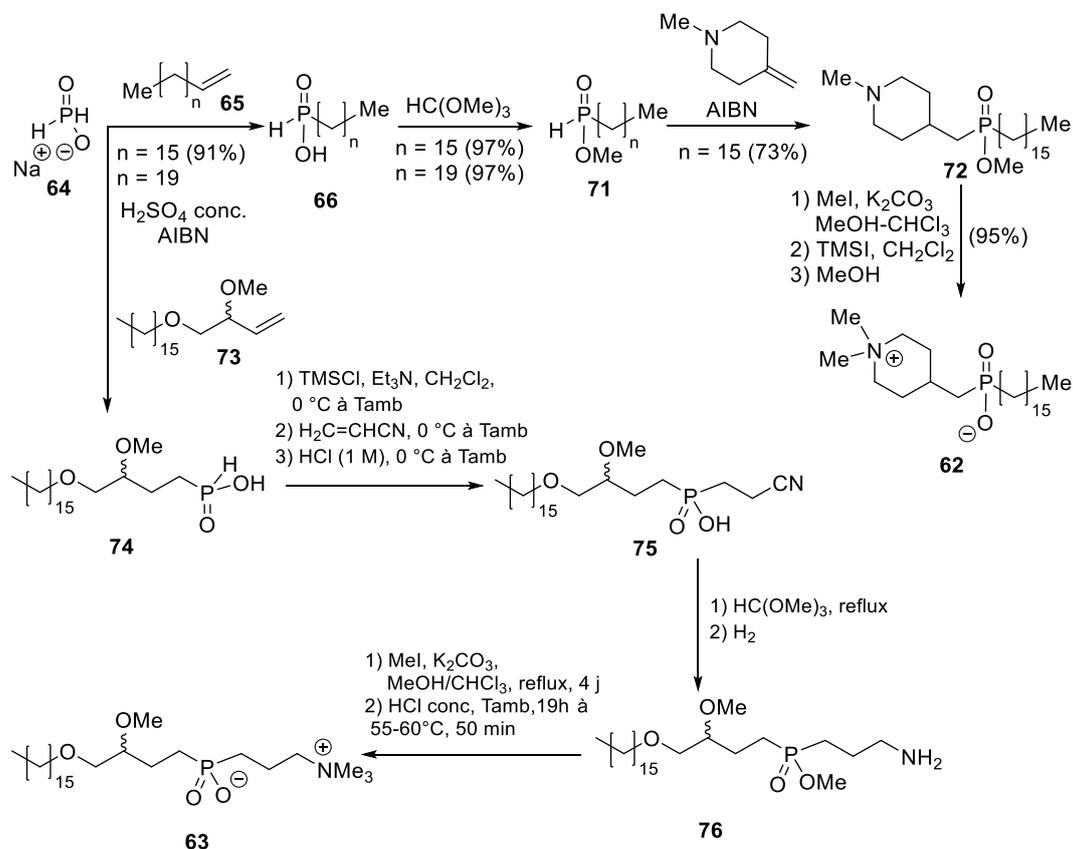


Schéma 1.9 : Synthèse d'analogues phosphinates la périfosine **62** et de l'édelfosine **63**.

Jusqu'à ce jour, aucune activité de ces composés n'est décrite dans la littérature.

3.1.5 Agent antiprolifératif

En 2008, une série de composés phosphorés hétérocycliques a été synthétisée et évaluée comme agents anticancéreux par Keglevich et Hudson⁶⁵. Les oxydes de 1,2- et 1,4-dihydrophosphinine **78a-c**, **79a-c**, dont la synthèse a été réalisée *via* une extension du cycle, par l'addition de dichlorocarbène à la double liaison de différents oxydes de 2,5-dihydrophospholes **77a-f**, suivi par un réarrangement intramoléculaire.^{66,67} Les oxydes de 1,2,3,6-tétrahydrophosphinine **80a-b** ont été synthétisés à partir du composés **78a** par la réaction de ces derniers avec les hydrogénophosphonates de dibenzyle et de diéthyle. La débenzylation du

⁶⁵ H R. Hudson, G. Keglevich, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.*, **2008**, *183*, 2256-2261.

⁶⁶ G. Keglevich, J. Brlik, F. Janke, L. Töke, *Heteroatom Chem.*, **1990**, *1*, 419-424.

⁶⁷ G. Keglevich, L. Töke, A. Kovacs, G. Töth, K. Ujjaszsy, *Heteroatom Chem.*, **1993**, *4*, 61-72.

composé **80b** a été aussi réalisée par hydrogénolyse, produisant ainsi le tétrahydrophosphinine **81** (schéma 1.10).⁶⁸

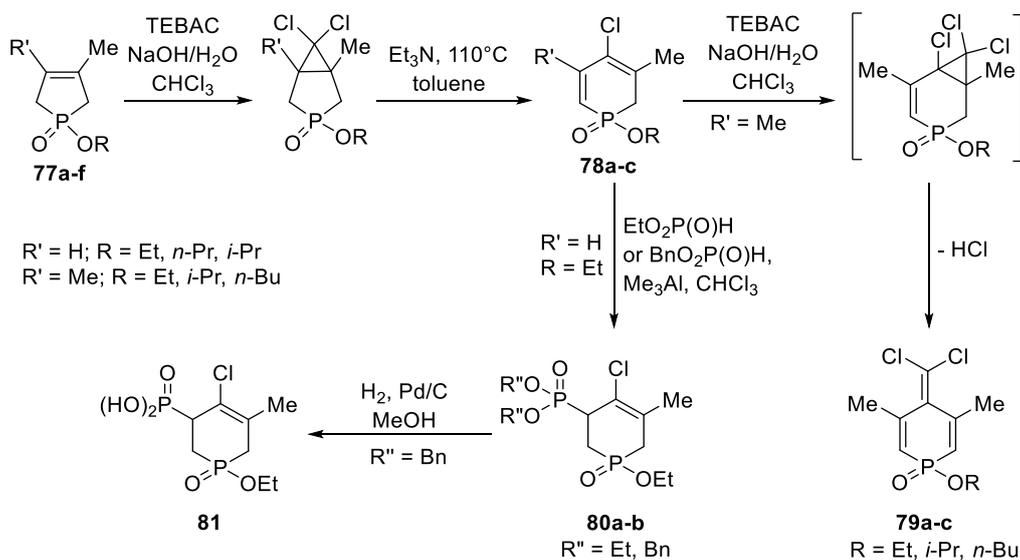


Schéma 1.10 : Synthèse de quelques dérivés phosphinates du type oxydes de 1,2 et 1,4-dihydrophosphinine et oxydes de 1,2,3,6-tétrahydrophosphinine.

L'évaluation *in vitro* de ces composés et d'autres dérivés hétérocycliques phosphorés sur un panel de 60 lignées cellulaires cancéreuses humaines (NCI 60-cell line) ont montré que les phosphinates **78** et **79** sont les meilleurs en série phosphinate. Le composé **78a** a présenté une valeur de l'inhibition de la croissance totale égale à 38,1 μ M, alors qu'une valeur de 29,2 μ M a été notée avec le phosphinate **78c**.

Dans la série des oxydes de phosphine (figure 1.13), parmi les trois composés synthétisés, seul l'oxyde de phosphine **82** présente une valeur importante de l'inhibition de la croissance totale, égale à 6,63 μ M.

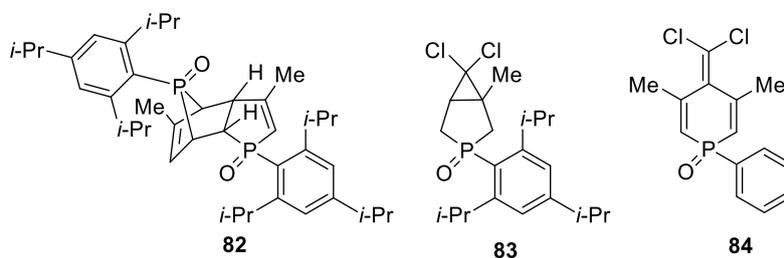


Figure 1.13 : Oxydes de phosphines synthétisés et testés comme agents antiprolifératifs.

⁶⁸ G. Keglevich, M. Sipos, D. Szieberth, L. Nyulaszi, T. Imre, K. Ludanyi, L. Töke, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 6619-6627.

3-2 Phosphinates comme agent antiviraux

3.2.1 Les inhibiteurs de la transcriptase inverse du virus VIH

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est le rétrovirus responsable du tristement célèbre syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Comme tous les rétrovirus, le VIH possède une transcriptase inverse, il transporte son matériel génétique sous forme d'ARN lequel sera rétrotranscrits en ADN viral par la cellule hôte qui l'accueille.

La transcription inverse est donc une des étapes cruciales et indispensables à la réplication du rétrovirus. Elle consiste à la synthèse de l'ADN double brin à partir de l'ARN viral, par l'intervention de différentes enzymes. La transcriptase inverse joue un rôle clé dans cette étape et donc son inhibition est une cible importante pour la découverte des médicaments antirétroviraux.

La zidovudine (ou AZT) est le premier composé approuvé dans le traitement du sida,⁶⁹ c'est un analogue de la thymidine, qui agit, après une triple phosphorylation dans la cellule infectée, en entrant en compétition avec les nucléosides naturels. Son intégration dans l'ADN, en cours de formation, interrompt la réplication en empêchant l'incorporation de nouvelles nucléobases. Cela est lié en grande partie à l'absence de groupement hydroxyle en position C3', stoppant ainsi, l'élongation de la chaîne d'ADN viral. Après le succès de l'AZT comme agent antirétroviral, différents composés ont été développés, afin de réduire les effets secondaires et les mécanismes de résistance.⁷⁰

Les boranophosphonates sont une nouvelle classe d'analogues nucléotidiques, élaborés, afin d'obtenir une synergie intéressante des propriétés biochimiques et enzymatiques et reconnues des dérivés « borano » d'un côté et des dérivés « phosphonates » de l'autre. La synthèse de l'analogue boranophosphonate de l'AZT **91** a été réalisée (schéma 1.11). Tout d'abord, le phosphonate **87** a été préparé à partir de la β -thymidine **85**. Une réduction complète par LiAlH_4 , suivie d'une oxydation partielle avec le peroxyde d'hydrogène donne l'acide *H*-phosphinique **89**. Finalement, la désilylation de l'intermédiaire bis(O-silyl)phosphonite, obtenu à partir du composé **90**, après avoir introduit la fonction azoture, conduit à l'analogue de l'AZT

⁶⁹ H. Mutsuya, K.-J. Weinhold, P.-A. Furman, M.-H. Clair, S.-N. Lehrman, R.-C. Gallo, D. Bolognesi, D.-W. Barry, S. Broder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **1985**, 82, 7096-7100.

⁷⁰ E. De Clercq, *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2010**, 10, 507-515.

91. Des conditions identiques ont été appliquées au composé **92**, et ont également permis la formation de l'analoge boranophosphonate du d4T **94** (schéma 1.11).⁷¹

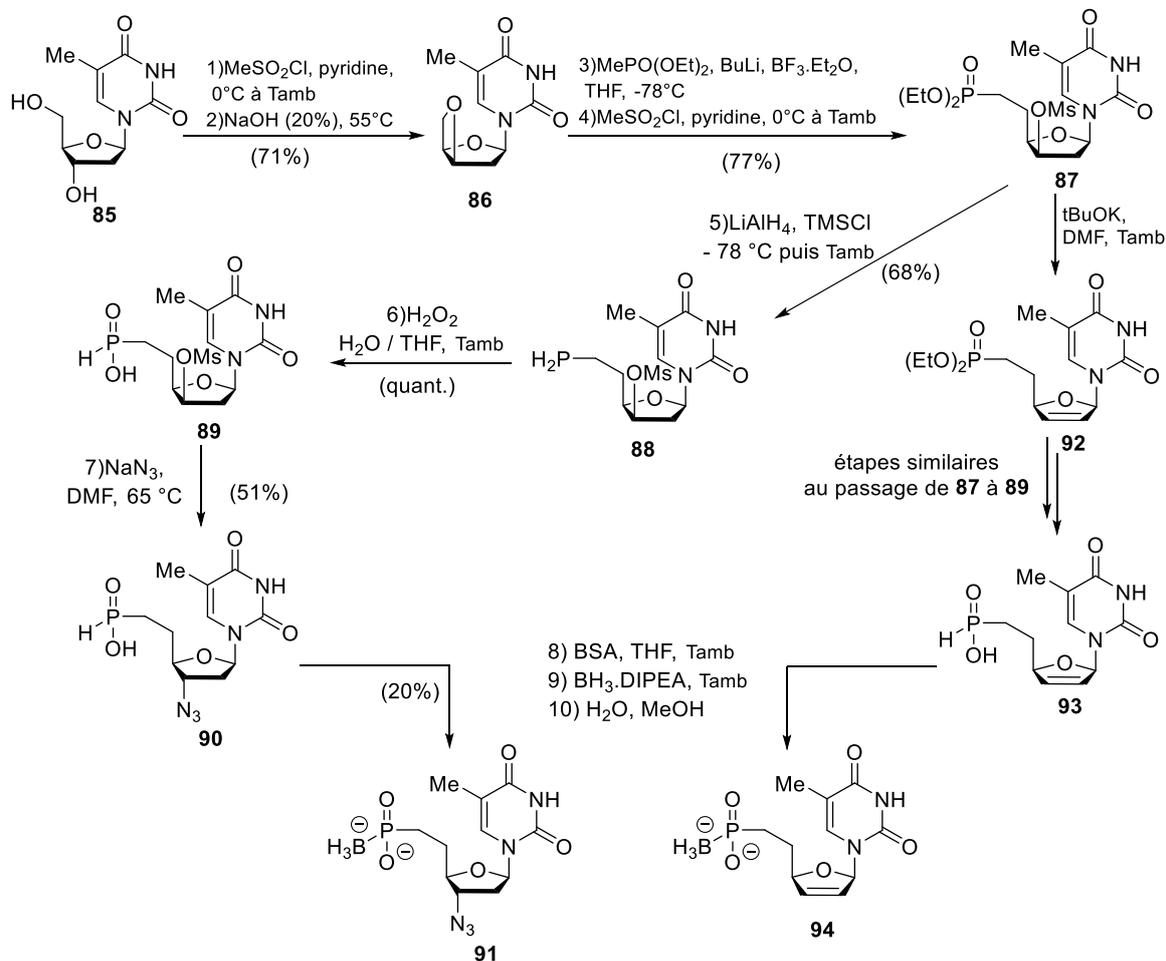


Schéma 1.11 : Synthèse d'analogues boranophosphonates dérivés de l'AZT et du d4T.

Les acides phosphiniques **90**, **93** et les boranophosphinates **91**, **94** ont été évalués *in vitro* pour l'activité antivirale contre le VIH-1, le VIH-1 (III_B) et le VIH-2 (ROD). Aucun n'a montré d'activité, ni de toxicité, même à des concentrations élevées (400 μM). Les mêmes résultats ont été rapportés pour le virus de l'hépatite C (VHC), le virus de l'herpès simplex et autres.

L'absence d'activité peut être expliquée, par la demi-vie courte de ces composés. Ils se dégradent assez rapidement en milieu de culture et cellulaires, selon deux mécanismes : la transformation de la liaison P-B en liaison P-H, et/ou, la rupture de la liaison glycosidique avec

⁷¹ K. Barral, S. Priet, C. De Michelis, J. Sire, J. Neyts, J. Balzarini, B. Canard, K. Alvarez, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 849-856.

libération de la nucléobase, la thymine. Par contraste, les analogues thiophosphonates **95** et **96** dérivés de l'Adéfovir et Ténofovir, synthétisés par la même équipe une année après⁷², ont montré une bonne stabilité, ainsi qu'une excellente activité antivirale contre le VIH-1, le VIH-2 et le VBH. De plus, leurs dérivés diphosphates (**97** et **98**) sont des substrats et inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH-1 sauvage. Incorporés en terminaison de chaîne ils pourraient constituer de futurs médicaments (figure 1.14).

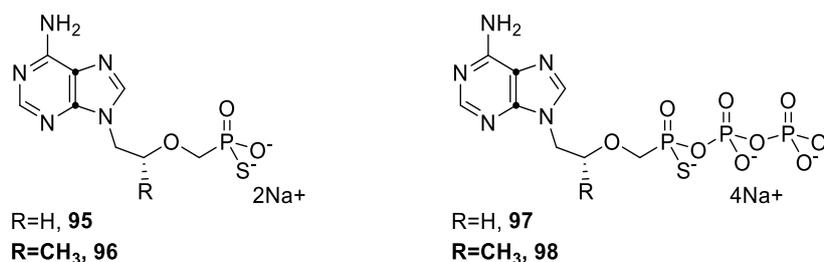


Figure 1.14 : Analogues thiophosphonates dérivés de l'Adéfovir et Ténofovir à activité antirétrovirale.

D'autre part, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), regroupent des agents de structures très diverses. Ils se sont révélés comme des inhibiteurs puissants de la transcriptase inverse (TI), hautement sélectifs pour le VIH (I). Les INNTI représentent le troisième agent à associer aux INTI, à côté des inhibiteurs de protéase (IP), pour constituer la trithérapie, dans le traitement du sida.

A la différence des analogues nucléosidiques, les INNTI inhibent la TI de façon non compétitive, en se fixant directement, sans phosphorylation, sur le site allostérique situé à proximité du site actif de l'enzyme. Cette fixation induit une modification conformationnelle de ce dernier, perturbant ainsi l'interaction de l'enzyme avec ses substrats, les nucléotides.^{73,74}

Afin de trouver de nouveaux INNTI, les phospho-indoles ont été développés par Idenix⁷⁵. La synthèse est représentée dans le schéma 1.12. La protection de l'atome d'azote de l'indole commercial **99** par l'utilisation de chlorure de benzène sulfonyle en présence d'hydrure de sodium dans le DMF, suivie d'une bromation en position 3, ont permis la préparation de l'intermédiaire clé **100** avec un bon rendement. Après une lithiation avec le *n*-butyllitium et une

⁷² K. Barral, C. Weck, N. Payrot, L. Roux, C. Durafour, F. Zoulim, J. Neyts, J. Balzarini, B. Canard, S. Priet, K. Alvarez, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 4281-4288.

⁷³ E. De Clercq, *Chem. Biodiversity.*, **2004**, 1, 44-64.

⁷⁴ E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 1438-1450.

⁷⁵ F.-R. Alexandre, A. Amador, S. Bot, C. Caillet, T. Convard, J. Jakubik, C. Musiu, B. Poddesu, L. Vargiu, M. Liuzzi, A. Roland, M. Seifer, D. Standing, R. Storer, C. B. Dousson, *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 392-395.

réaction avec différents phenylphosphono et phosphinochloridates conduit aux phosphinates **101a-c**, au phosphinamide **101d**, et à l'oxyde de phosphine **101e**. Le composé **101f** a été préparé, toujours à partir de l'indole bromé **100**, mais cette fois ci en utilisant l'oxyde de dichlorophenylphosphine, suivi d'une réaction avec le bromure de méthylmagnésium. Finalement, tous les composés **101a-f** sont déprotégés et leur fonction ester transformée en groupe carboxamide par l'utilisation de l'ammoniac dans le méthanol. L'acide phosphinique **103** est obtenu par hydrogénéolyse du composé **102c**, et le thiophosphinate **104** à partir du produit **102a** à l'aide du réactif de Lawesson.

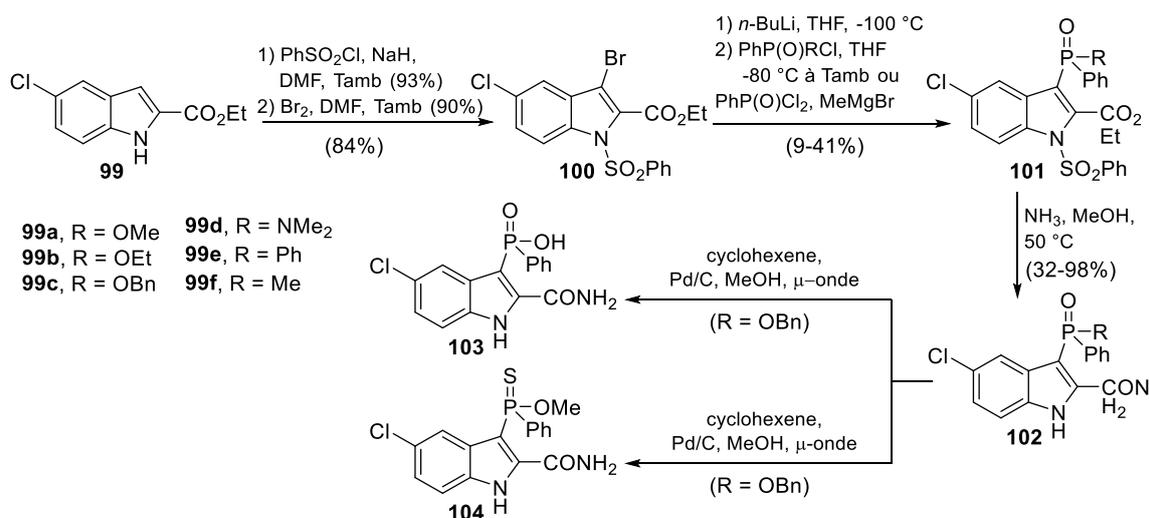


Schéma 1.12 : Synthèse de quelques phospho-indoles comme INNTI.

L'activité antivirale des composés synthétisés (**102a-f**, **103**, **104**) a été évaluée contre le VIH (I) sauvage et les souches résistantes K103N, Y181C et double résistantes K103N/Y181C (tableau 1.1). Une excellente activité a été observée avec le phosphinate **102a** contre le VIH (I) sauvage et les virus simples mutants K103N et Y181C. Après la séparation des deux énantiomères, le phosphinate (*Rp*)-**102a** est presque 1800 fois plus actif que son énantiomère (*Sp*)-**102a**. L'oxyde de phosphine **102f** et le thiophosphinate **104** ont présenté une bonne activité mais seulement contre le virus VIH (I).

Le phosphinate (*Rp*)-**102a** est actuellement en phase clinique II.

Tableau 1.1 : L'activité antivirale « *in vitro* » des phospho-indoles contre le VIH(I) et ses mutants.

	R	WT (EC ₅₀)	K103N (EC ₅₀)	Y181C (EC ₅₀)	K103N / Y181C (EC ₅₀)
102a	OMe	0,7	6,8	10,1	446,6
102b	OEt	1,2	16,4	13,7	> 1250
102c	OBn	33,7	> 1250	> 1250	> 1250
102d	NMe ₂	13,9	> 1250	467	> 1250
102e	Ph	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250
102f	Me	0,8	1382	266	> 1250
103	OH	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250
104(P=S)	OMe	0,4	89,9	41,4	> 1250
<i>(Rp)</i> - 102a	OMe	0,1	1,2	3,6	137,4
<i>(Sp)</i> - 102a	OMe	181,7	> 1250	> 1250	> 1250

3.2.2 Les inhibiteurs de NS3/4A de l'hépatite C

L'hépatite C (VHC) est un virus qui s'attaque aux cellules du foie et qui entraîne l'inflammation de ce dernier. Plus de 170 millions de personnes dans le monde sont infectées par cet agent pathogène et le traitement actuellement, approuvé par la FDA, consiste à une combinaison de l'interféron alpha et de ribavirine. Cependant, seulement 50 % des patients répondent à ce traitement.^{76,77}

La sérine protéase NS3-4A est une protéine non structurale du virus de l'hépatite C. Elle est constituée par un complexe hétérodimère formé par deux protéines du VHC, le domaine N-terminal de la sérine protéase NS3 (sous-unité catalytique) et la protéine NS4A (sous-unité d'activation jouant le rôle de cofacteur). NS3-4A est responsable du clivage protéolytique de la polyprotéine précurseur du VHC : NS3 / NS4A (auto- clivage), NS4A / NS4B, NS4B / NS5A, NS5A et / NS5B (figure 1.15).

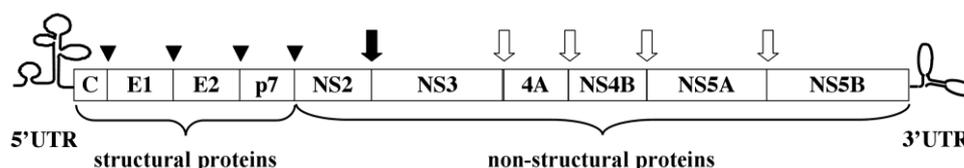


Figure 1.15 : Diagramme schématique du génome du VHC.

⁷⁶ A.-A. Modi, J.-H. Hoofnagle, *Hepatology*, **2007**, 46, 615-617.

⁷⁷ B.-L. Pearlman, *Am. J. Med.*, **2004**, 117, 344-352.

La sérine protéase NS3-4A joue un rôle essentiel dans la réplication du virus. Il a été montré que la modulation négative de l'activité de NS3-4A inhibe la réplication virale.⁷⁸

Différentes molécules ont donc été élaborées comme inhibiteurs de ce complexe et certaines d'entre elles sont utilisées comme médicaments, le Télaprévir et le Bocéprévir.^{79,80}

Afin d'élaborer de nouveaux inhibiteurs de la protéase NS3-4A sérine, Pompei *et al* ont publié la synthèse et l'évaluation *in vitro* des analogues phosphonates et phosphinates **105** du Vaniprévir (MK-7009), un inhibiteur macrocyclique de dérivés d'acides sulfonamidiques (figure 1.16).⁸¹

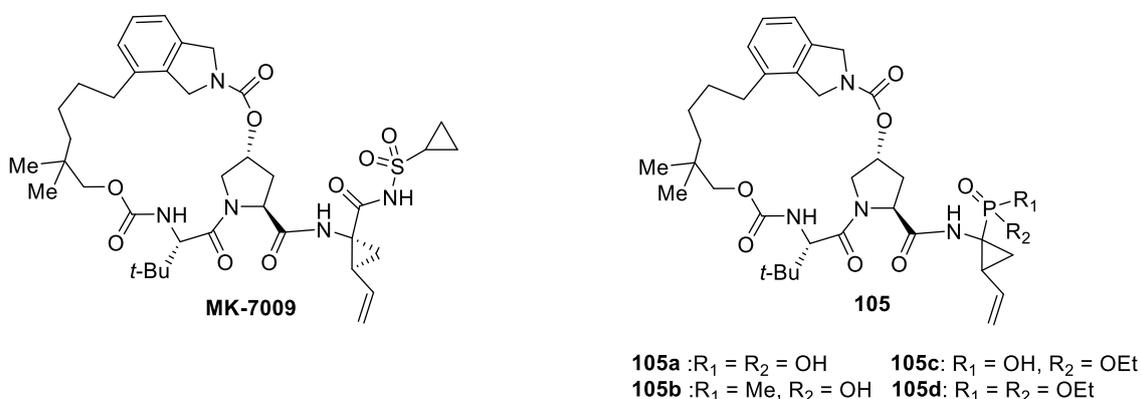


Figure 1.16 : Structure chimique du MK-7009 et de ses analogues phosphinates et phosphonates **105**.

L'analogue phosphinate **105-b** est préparé par un couplage peptidique entre l'acide macrocyclique **111** et l'acide phosphinique **110**, en présence de chloroformiate d'éthyle et de triéthylamine avec un rendement de 11%.^{82,83} La synthèse de l'acide phosphinique **110** est réalisée en plusieurs étapes à partir du produit commercial **106** (schéma 1.13). Ce dernier est transformé en dérivé α -aminophosphonate **108** en deux étapes, la fonction amine de dérivé **108** a été protégé avec un groupement carboxybenzyle (Cbz), son mono-dé-éthylation à l'aide de l'iodure de sodium dans la pyridine donne le phosphonate mono-éthylé **109**. Finalement, la

⁷⁸ A.-A. Kolykhalov, K. Mihalik, S.-M. Feinstone, C.-M. Rice, *J. Virol.*, **2000**, *74*, 2046-2051.

⁷⁹ H.-W. Reesink, S. Zeuzem, C.-J. Weegink, N. Forestier, A. van Vliet, J. de Rooij, L. McNair, S. Purdy, R. Kauffman, J. Alam, PL.-M. Jansen, *Gastroenterology*, **2006**, *131*, 997-1002.

⁸⁰ C. Sarrazin, R. Rouzier, F. Wagner, N. Forestier, D. Larrey, S.-K. Gupta, M. Hussain, A. Shah, D. Cutler, J. Zhang, S. Zeuzem, *Gastroenterology*, **2007**, *132*, 1270-1278.

⁸¹ M. Pompei, M.-E. Di Francesco, U. Koch, N.-J. Liverton, V. Summa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 2574-2578.

⁸² J.-A. McCauley, *Abstract of papers, 235th ACS National Meeting, New Orleans.*, **2008**.

⁸³ N.-J. Liverton, *WO 08/051477.*, **2008**.

réaction du produit **109** avec le chlorure d'oxalyle, puis avec le méthyllithium, suivie d'une hydrolyse de groupements protecteurs, ont permis la formation du composé phosphinate **110**.

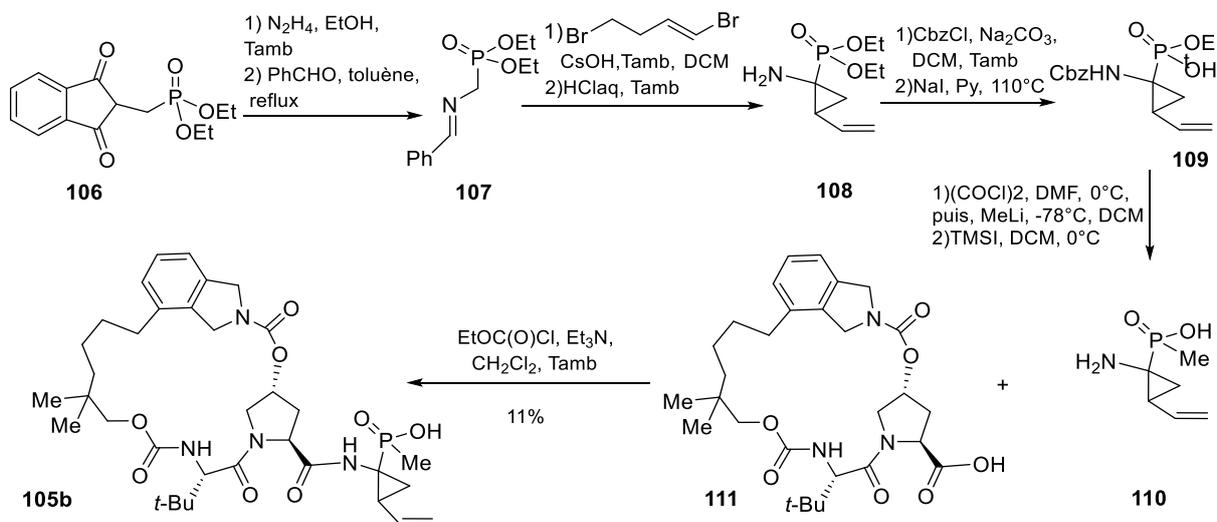


Schéma 1.13 : Synthèse de l'analogue phosphinate **105b** du MK-7009.

L'étude de l'activité inhibitrice des composés synthétisés a montré que l'acide phosphinique **105b** possède la meilleure activité avec un $K_i = 2.4$ nM par rapport aux analogues phosphonates (figure 1.17). Par ailleurs, la présence d'une seule fonction acide libre semble nécessaire. En effet, le phosphonate **105d** est 180 fois moins actif que le monoester **105c**. La déprotection de la seconde fonction ester conduit à une légère perte d'activité. Ainsi, l'acide phosphonique **105a** est 4 fois moins actif que le monoester **105c**.

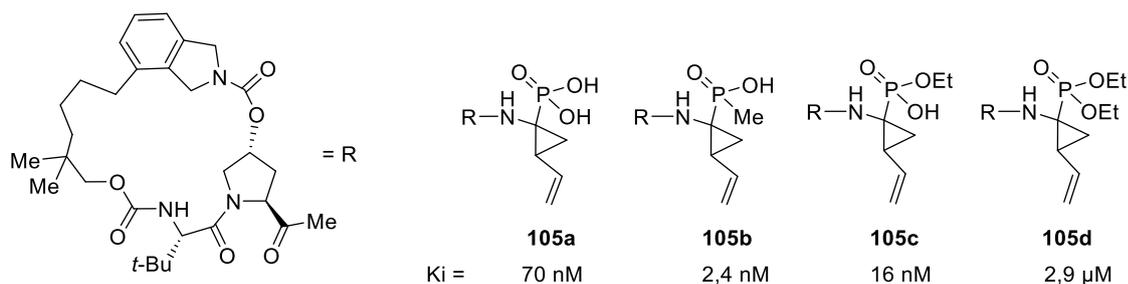


Figure 1.17 : Structures et valeurs de K_i de différents analogues du MK-7009 synthétisés.

D'autre part, Clarke a aussi rapporté la synthèse d'une série d'analogues acycliques **117** et macrocycliques **123** et **124** proches structurellement du Ciluprévir, à partir des acides α -aminophosphiniques **114** et **115**.

Les acides phosphiniques **114** ont été préparés avec une méthode identique à la précédente, (préparation du méthylphosphate **110** à partir du précurseur énantio pur **112**). Les phosphinates **115** ont été obtenus après la formation de l'espèce active (P^{III}) de l'hydrogénophosphate, avec différents halogénures de benzyle, suivie d'une déprotection (schéma 1.14).

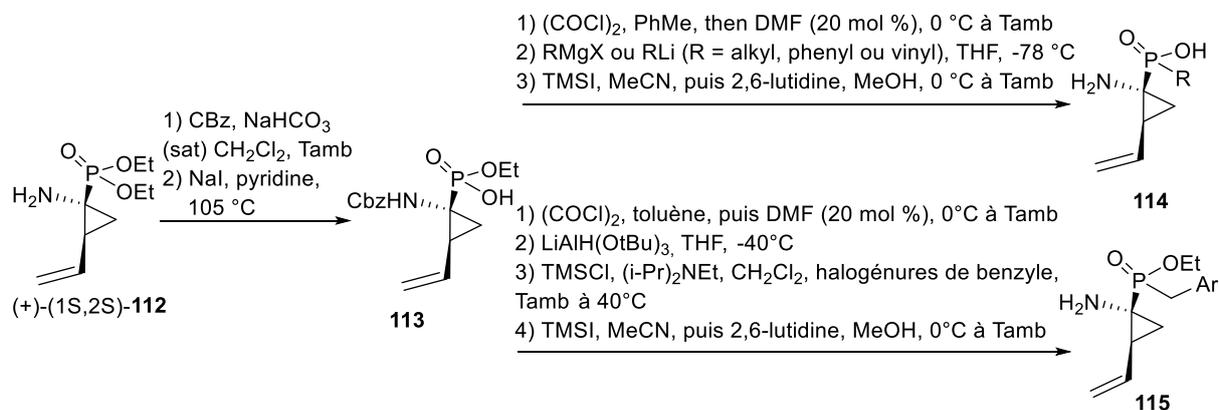


Schéma 1.14 : Préparation des précurseurs α -aminophosphinates **114** et **115**.

Les analogues acycliques du Ciluprevir **117** sont obtenus par couplage, entre les acides phosphiniques et le dipeptide **116**.

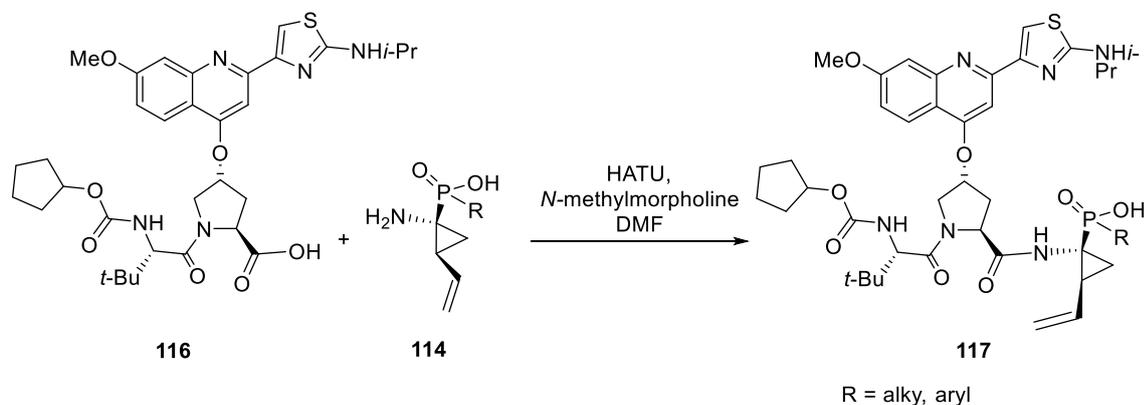


Schéma 1.15 : Préparation des analogues phosphinates acycliques **117**.

La préparation des dérivés macrocycliques requière quelques étapes supplémentaires (schéma 1.16). La 4-hydroxy proline **119** est couplée avec l'acide aminé **118**. La fonction ester du produit obtenu est hydrolysée pour conduire à un acide qui, après estérification intramoléculaire avec la fonction alcool libre du motif hydroxyproline donne un produit bicyclique. La réaction de ce dernier avec les α -aminophosphinates **115**, a permis de régénérer

cette fonction alcool, qui a ensuite été transformée en ester sulfonique, donnant les diènes **120**. Les diènes obtenus sont ensuite engagés dans une réaction de métathèse, puis une substitution nucléophile du groupement sulfonate avec la quinolone **121**, pour donner les esters phosphiniques macrocycliques **122**. L'hydrolyse de la fonction ester phosphinique, suivie de la libération de la fonction amine, puis du traitement de cette dernière avec le chloroformate de cyclopentyle conduit à l'analogue insaturé **123**. L'analogue saturé **124** est obtenu par réduction de la double liaison.

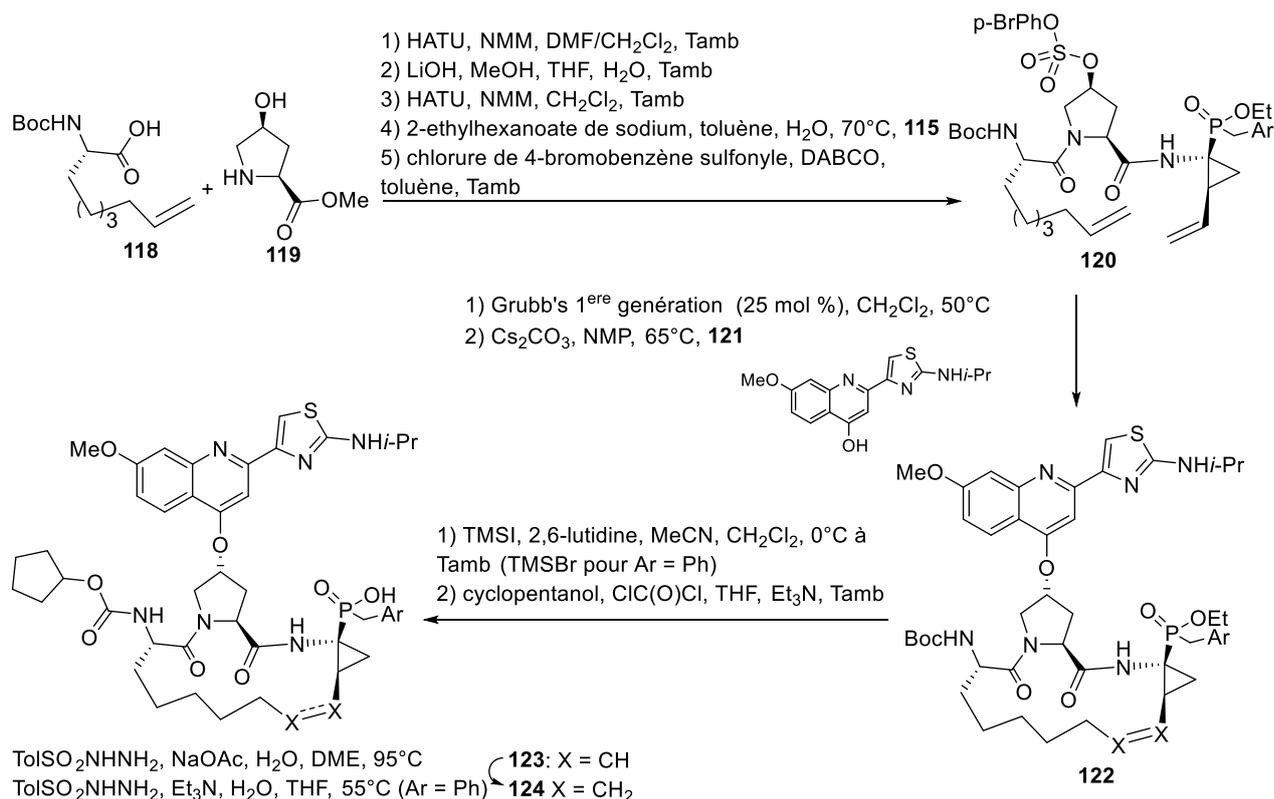


Schéma 1.16 : Préparation des analogues phosphinates macrocycliques **123** et **124**.

Les composés synthétisés **117**, **123** et **124** ont montré une forte activité inhibitrice de la protéase NS3-N4 du VHC. Des valeurs de CI₅₀ entre 6 et 86 nM ont été notées pour les analogues acycliques **117** et entre 3 et 6 nM pour les analogues macrocycliques **123** et **124**. Concernant, les valeurs d'EC₅₀ pour la réplication de VHC dans les cellules HuH7, les meilleurs résultats ont été obtenus avec les dérivés **123** et **124** (EC₅₀ = 5 à 10 nM), par rapport aux valeurs observées avec les dérivés **117** (EC₅₀ = 47 à 3080 nM), ces résultats sont très proches de ceux du Ciluprévir (CI₅₀ = 1nM, EC₅₀ = 1nM).

3.3 Autre activités

3.3.1 Phosphinates comme agents antibactériens

Les uréases bactériennes sont des enzymes qui catalysent l'hydrolyse de l'urée, conduisant à une molécule d'ammoniac et une autre de carbamate. Cette dernière se décompose spontanément, donnant ainsi une autre molécule d'ammoniac et le dioxyde de carbone.^{84,85}

Une forte concentration de l'ammoniac est la cause directe de l'augmentation du pH qui provoque des dommages aux endroits infectés. L'inhibition de ces enzymes est donc très importante pour traiter ces infections causées par différents types de bactéries. Dans ce contexte, Berlicki a développé des dérivés d'acides phosphiniques, des peptides P-méthyl phosphiniques,⁸⁶ des acides P-méthyl-aminométhylphosphiniques⁸⁷ et des acides bis(aminométhyl)phosphiniques⁸⁸, possédant un bon effet inhibiteur contre les uréases de *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Bacillus pasteurii*, *Sporosarcina pasreurii* et *Canavalia ensiformis*.

3.3.2 Phosphinates comme agents antidépresseurs I

Le bupropion (composé développé par GSK) a tout d'abord été utilisé comme antidépresseur (Wellbutrin) et comme aide au sevrage tabagique (Zyban). Son métabolite principal, le (2*S*,3*S*), hydroxybupropion (Radafaxine) présente une activité similaire sur les systèmes de recapture de la dopamine, conjuguée à une meilleure inhibition des transporteurs de la noradrénaline. En outre, le (2*S*,3*S*)-hydroxybupropion a montré une meilleure biodisponibilité, avec une concentration plasmatique plus élevée chez l'homme que son composé parent.⁸⁹ Des phosphinates P-cycliques (1,4,2-oxazaphosphinanes **125**) ont été synthétisés par Volle *et al.* comme analogues de l'hydroxybupropion.¹³ Les essais *in vivo* sur des souris, en utilisant le test de nage forcée, a démontré la capacité des 1,4,2-oxazaphosphinanes de diffuser à travers la barrière hémato-encéphalique et à reproduire l'activité observée avec le médicament commercial, le Bupropion ou de son métabolite à une concentration plus faible. De plus, l'étude

⁸⁴ P.-A. Karplus, M.-A. Pearson, R.-P. Hausinger, *Acc. Chem. Res.*, **1997**, *30*, 330-337.

⁸⁵ B. Krajewska, *J. Mol. Cat B.*, **2009**, *59*, 9-21.

⁸⁶ S. Vassiliou, A. Grabowiecka, P. Kosikowska, A. Yiotakis, P. Kafarski, L. Berlicki, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 5736-5744.

⁸⁷ L. Berlicki, M. Bochno, A. Grabowiecka, A. Bialas, P. Kosikowska, P. Kafarski, *Amino Acids.*, **2012**, *42*, 1937-1945.

⁸⁸ K. Macegoniuk, A. Dzielak, A. Mucha, L. Berlicki, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2015**, *6*, 146-150.

⁸⁹ P.-F. Morgan, D. Musso, J.-J. Partridge, *WO99/37305*, **1999**.

dose-réponse a montré que le composé **126** possède un effet significatif à 10 mg / kg, et donc peut être considéré comme deux fois plus efficace que l'hydroxybupropion.

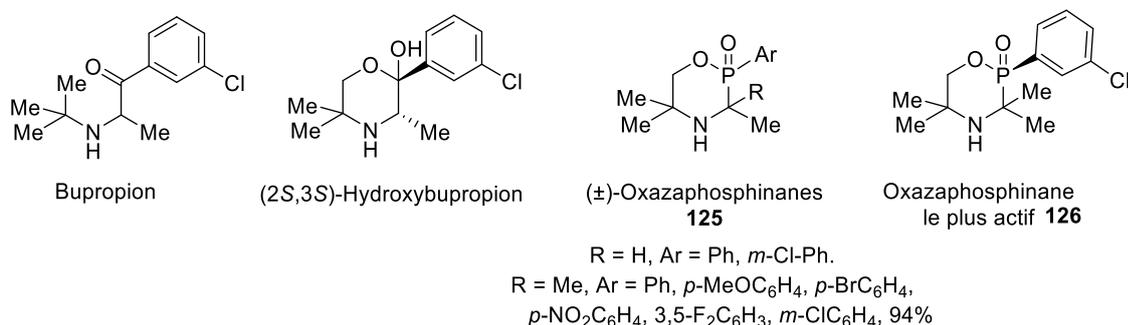


Figure 1.18 : Structure de Bupropion, son métabolite et ses analogues 1,4,2-oxazaphosphinanes.

4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons passé en revue quelques composés contenant le motif phosphinate qui, ont été créés dans le but de trouver de nouvelles biomolécules capables d'interagir sélectivement ou bien d'interférer avec les processus biologiques. Il paraît évident que la présence du groupement phosphinate dans différentes molécules génèrent des activités biologiques diverses et très intéressantes. Cela est due principalement à sa capacité pour mimer d'autres groupements chimiques, comme les groupements acide carboxylique et phosphate, présents dans de nombreuses molécules naturelles ou synthétiques. Pour les analogues de phosphate, il est admis que l'origine de ces activités est la grande stabilité chimique et enzymatique de la liaison phosphore-carbone dans le milieu physiologique. En contraste avec les phosphonates, à ce jour, le seul médicament de la famille des phosphinates, disponible sur le marché est le Fosinopril, utilisé contre l'hypertension artérielle.

Chapitre 2
Synthèse diastéréosélective et modification structurale

1. Synthèse des phostines

Comme nous l'avons indiqué aux chapitres précédents, les phosphinosucres sont des analogues de glycosides qui présentent un squelette 1-oxa-2-phosphinane et qui ont montré un effet antiprolifératif sur les cellules C6 de glioblastome de rat, ainsi que sur des lignées cellulaires de glioblastomes humains.

Nous nous sommes intéressés aux phostines, issues du 2,3,5-tri-*O*-benzyl-*D*-arabinofuranose. Ces composés ont été préparés par réaction de ce dernier avec l'hydrogénéphénylphosphinate d'éthyle **2**, en présence d'une quantité catalytique de *tert*-butanolate de potassium dans le THF, à température ambiante. Quatre phostines diastéréoisomères **3a-d** ont été générées, avec des ratios respectifs de 26/28/19/27 (schéma 2.1).

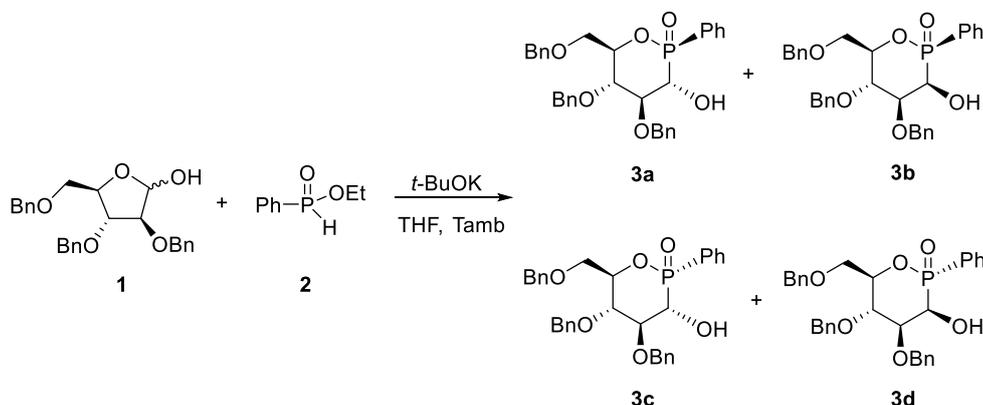


Schéma 2.1 : Synthèse des phostines *via* le *D*-arabinofuranose *O*-benzylé.

Parmi, les quatre diastéréoisomères formés, les deux premiers **3a** et **3b**, ont pu être isolés du milieu réactionnel, par une simple précipitation, dans l'éther diéthylique. La séparation des deux autres diastéréoisomères **3c** et **3d** est plus difficile, de plus, le diastéréoisomère **3c**, s'est révélé être moins stable configurationnellement. Cette instabilité peut être expliquée par l'épimérisation, sur colonne chromatographique, du groupement phényle en position axiale sur le phosphore qui passe en position équatoriale donnant ainsi le stéréoisomère **3a**.

Par la suite, les phostines **3a** et **3b** ont été séparés par chromatographie flash, en réalisant des injections successive de 0.5 g et 1.5 g de mélange **3a/3b** (~ 60/40), sur des colonnes de 120 g et 800 g de silice 15 μ m. L'éluant utilisé, est un mélange chloroforme/éther-diéthylique/toluène (6/3/1).

La séparation a été également possible par recristallisation du mélange **3a/3b** (~ 60/40) dans l'acétone. Quatre recristallisations successives ont permis d'obtenir le diastéréoisomère **3a** pur

(> 99,8% par RMN du ^{31}P et par HPLC). Puis, les filtrats obtenus, après recristallisation sont rassemblés et purifiés par la méthode chromatographique décrite précédemment.

La différence d'activité obtenue lors des tests d'antiprolifération sur des cellules cancéreuses à partir des diastéréoisomères **3a** et **3b**, ainsi que les difficultés rencontrées lors de leurs purification, nous a incités à développer des méthodes de synthèse diastéréosélective afin d'obtenir majoritairement le phosphinosucre le plus actif **3a**. Mais, avant d'évoquer l'approche choisie pour atteindre notre but, nous allons discuter le mécanisme de la réaction.

- Mécanisme de la réaction pour la formation des phosphines **3a-d**

La première étape consiste en l'addition nucléophile du mélange racémique de l'hydrogénophosphinate, sous sa forme racémique et anionique P^{III} , sur la fonction aldéhyde du sucre qui, en solution, est en équilibre avec la forme cyclique hémi-acétal. Cette étape peut s'effectuer sur les deux faces diastérotopes de l'aldéhyde. Cette réaction d'addition, connue sous le nom de réaction de Pudovik, peut être contrôlée dans notre cas par les deux réactifs, conduisant alors à la formation d'un intermédiaire alcoolate α -phosphoré, sous forme de quatre diastéréoisomères.

La deuxième étape est une prototropie entre l'alcoolate formé et l'alcool en position 5 de la même molécule, suivie d'une transestérification intramoléculaire, qui s'effectue normalement selon un mécanisme de type $\text{S}_{(\text{N})}\text{P}$ avec inversion de configuration de l'atome de phosphore, permettant finalement la formation des phosphinosucres **3a-d** (schéma 2.2). Formellement, cette dernière étape est considérée comme une réaction de type 6-exo-tet. Elle est favorable selon les règles de Baldwin.

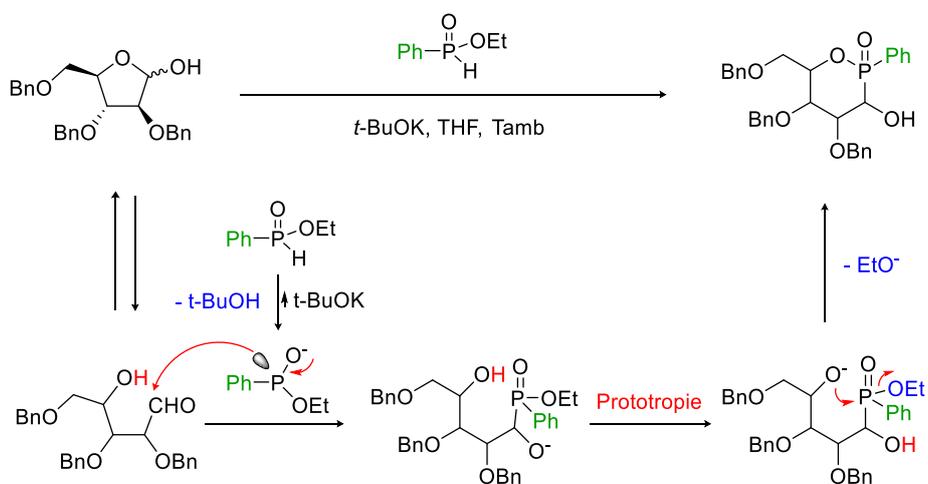


Schéma 2.2 : Mécanisme réactionnel pour la formation des phosphinosucres **3a-d**.

L'approche que nous avons choisie afin de former majoritairement le phosphinosucre **3a**, était d'introduire une diastéréosélection au cours de la synthèse des oxaphosphinanes, en contrôlant l'étape d'addition du phosphinate sur l'aldéhyde, et cela par l'utilisation des catalyseurs chiraux qui pourraient alors introduire une modification de la diastéréosélection à la réaction.

2. Synthèse diastéréosélective

2.1 Bilan bibliographique sur l'hydrophosphonylation et l'hydrophosphinylation asymétrique d'aldéhydes

La réaction de Pudovik est l'une des réactions les plus connues pour la construction d'une liaison carbone-phosphore et pour la formation des α -hydroxyphosphonates et phosphinates. Elle consiste en l'addition d'un alkyl- ou d'un arylphosphite sur un aldéhyde ou une cétone.⁹⁰

L'utilisation des catalyseurs chiraux est la méthode la plus utilisée pour réaliser une hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhyde, par la réaction de Pudovik. Différents catalyseurs chiraux ont été décrits dans la littérature et selon la nature de ces derniers on peut distinguer des catalyseurs organiques et des catalyseurs organométalliques.

2.1.1 Les catalyseurs organiques

Les catalyseurs organiques chiraux sont peu représentés. À ce jour, seulement trois exemples ont été décrits. Wynberg *et al* ont été les premiers à rapporter l'utilisation d'un catalyseur organique dans les réactions d'hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhyde, et cela par l'utilisation d'un alcaloïde.⁹¹ L'addition de phosphites de dialkyles à l'ortho-chloro ou à l'ortho-nitrobenzaldéhyde, en présence de la quinine **2.1**, a permis l'obtention des α -hydroxyphosphonates correspondants avec des excès énantiomériques dépendant fortement de la nature du phosphite utilisé. De bons excès énantiomériques de 85% ont été obtenus lors de l'utilisation du phosphite de di-*t*-butyle tandis que les phosphites de diméthyle et de di-*i*-propyle conduisent respectivement à des *ee* de 10% et 21% (schéma 2.3).

⁹⁰ A.-N. Pudovik, I.-V. Konovalova, *Synthesis*, **1979**, 81-96.

⁹¹ a) H. Wynberg, A.-A. Smaardijk, *Tetrahedron lett.*, **1983**, 24, 5899-5900, b) A.-A. Smaardijk, S. Noorda, F.-V. Bolhuis, H. Wynberg, *Tetrahedron lett.*, **1985**, 26, 493-496.

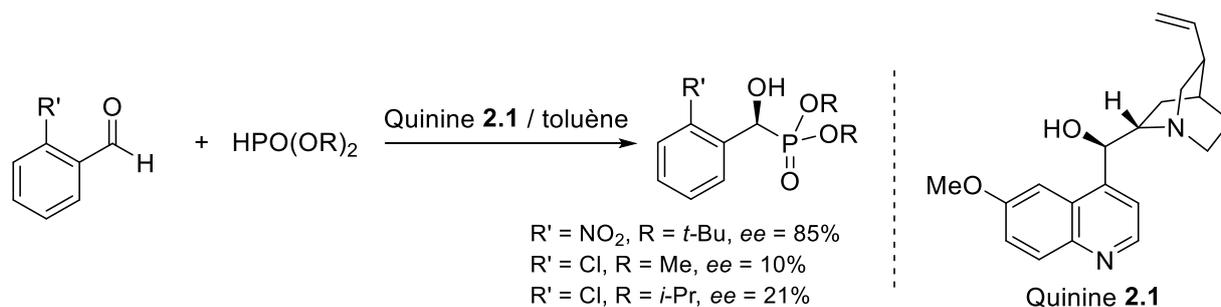


Schéma 2.3 : Hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhydes catalysée par la quinine **2.1**.

Cette approche était moins attrayante, au vu du nombre insuffisant d'aldéhydes rapportés, et aussi la nécessité d'utiliser la recristallisation pour améliorer l'excès énantiomérique, d'autres groupes de recherche ont développés des approches différentes.

En 2009 Ooi *et al* ont repris le principe d'organocatalyse dans les réactions d'hydrophosphonylation d'aldéhydes, par utilisation du sel de phosphonium chiral **2.2** en présence de tertibutylate de potassium. Dans son principe cette réaction s'apparente à une catalyse par transfert de phase. Le sel de phosphonium permet la formation d'une paire ionique chirale avec l'anion du phosphite de diméthyle. Cette réaction a été conduite avec le diméthylphosphite et des aldéhydes aromatiques et aliphatiques. De bons rendements et des bons excès énantiomériques (91-99%) ont été obtenus (schéma 2.4).⁹²

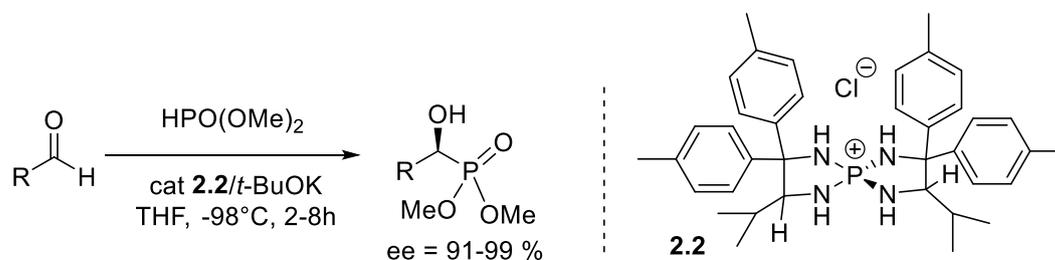


Schéma 2.4 : Hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhydes catalysée par le sel de phosphonium **2.2**.

En 2014, un autre catalyseur organique, de type squaramide a été décrit par Herrera *et al*.⁹³ Il s'est révélé très efficace, en termes de réactivité et aussi d'énantiosélectivité, dans la

⁹² D. Uraguchi, T. Ito, T. Ooi, *J. Am. Chem. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3836-3837.

⁹³ J.-V. Alegre-Requena, E. Marqués-López, P.-J. Sanz Miguel, R.-P. Herrera, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 1258-1264.

condensation de différents aldéhydes aromatiques et aliphatiques avec le phosphite de diphenyle, qui a été utilisé pour la première fois dans ce type de réaction (schéma 2.5).

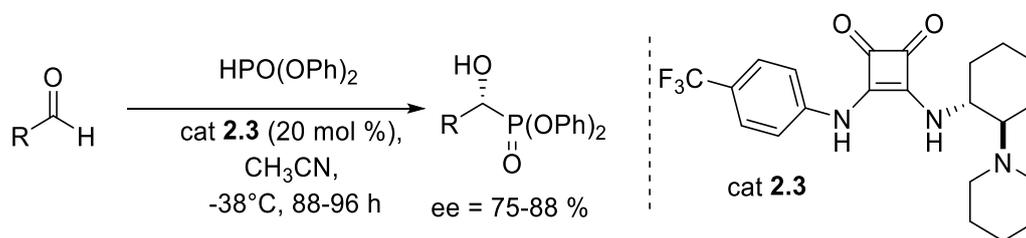


Schéma 2.5 : Hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhydes catalysée par le squaramide **2.3**.

Les auteurs rapportent que le squaramide agit comme un catalyseur bifonctionnel. En effet, les deux groupements NH du catalyseur sont susceptibles de former des liaisons hydrogène avec le carbonyle de l'aldéhyde, induisant une augmentation du caractère électrophile de ce dernier. En parallèle, le groupement amine tertiaire du cycle pipéridine du squaramide agit comme base de Lewis, en établissant une liaison hydrogène avec le proton acide du phosphite de diphenyle. L'attaque du phosphore s'effectue par la face *Re* de l'aldéhyde, et conduit donc à la formation des (*R*)- α -hydroxyphosphonates (figure 2.1).

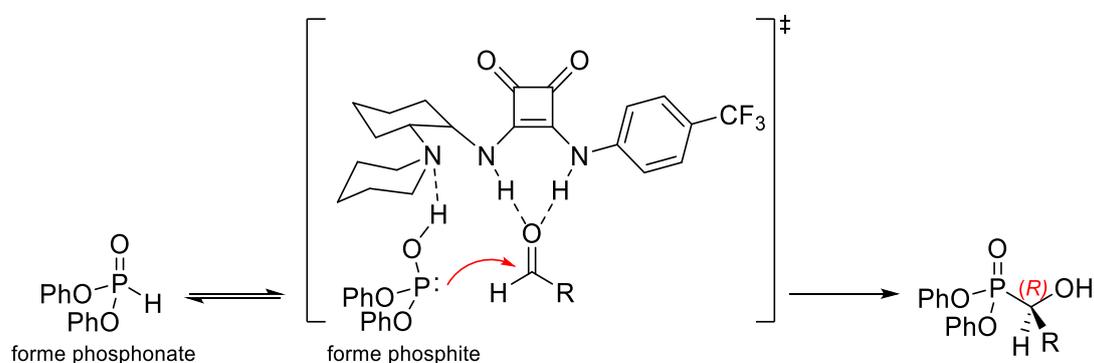


Figure 2.1 : État de transition schématisé par Herrera.

2.1.2. Les catalyseurs métalliques

La majorité des catalyseurs métalliques utilisés dans les réactions d'hydrophosphonylation asymétrique met en jeu des centres cationiques à caractère dur et fortement oxophiles. Le rôle principal est d'intervenir en tant qu'acides de Lewis et permettre la coordination de l'ensemble des espèces réactives dans un environnement chiral.

a. Catalyseurs à base de titane

En 1993, Shibuya *et al* ont décrit l'utilisation d'un complexe de titane, formé à partir de l'isopropoxyde de titane et du tartrate de diisopropyle, dans l'hydrophosponylation d'aldéhydes aromatiques avec le phosphite de diéthyle. L'utilisation de ce système catalytique a permis la formation des α -hydroxyphosphonates avec des excès énantiomériques modérés de 52 à 53% (schéma 2.6).⁹⁴ Le catalyseur 2.4 est en fait une espèce dimérique comme a pu le démontrer Sharpless lors de la mise au point des réactions d'époxydation énantiosélective des alcools allyliques.

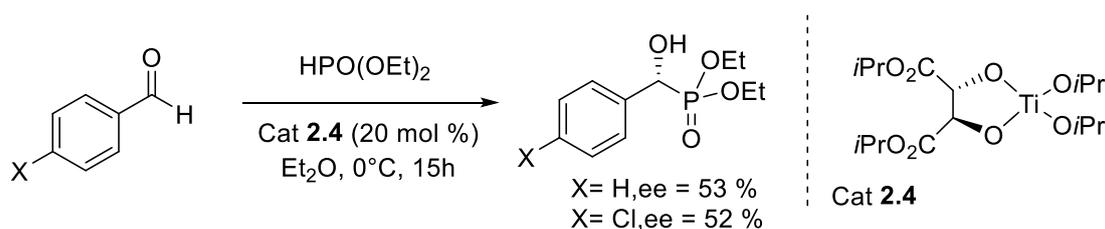


Schéma 2.6 : Hydrophosponylation asymétrique d'aldéhydes par le catalyseur de titane **2.4**.

Spilling *et al* ont ensuite utilisé cette approche dans la condensation de différents aldéhydes avec le phosphite de diméthyle. Différents diols chiraux ont été testés comme ligands du titane, le meilleur était le cyclohexanediol. Le catalyseur **2.5** a amélioré légèrement la stéréosélectivité de la réaction et des excès énantiomériques variant entre 42% et 70% ont été observés (schéma 2.7).⁹⁵

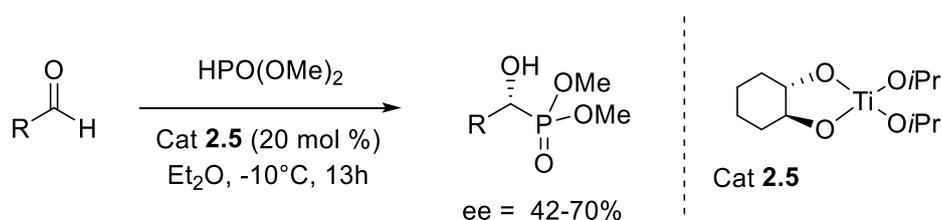


Schéma 2.7 : Hydrophosponylation asymétrique d'aldéhydes par le catalyseur **2.5**.

En 2008, un complexe catalytique beaucoup plus efficace a été rapporté par You *et al.*, il résulte de la combinaison d'un BINOL substitué, d'un alcaloïde dérivé de la cinchonine et de l'isopropoxyde de titane. Les rendements et les excès énantiomériques rapportés sont très élevés, que ce soit avec les aldéhydes aromatiques ou aliphatiques. De faibles quantités de catalyseur sont nécessaires. L'état de transition proposé est basé sur le caractère bifonctionnel

⁹⁴ T. Yokomatsu, T. Ymagishi, S. Shibuya, *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, 4, 1779-1782.

⁹⁵ M.-D. Groaning, B.-J. Rowe, C.-D. Spilling, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5485-5488.

du catalyseur, où le titane joue le rôle de l'acide de Lewis pour activer l'aldéhyde et l'atome d'azote de du motif quinuclidine joue le rôle d'une base pour activer le phosphite, *via* la formation d'une liaison hydrogène avec ce dernier. Cet état de transition favorise très majoritairement l'attaque sur la face *Si* de l'aldéhyde et donc à la formation des (*S*)- α -hydroxyphosphonates (schéma 2.8).⁹⁶

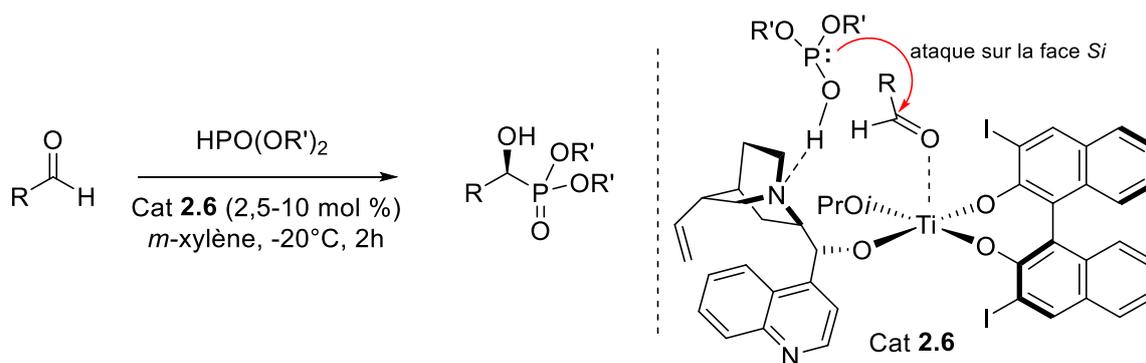


Schéma 2.8 : Hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhydes par le catalyseur de titane **2.6** et l'état de transition proposé par You.

b. Catalyseurs à base de lanthane

En 1993, Schibuya *et al* ont étudié l'activité catalytique d'un complexe hétérobimétallique contenant des ligands BINOL « LLB » dans l'hydrophosphonylation d'aldéhydes aromatiques avec le phosphite de diéthyle. En présence du LLB, la réaction a permis la formation des α -hydroxyphosphonates avec de bons rendements et avec des excès énantiomériques dépendant de l'effet électronique du substituant en position *para* de l'aldéhyde aromatique utilisé.⁹⁷ Indépendamment et dans les mêmes conditions, Spilling a décrit la synthèse de l' α -hydroxyphosphonate issu de la condensation du cinnamaldéhyde et du phosphite de diméthyle, avec seulement 33% d'excès énantiomérique (schéma 2.9).⁹⁸

⁹⁶ F. Yang, D. Zhao, J. Lan, P. Xi, L. Yang, S. Xiang, J. You, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 5646-5649.

⁹⁷ T. Yokomatsu, T. Ymagishi, S. Shibuya, *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, 4, 1783-1784.

⁹⁸ N.-P. Rath, C.-D. Spilling, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 227-230.

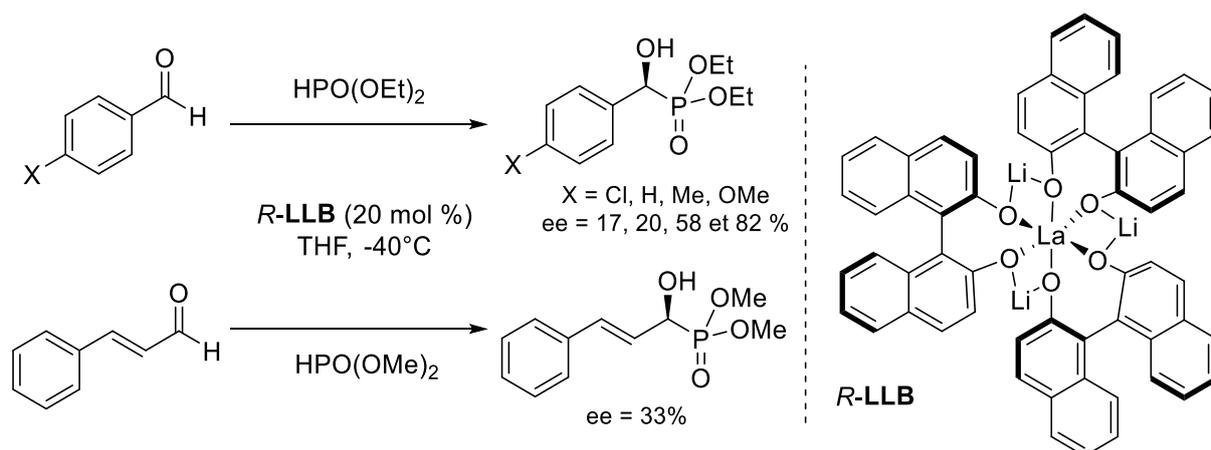


Schéma 2.9 : Utilisation du *R*-LLB dans l'hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhydes.

Par la suite Shibasaki *et al* ont montré que l'addition lente de l'aldéhyde au milieu réactionnel à basse température (-78°C), améliore l'excès énantiomérique de la réaction. Dans ces conditions, ils ont rapporté des excès énantiomériques entre 61 et 95 % pour différents aldéhydes aromatiques et aliphatiques (schéma 2.10).⁹⁹

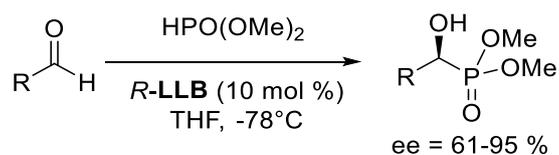


Schéma 2.10 : Effet de l'addition lente de l'aldéhyde dans l'hydrophosphonylation catalysée par le *R*-LLB.

Selon l'explication rapportée, le phosphite activé par le complexe catalytique peut s'additionner à l'aldéhyde précoordiné au lanthane et aussi à l'aldéhyde non activé. Donc l'addition lente de l'aldéhyde peut diminuer le *ratio* de ce dernier par rapport à l'aldéhyde activé, dans le milieu réactionnel, en laissant le temps nécessaire pour régénérer le catalyseur, et cela bien sûr avec les aldéhydes réactifs (figure 2.2).

⁹⁹ H. Sasai, M. Bougauchi, T. Arai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 2717-2720.

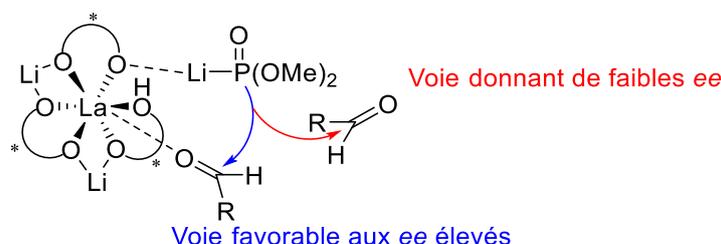


Figure 2.2 : État de transition proposé dans l'hydrophosphonylation d'aldéhydes par le R-LLB.

c. Catalyseurs à base d'aluminium

La première utilisation des catalyseurs à base d'alcoolates d'aluminium a été rapportée par Shibasaki *et al* par l'utilisation du complexe hétérobimétallique « ALB ». L'hydrophosphonylation des aldéhydes aromatiques et des aldéhydes α,β -insaturés avec le phosphite de diméthyle en présence du ALB a permis la formation des α -hydroxyphosphonates avec de bons rendements et des excès énantiomériques allant de 55 à 90%. Par contre, un faible *ee* est obtenu avec les aldéhydes aliphatiques (schéma 2.11).¹⁰⁰

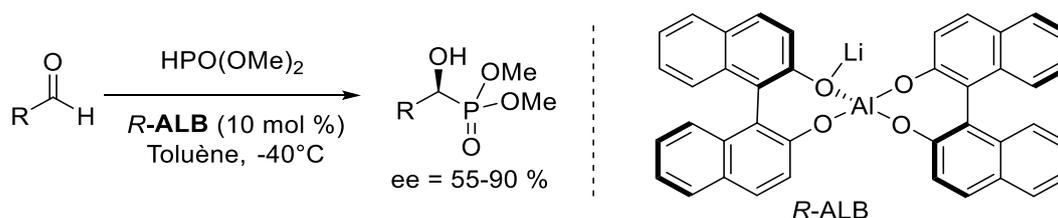


Schéma 2.11 : L'hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhydes catalysée par le R-ALB.

Le catalyseur ALB a ensuite été testé dans l'hydrophosphinylation, par Shibuya *et al*. Dans un premier temps, la réaction du benzaldéhyde avec un excès d'hypophosphite de méthyle a conduit à la formation de l'*H*-phosphinate **2.7a** avec 62 % de rendement et un excès énantiomérique de 85 %, déterminé après sa transformation en phosphonate **2.8b** par oxydation. La réaction a été étendue, dans les mêmes conditions au *p*-tolualdéhyde et l'isobutyraldéhyde, les hydrogénophosphinates résultant de ces derniers ont été obtenus avec 81% et 37% de rendement, et avec des excès énantiomériques égaux à 79 % et 43 %, respectivement, montrant que l'hydrophosphinylation avec les aldéhydes aromatiques donne de meilleurs résultats qu'avec les aldéhydes aliphatiques. Une double hydrophosphinylation a été tentée en utilisant

¹⁰⁰ T. Arai, M. Bougauchi, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2926-2927.

un excès d'aldéhyde, permettant la formation de α,α' -dihydroxyphosphinates **2.11** avec des rendements modérés ainsi que de faibles diastéréo- et énantiosélectivités (schéma 2.12).¹⁰¹

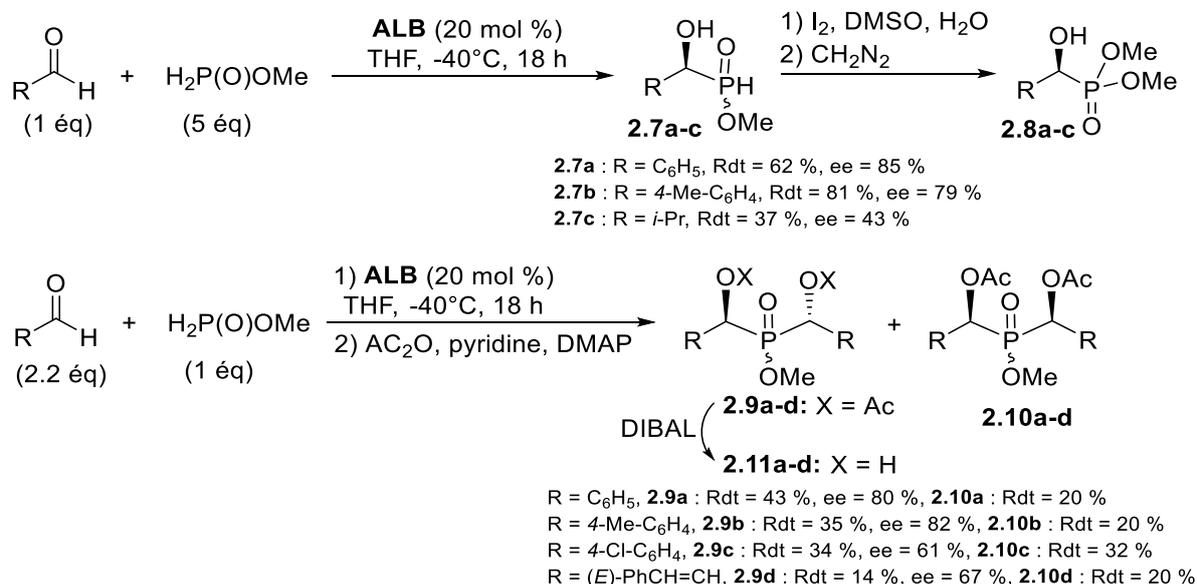


Schéma 2.12 : Utilisation du LLB dans l'hydrophosphinylation asymétrique d'aldéhydes.

Les complexes d'aluminium de type : SalenAlMe et SalanAlOH, rapportés par Kee, ont aussi été utilisés dans d'hydrophosphonylation d'aldéhydes. Les produits de condensations entre les aldéhydes aromatiques et le phosphite de diméthyle ont été obtenus avec des excès énantiomériques inférieurs à 60 % (schéma 13).¹⁰² L'utilisation du complexe SalalenAlCl par Katsuki, a montré une énantiosélectivité supérieure à celle observée avec les complexes Salen et Salan, rapportés par Kee. Des excès énantiomériques entre 81 et 94 % ont été obtenus avec différents aldéhydes, après 48 h de réaction en présence de 10 % molaire de catalyseur.¹⁰³ La réactivité et l'énantiosélectivité de la réaction ont été améliorés et, cela, par l'utilisation de 2 mol % de catalyseur et par l'addition d'une quantité stœchiométrique (1 éq) de carbonate de potassium (schéma 2.13).¹⁰⁴

¹⁰¹ T. Yamagishi, T. Yokomatsu, K. Suemune, S. Shibuya, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 12125-12136.

¹⁰² a) J.-P. Duxbury, A. Cawley, M. Thornton-Pett, L. Wantz, J.-N.D. Warne, R. Greatrex, D. Brown, T.-P. Kee, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4403-4406. b) C.-V. Ward, M. Jiang, T.-P. Kee, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 6181-6184. c) J.-P. Duxbury, J.-N.D. Warne, R. Mushtaq, C. Ward, M. Thornton-Pett, M. Jiang, R. Greatrex, T.-P. Kee, *Organometallics*, **2000**, *19*, 4445-4457.

¹⁰³ B. Saito, T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4600-4602.

¹⁰⁴ K. Suyama, Y. Sakai, K. Matsumoto, B. Saito, T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 797-799.

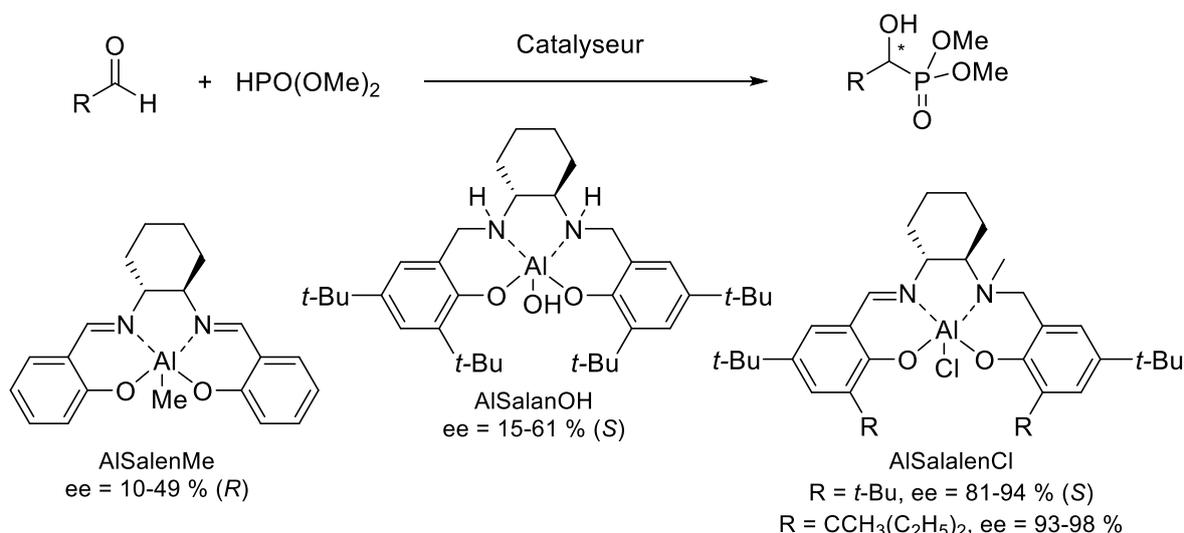


Schéma 2.13 : Utilisation des complexes d'aluminium avec ligands Salen, Salan et Salalen dans l'hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhyde.

Un autre catalyseur d'aluminium a été utilisé par Feng *et al*, il est généré *in situ* par la réaction de chlorure de diéthylaluminium avec la base de Schiff **2.12**. Ce complexe a montré sa grande capacité catalytique dans l'hydrophosphonylation de différents aldéhydes (aromatiques et aliphatiques) avec une excellente énantiosélectivité, et cela en présence du diéthylphosphite (schéma 14).¹⁰⁵ Par la même méthodologie, le catalyseur bifonctionnel **2.14** a été préparé et utilisé avec succès dans l'hydrophosphonylation d'une large gamme d'aldéhydes. D'excellents rendements (71-99 %) et des bons excès énantiomériques (45-87 %) ont été rapportés. Selon le mécanisme proposé, la première étape est la fixation de l'aldéhyde sur le catalyseur, qui peut l'activer *via* deux types d'interactions : la plus forte est établie entre la lacune électronique de l'aluminium et l'oxygène de la fonction aldéhyde. La seconde implique la formation d'une liaison hydrogène entre l'atome du chlore porté par le catalyseur et l'hydrogène de l'aldéhyde. La deuxième étape est l'activation du phosphite de diéthyle par l'amine tertiaire du catalyseur, qui joue le rôle d'une base. Cet état de transition (schéma 2.14) favorise l'attaque sur la face *Si* de l'aldéhyde, permettant ainsi la formation des (*S*)- α -hydroxyphosphonates.¹⁰⁶

¹⁰⁵ X. Zhou, X. Liu, X. Yang, D. Shang, J. Xin, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 392-394.

¹⁰⁶ S. Gou, X. Zhou, J. Wang, X. Liu, X. Feng, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 2864-2870.

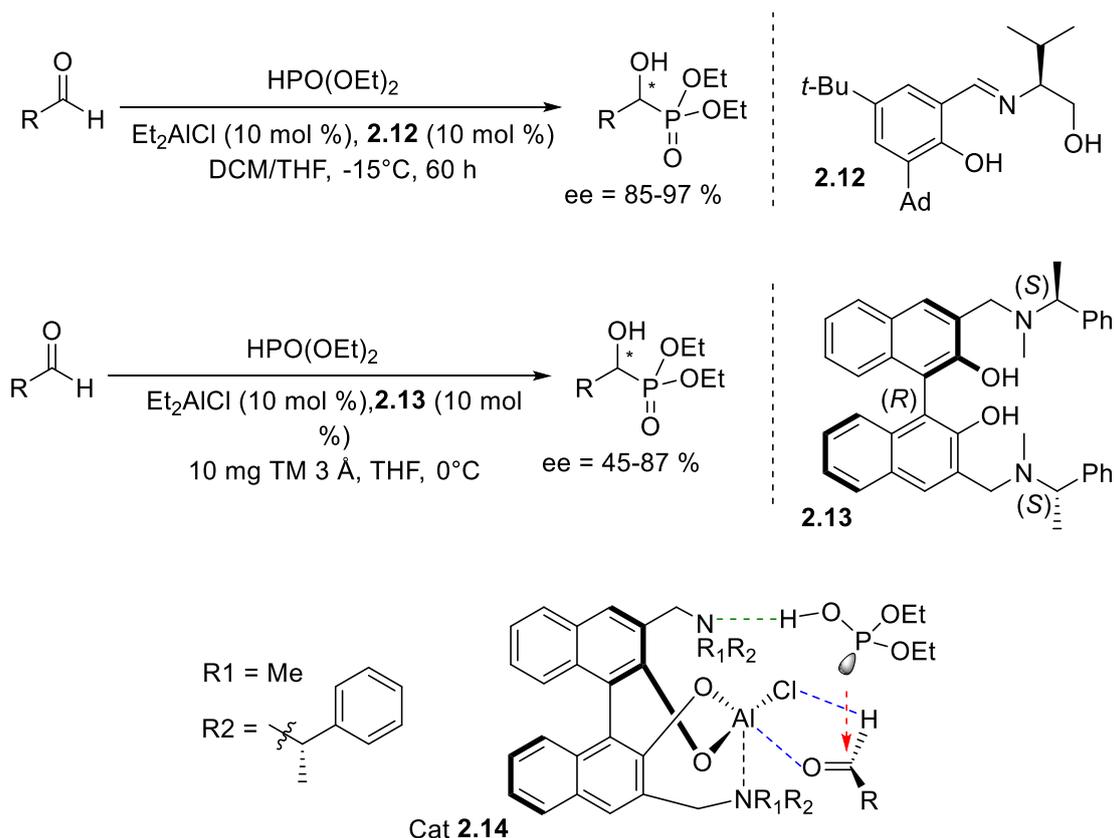


Schéma 2.14 : Hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhyde par des complexes d'aluminium développée par Feng.

D'autre part, Yamamoto a montré l'efficacité du catalyseur **2.15**, où l'utilisation d'un pourcentage très faible (1 mol %) de ce dernier, conduit aux produits de condensations, à partir de différents aldéhydes, avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques (82-97%) et après seulement quelques minutes de réaction. Mais son employabilité reste limitée au phosphite de bis(2,2,2-trifluoroéthyle) (schéma 2.15).¹⁰⁷

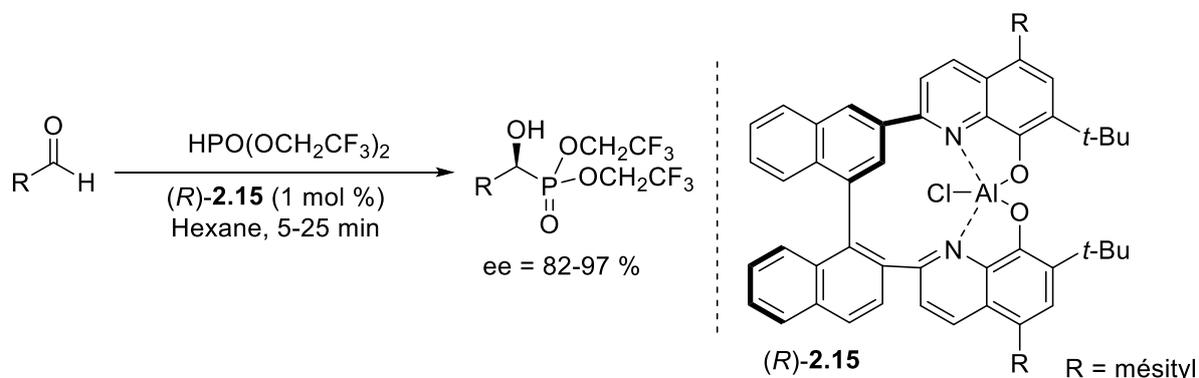


Schéma 2.15 : Hydrophosphonylation asymétrique d'aldéhydes selon les conditions de Yamamoto.

¹⁰⁷ J.-P. Abell, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 10521-10523.

2.2 Essais de synthèse diastéréosélective

Dans un premier temps, nous avons voulu tester les bases organiques chirales comme catalyseurs de réaction. Alors, un essai a été effectué, en faisant réagir le 2,3,5-tri-*O*-benzyl-*D*-arabinofuranose avec l'hydrogénophénylphosphinate de méthyle en présence de 10 mol % de la cinchonidine (entrée 1, tableau 2.1) dans le toluène. Après une nuit de réaction à température ambiante, les spectres RMN du phosphore découplé proton ont montré l'absence de réaction. Par la suite, nous avons opté pour la métal-catalyse. Nous avons choisi d'utiliser le catalyseur de titane décrit par You. Deux tentatives ont été réalisées, dans les mêmes conditions qu'avant, en présence des complexes catalytiques, générés *in situ* par réaction entre le *R*-binaphtol, l'isopropoxyde de titane et la cinchonidine (entrée 2, tableau 2.1) ou la cinchonine (entrée 3, tableau 2.1). Aucun de ces deux catalyseurs bifonctionnels n'a permis de déclencher la réaction, soit par activation de la fonction aldéhyde ou l'hydrogénophosphinate.

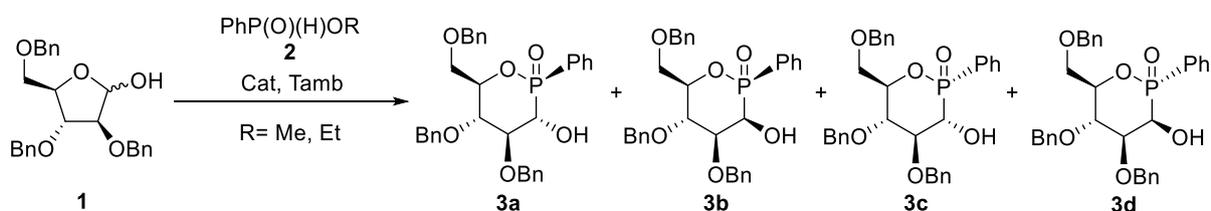


Tableau 2.1 : Utilisation des catalyseurs chiraux dans les essais de synthèse asymétrique des phosphinosucres.

Entrée*	Catalyseur	Résultat
1	cinchonidine	Pas de réaction
2	<i>R</i> -binaphtol / Ti(<i>Oi</i> -Pr) ₄ / cinchonidine	Pas de réaction
3	<i>R</i> -binaphtol / Ti(<i>Oi</i> -Pr) ₄ / cinchonine	Pas de réaction

*Réaction effectuée dans le toluène avec 10 mol % de catalyseur et 1.1 eq du phénylphosphinate de méthyle.

Des catalyseurs achiraux comme : le (*t*-BuO)₄Ti, le (*t*-BuO)₃Al et l'acide tris(pentafluorophenyl) de bore ont aussi été testé, et se sont révélés inactifs, confirmant que l'activation de la réaction avec des acides de Lewis s'est avérée difficile, avec notre aldéhyde (entrée 1-4, tableau 2.2).

Tableau 2.2 : Utilisation des catalyseurs achiraux dans les essais de synthèse asymétrique des phosphinosucres.

Entrée *	Catalyseur	Résultat
1	(<i>t</i> -BuO) ₄ Ti	Pas de réaction
2	(<i>t</i> -BuO) ₃ Al	Pas de réaction
3	Tris(pentafluorophenyl)borane	Pas de réaction
4	Tris(pentafluorophenyl)borane + <i>t</i> -BuOK	Pas de réaction

*Réaction effectuée dans le THF avec 20 mol % de catalyseur et 1 eq du phénylphosphinate d'éthyle.

Par la suite, nous avons voulu tester l'influence de différents cations associés à la base sur la stéréosélectivité de la réaction, notamment que ces derniers peuvent moduler l'état de transition réactionnel. Pour cela, nous avons changé le potassium par d'autres cations alcalins : le lithium, le sodium et le césium, en utilisant le *tert*-butylate de lithium, le *tert*-butylate de sodium et le méthylate de césium, successivement. Les réactions ont été effectuées dans les conditions classiques dans le THF, toute la nuit, à température ambiante. Les spectres RMN ³¹P ont montré que l'utilisation de *tert*-butylate de lithium (entrée 1, tableau 2.3), et de sodium (entrée 2, tableau 2.3) a favorisé légèrement la formation des dérivés possédant la configuration *R* sur le nouveau carbone asymétrique (**3b** et **3d**). Alors, en utilisant le méthylate de césium (entrées 4 et 5, tableau 2.3), le diastéréomère **3a** souhaité est légèrement favorisé. Un autre essai a été réalisé, où les cations de potassium ont été piégés avec l'éther 18-couronne-6, connu pour sa forte affinité envers ces derniers (entrée 6, tableau 2.3). Aucune diastéréosélectivité n'a été observée, les quatre diastéréomères étaient présents avec la même proportion. Après ces essais, on constate qu'il y a un effet de sel qui peut être dû, d'une part, à la différence de degré d'appariement (association anions/cations), induit dans notre cas par la taille des cations et des anions, sachant que les autres paramètres réactionnels sont fixés (solvant, températures...), et d'autre part, à l'effet complexant, caractéristique de certains cations.

D'autre part, l'utilisation de l'hydrure de potassium (entrée 7, tableau 2.3) et l'hydrure de sodium (entrée 8, tableau 2.3) comme catalyseurs de réaction est possible. En effet, ils ont montré une réactivité et une stéréosélectivité presque similaire à celle observée avec le *tert*-butanolate de potassium (entrée 3, tableau 2.3) et de sodium (entrée 2, tableau 2.3).

Tableau 2.3 : Effet de changement de base et son cation associé sur la synthèse asymétrique des phosphinosucres.

Entrée*	Catalyseur	3a/3b/3c/3d	TF %	3a/ 3b
1	<i>t</i> -BuOLi	21/42/5/32	90.3	33/67
2	<i>t</i> -BuONa	23/35/16/26	94.5	40/60
3	<i>t</i> -BuOK	27/30/17/26	79.0	48/52
4	MeOCs	29/22/21/28	73.2	56/44
5	MeOCs, (0.4 éq)	34/29/13/24	68.9	55/45
6	<i>t</i> -BuOK, Crown-6	26/25/25/24	62.6	51/49
7	KH	26/31/14/29	83.1	45/55
8	NaH	24/35/13/22	89.1	43/57

*Réaction effectuée dans le THF avec 20 mol % de catalyseur et 1 eq du phénylphosphinate d'éthyle.

L'ensemble des essais réalisés pour induire une diastéréosélectivité lors de la synthèse des phosphinosucres, n'ont pas permis d'obtenir sélectivement le diastéréoisomère **3a**. Une très faible diastéréosélectivité a été observée lors de l'utilisation du méthylate de césium avec un ratio **3a/3b** de 56/44. De même le *tert*-butylate de lithium favorise faiblement la formation du diastéréoisomère **3b**. Dans ces conditions, un ratio **3a/3b** de 33/67 est observé.

3. Modification structurale

3.1 Synthèse de dihydroxy 2,3- et 2,6-oxaphosphinanes

Les cytochromes sont des co-enzymes présents dans divers tissus et jouent un rôle important dans le métabolisme d'une grande diversité de substrats pour la plupart hydrophobes, aussi bien d'origine endogène qu'exogène, appelés aussi xénobiotiques. Généralement, les enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments sont classées en deux catégories : phase I et phase II. Les isoenzymes du cytochrome P450 catalysent la majorité des réactions de la phase I, où ils assurent une modification du potentiel redox des xénobiotiques par mono-

oxygénation ou réduction, modifiant ainsi leur liposolubilité. À la suite du processus métabolique de cette phase, certains substrats peuvent être conjugués avec des molécules endogènes et subir une réaction de phase II, rendant le composé plus hydrosoluble et généralement inactif dans la majorité des cas.¹⁰⁸

L'incubation de notre produit, le phosphinosucre **3a**, en présence des microsomes de souris de rat et humains pendant 30 à 60 min, a permis la formation d'un métabolite avec une masse de 454, déterminée par la technique LC-MS. Cela indique qu'il y a eu une débenzylation de produit sur l'une des trois positions existantes, par l'action des cytochromes P450 des microsomes hépatiques, formant ainsi un diol (figure 2.3).

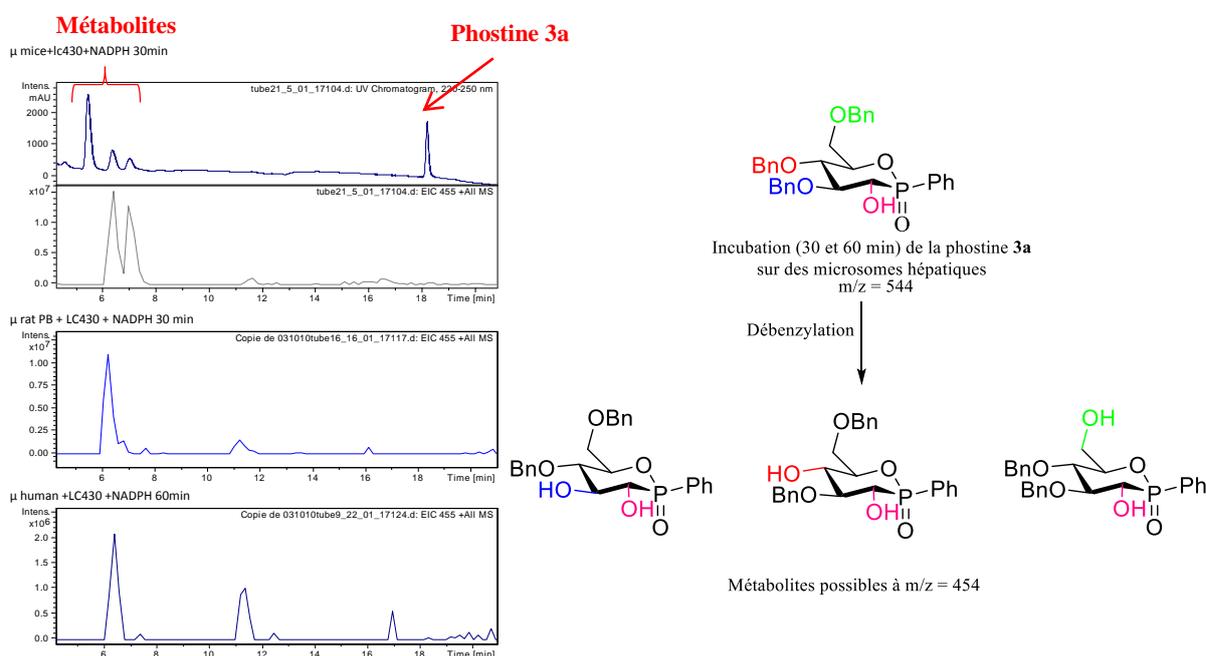


Figure 2.3 : Incubation de la phostine **3a** avec les cytochromes P450 et formation d'un métabolite correspondant à une phostine débenzylée.

Afin d'identifier le diol formé, après la métabolisation de la phostine **3a** avec les cytochromes P450, des débenzylations régiosélectives ont été envisagées. Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à la débenzylation en positions 3 et 6, qui sera présentée dans les paragraphes suivants, après un rappel bibliographique sur les méthodes de débenzylation régiosélective.

¹⁰⁸ F.-G. Gonzalez, *Mutation Research*, **2005**, 569, 101-110.

3.1.1 Bref aperçu bibliographique sur la débenzylation régiosélective en glycochimie

a. Réactivité des groupements hydroxyyles

La différence de réactivité des groupements hydroxyyles a été exploitée en glycochimie pour le développement de nouvelles méthodes de protection et de déprotection régiosélectives, indispensables dans les différentes étapes synthétiques, de substances biologiquement actives à base de sucres.¹⁰⁹

La réactivité des hydroxyyles est contrôlée par plusieurs facteurs tels que la nature du groupement hydroxyle : anomérique/alcoolique, primaire/secondaire, ou endocyclique/exocyclique. Généralement, les alcools primaires sont plus réactifs que les secondaires et les alcools secondaires exocycliques sont plus réactifs que les endocycliques. Cela est principalement lié aux effets stériques. Concernant la différence de réactivité entre les alcools secondaires endocycliques, elle peut être expliquée par des effets stéréoelectroniques et leur capacité d'établir des liaisons hydrogène intramoléculaires avec des groupements hydroxyyles ou autres groupements fonctionnels voisins. La réactivité des hydroxyyles dépend aussi de leur orientation spatiale. Il existe une différence de réactivité entre les positions axiale ou équatoriale.¹¹⁰ Par conséquent, un choix correct des réactifs et des conditions réactionnelles sont nécessaires pour réaliser une réaction régiosélective. Comme exemple, on peut citer les travaux réalisés par l'équipe de Kawabata sur les protections régiosélectives des dérivés de glucoses. Ils ont montré la possibilité de protéger tous les hydroxyyles du dérivé glucosidique **2.17**, chacun avec un groupement protecteur différent. Ils ont également mis en évidence la capacité du catalyseur **2.16**, en présence de l'anhydride isopropylique et de la collidine comme base, dans le chloroforme à -20°C, de permettre une acétylation sélective de l'alcool secondaire en position 4, en présence de l'alcool primaire en position 6. Ensuite, le groupement hydroxyle primaire a été protégé par le *tert*-butyldiphénylsilyle, pour donner le composé **2.19**. L'utilisation d'un autre groupement protecteur encombré a permis la protection de l'hydroxyle en position 2, stériquement plus accessible comparativement à l'hydroxyle en position 3, qui est encombré par l'ester isopropylique en C4, et qui est finalement protégé par un groupement moins encombré, le BOC, donnant la molécule **2.21**, avec cinq groupements protecteurs différents. Il est à noter, que tous les produits ont été obtenus avec d'excellents rendements (98-99 %) et une régiosélectivité supérieure à 99 % (schéma 2.16).¹¹¹

¹⁰⁹ A.-H. Haines, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1976**, 33, 11-109.

¹¹⁰ M. Miljković, *Carbohydrates: Synthesis, Mechanisms and Stereoelectronic effects*. Springer New York., **2009**.

¹¹¹ W. Mauramatsu, K. Mishiro, Y. Ueda, T. Furuta, T. Kawabata, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 827-831.

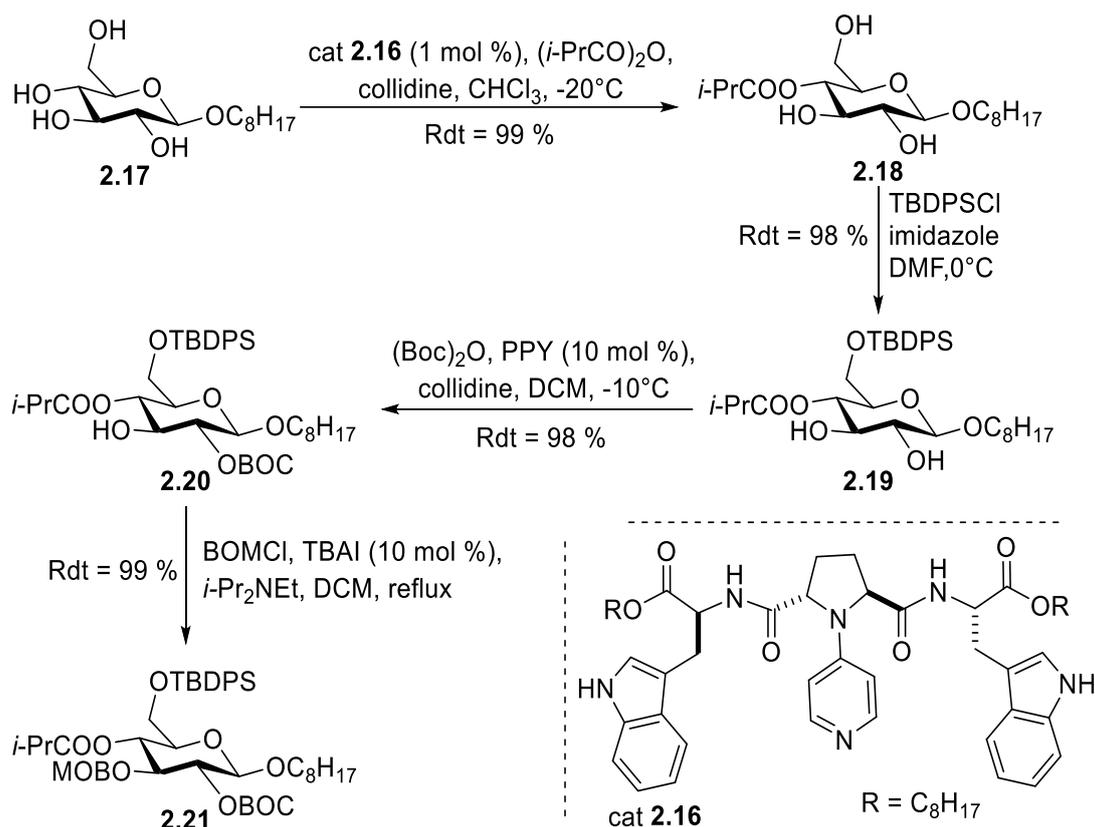


Schéma 2.16 : Exemple de protection régiosélective d'un glucopyranose.

L'état de transition proposé justifiant la protection sélective en position 4 est donné dans la figure 2.4. En effet, la réaction du catalyseur avec l'anhydride isopropylique forme un acylpyridinium. En présence du dérivé de glucose, deux liaisons hydrogène ont été créées, la première entre l'hydrogène de l'alcool primaire et le groupement amide du catalyseur et la deuxième entre l'hydroxyle en position 3 et l'azote du groupement indole, mettant ainsi l'hydroxyle porté par le carbone 4 dans une position convenable pour réagir avec le groupement acylpyridinium.

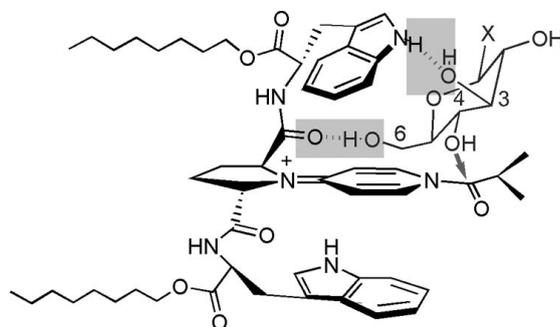


Figure 2.4 : État de transition proposé pour l'acétylation régiosélective en position 4 en présence du catalyseur **2.16**.

b. Méthodes de débenzylation régiosélectives

Différentes méthodes de débenzylation régiosélectives ont été rapportées. L'acétolyse est une des premières méthodes utilisées, elle consiste à acétolyser régiosélectivement un éther de benzyle, suivie d'une réaction d'hydrolyse. L'acétolyse se fait généralement avec de l'anhydride acétique dans un milieu acide.¹¹²

L'ordre de clivage dépend généralement de la nature de la série glycochimique et des conditions réactionnelles utilisées. Par exemple, l'ordre de réactivité déterminé pour le 2,3,4,6-tétra- α -D-glucopyranoside, en présence de l'acide sulfurique est le suivant : C1 et C6, C3, C4 et finalement C2. Ces résultats montrent alors l'inefficacité de ces conditions réactionnelles pour réaliser une débenzylation propre de l'éther benzylique primaire, puisque ils entraînent parallèlement l'acétolyse de la position anomérique (schéma 2.17).¹¹³

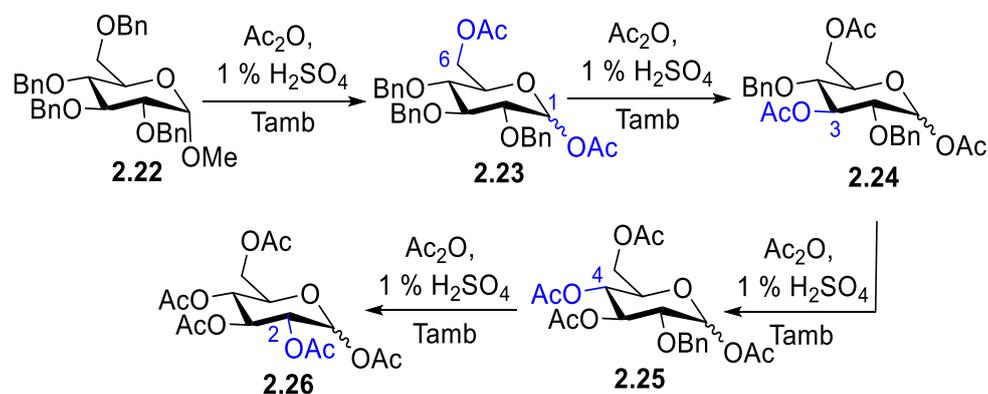


Schéma 2.17 : Ordre d'acétolyse de 2,3,4,6-tétra- α -D-glucopyranoside en présence d'acide sulfurique.

Angibeaud et Utile ont utilisé le triflate de triméthylsilyle à basse température (-40°C) et ont réussi à cliver sélectivement le benzyle primaire. Mais, la régiosélectivité dépend fortement de la température, une augmentation de cette dernière clive aussi les benzyles secondaires (schéma 2.18).¹¹⁴

¹¹² R. Allerton, H.-J. Fletcher JR, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 1757-1760.

¹¹³ a) Y. Cao, H. Yamada, *Carbohydr. Res.*, **2006**, 341, 909-911, b) J.-I. Sakai, T. Takeda, Y. Ogihara, *Carbohydr. Res.*, **1981**, 95, 125-131.

¹¹⁴ P. Angibeaud, J.-P. Utile, *Synthesis*, **1991**, 76, 737-738.

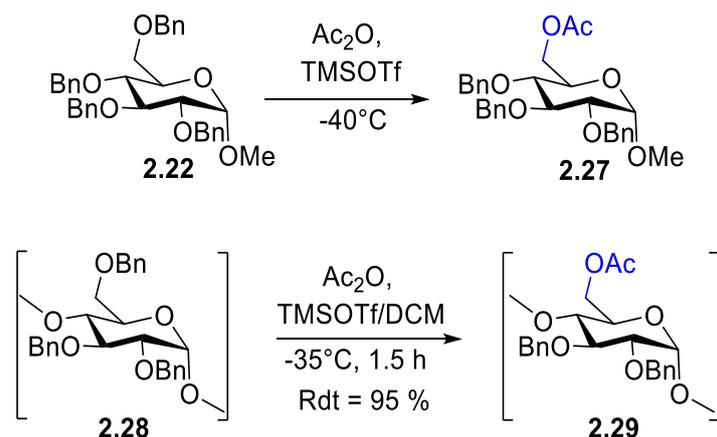


Schéma 2.18 : Débenzylation régiosélective par acétylation selon les conditions d'Engibeaud et Utile.

En 1997, Yang *et al* ont utilisé le système $ZnCl_2$ dans un mélange $AcOH/Ac_2O$. Un excès entre 7.5 et 10 équivalents de $ZnCl_2$ est recommandé pour acétyler régiosélectivement l'éther benzylique, situé en position 6 d'un pyranoside (schéma 2.19) alors que l'utilisation d'un large excès (20 éq) avec allongement du temps, clive le groupe méthoxyle en position anomérique.¹¹⁵

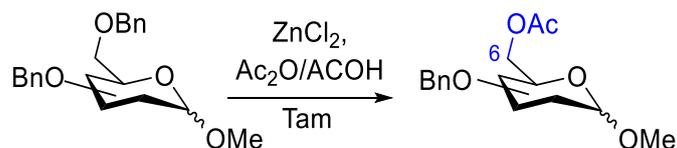


Schéma 2.19 : Débenzylation régiosélective de glycopyranoside catalysée par le chlorure de zinc.

Rawal *et al* ont utilisé le même système pour débenzyler les 2-formyl glycols, avec 5 équivalents de $ZnCl_2$ et le dichlorométhane comme co-solvant. Dans ce cas, l'ordre de réactivité a changé. L'acétylation du benzyle en position 3 a lieu dans un premier temps, puis celle de la position 6. D'après les auteurs, l'acide de Lewis $ZnCl_2$ va se coordonner avec l'oxygène du groupement formyle et celui du groupe benzyle en position 3, ce qui facilite le clivage de ce dernier, en plus de l'effet mésomère, induit par l'oxygène et la double liaison intracycliques pour donner l'intermédiaire **2.37**, puis l'attaque de l'acide acétique forme le composé **2.38** (schéma 2.20).¹¹⁶

¹¹⁵ G. Yang, X. Ding, F. Kong, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6725-6728.

¹¹⁶ G.-K. Rawal, S. Rani, N. Kumari, Y.-D. Vankar, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 5349-5355.

Chapitre 2 : Synthèse diastéréosélective et modification structurale

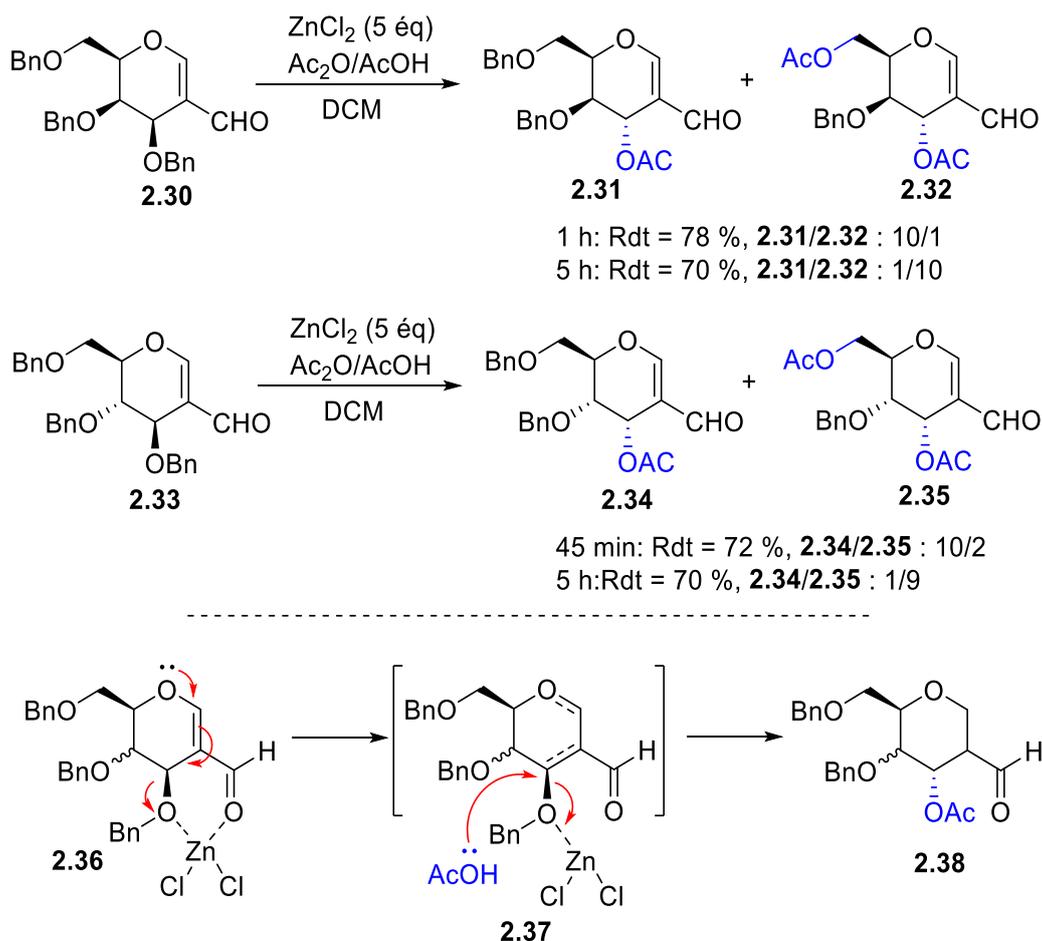


Schéma 2.20 : Débenzylation régiosélective de 2-formyl glycols catalysée par le chlorure de zinc, avec le mécanisme de déprotection.

L'utilisation de $\text{BF}_3\text{OEt}_2/\text{NaI}/\text{Ac}_2\text{O}$ s'est avérée être aussi efficace pour la débenzylation de la position 6, mais seulement pour certains types de glucides. Les résultats varient selon la nature du groupement protecteur en position anomérique et de la nature de la série glycochimique utilisés. Par exemples, l'acétylase du composé **2.22** se fait préférentiellement en position 6. Dans les mêmes conditions, la position anomérique du thioglycoside **2.39** est aussi acétylée, tandis que celle du thioglycoside en série galactose **2.41**, reste inchangée. De plus, ce système peut déprotéger aussi le groupement isopropylidène (schéma 2.21).¹¹⁷

¹¹⁷ A. Brar, Y.-D. Vankar, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5207-5210.

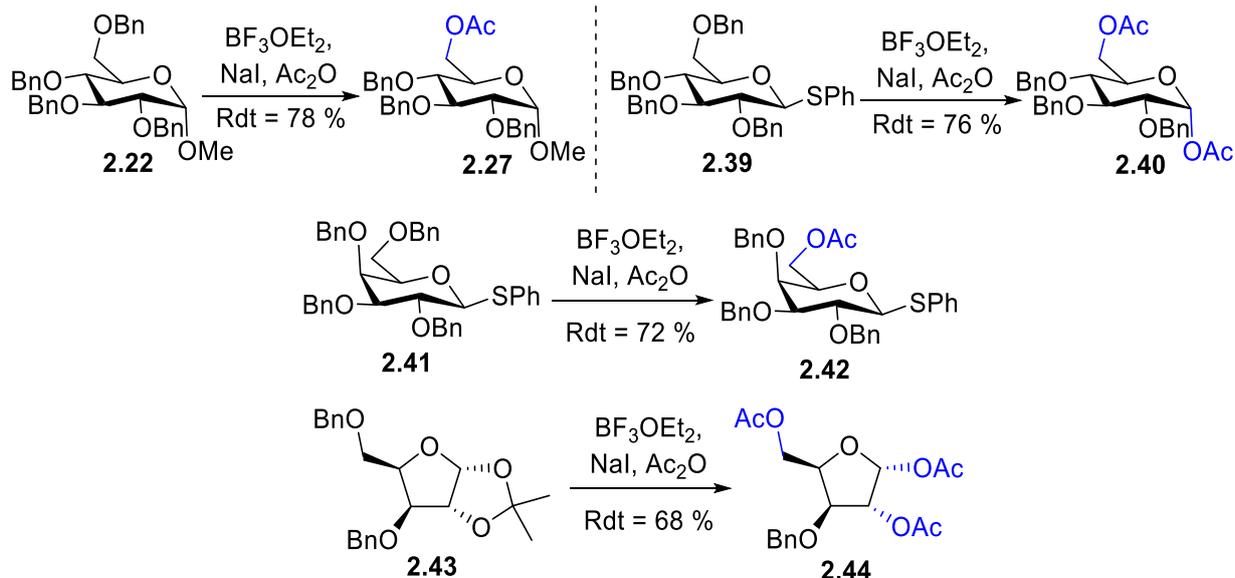


Schéma 2.21 : Débenzylation régiosélective par acétylation selon Brar et Vankar.

Les réactions d'hydrogénolyse catalytique par l'hydrogène¹¹⁸ ou par des agents de transferts d'hydrogène¹¹⁹ peuvent être régiosélectives. Par exemple, l'hydrogénation du sucre **2.45**, avec le Pd/C, en présence d'une quantité catalytique de pyridine, a permis de cliver sélectivement le groupement benzyle de l'alcool primaire.²⁹ D'autre part, Beaupère *et al.*, ont montré la possibilité de réaliser une déprotection sélective du groupement benzyle en position 2, à partir du sucre **2.47**, par l'utilisation du couple formiate d'ammonium et Pd/C^{12a} (schéma 2.22).

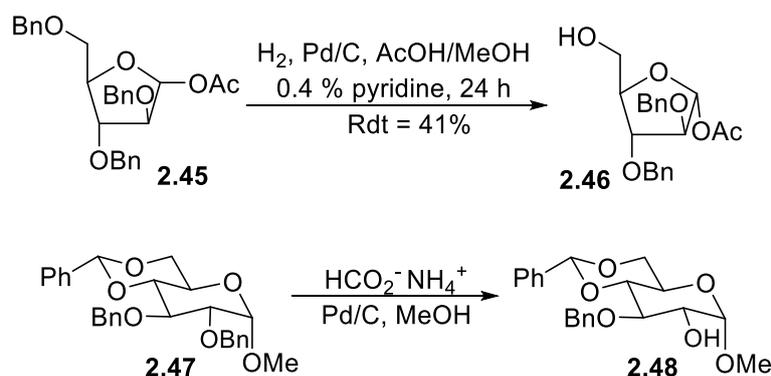


Schéma 2.22 : Débenzylation régiosélective par hydrogénolyse.

¹¹⁸ B.-E. Maryanoff, A.-B. Reitz, G.-F. Tutwiler, S.-J. Benkovic, P.-A. Benkovic, S.-J. Pilgis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7851-7853.

¹¹⁹ a) D. Beaupère, I. Boutbaiba, G. Demailly, R. Uzan, *Carbohydr. Res.*, **1988**, *180*, 152-155, b) D. Beaupère, I. Boutbaiba, A. Wadouachi, C. Frechou, G. Demailly, R. Uzan, *New J. Chem.*, **1992**, *16*, 405-411, c) M del.-C. Cruzado, M. Martin-Lomas, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 2497-2500.

La débenzylation régiosélective directe à l'aide des acides de Lewis est largement décrite. Le chlorure d'étain (SnCl_4), et le tétrachlorure de titane (TiCl_4) ont été utilisés par Hori *et al.*¹²⁰ Un mélange de dichlorure de chrome/iodure de lithium (CrCl_2/LiI) a été rapporté par Falck *et al.*¹²¹ Dans les deux cas, une complexation du métal du catalyseur avec trois groupements fonctionnels de sucre utilisé, situés de façon appropriée, est nécessaire pour réaliser une débenzylation régiosélective. Une relation 1,2 ou 1,3-*cis* est obligatoire pour avoir une débenzylation avec le trichlorure de bore (BCl_3).¹²² Une méthode très efficace et indépendante de toutes ces relations, décrite par Yin *et al.*, utilise un système $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{Et}_3\text{SiH}$, sous atmosphère de monoxyde de carbone. Cette méthode a permis de cliver, avec succès et sélectivement, le groupement benzyle primaire de différents sucres (mono-, di- et aussi trisaccharides), en les transformant en éthers de triéthylsilyle (schéma 2.23).¹²³ Selon les auteurs, la réaction de l'octacarbonyle de dicobalt avec le triéthylsilane conduit à l'espèce réactive $\text{Et}_3\text{SiCo}(\text{CO})_4$, la complexation de l'atome de silicium, de ce dernier qui présente un caractère acide très prononcé, avec l'oxygène de l'alcool primaire permet alors l'échange entre les deux groupements éthoxy.

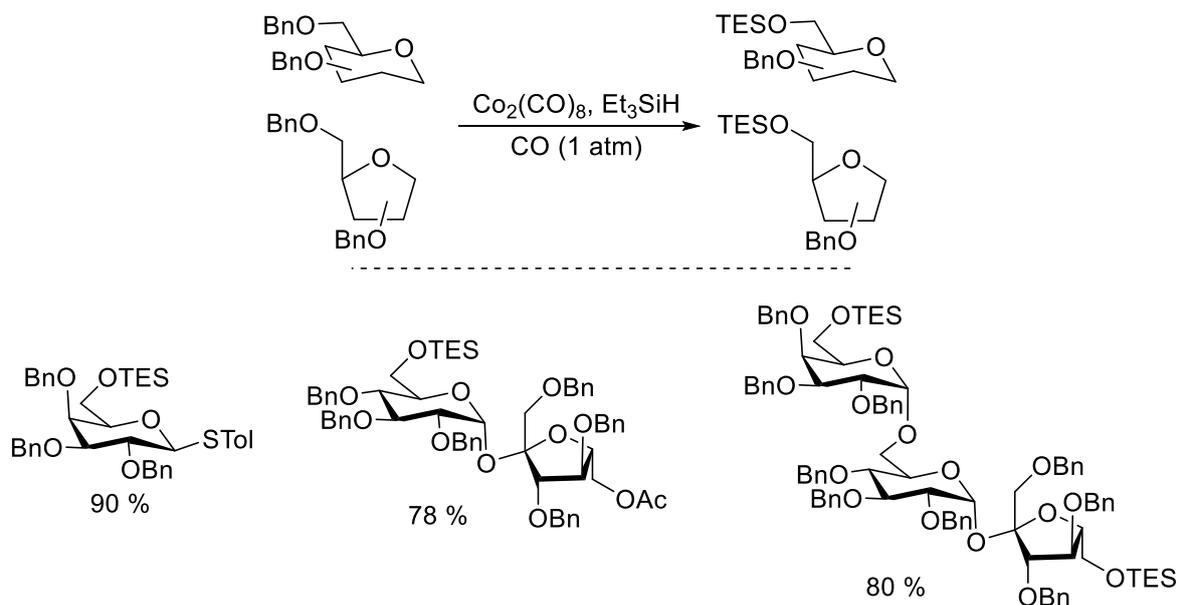


Schéma 2.23 : Débenzylation régiosélective selon la méthode de Yin.

¹²⁰ a) O.-R. Martin, K.-G. Kurz, S.-P. Rao, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2922-2925, b) H. Hori, Y. Nishida, H. Ohruji, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 1346-1353.

¹²¹ J.-R. Falck, D.-K. Barma, S.-K. Venkataraman, R. Baati, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 963-966.

¹²² J. Xie, M. Ménand, J.-M. Valéry, *Carbohydr. Res.*, **2005**, 340, 481-487.

¹²³ Z.-J. Yin, B. Wang, Y.-B. Li, X.-B. Meng, Z.-J. Li, *Org Lett.*, **2010**, 12, 536-539.

D'autres approches ont aussi été rapportées, comme l'approche radicalaire élaborée par l'équipe de Bols qui permet de débenzyler l'éther de benzyle en position vicinale par rapport à un hydroxyle libre, ou de le transformer en acétal correspondant, et cela par l'utilisation du *N*-iodosuccinimide (NIS) ou d'iode avec le diacétyiodobenzène (I₂/DIB).¹²⁴

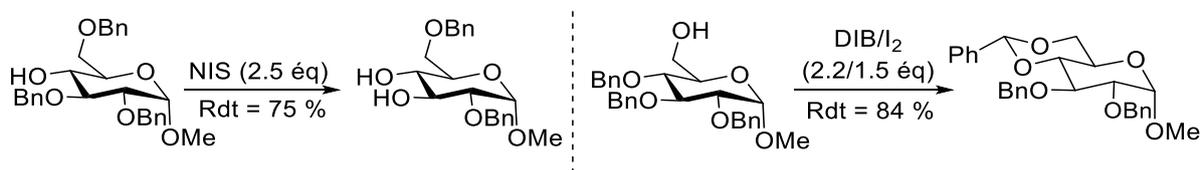


Schéma 2.24 : Débenzylation régiosélective par le NIS ou le DIB/I₂.

Les agents réducteurs le triisobutylaluminium (TIBAL) et l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) ont aussi été employés dans ce type de réaction par l'équipe de Sinaÿ. La débenzylation nécessite au moins deux équivalents de catalyseur et une relation *cis* entre l'éther de benzyle à cliver et l'oxygène voisin. En effet, selon le mécanisme proposé, le premier équivalent se coordine avec la paire d'atomes d'oxygène, cinétiquement la plus favorable, pour former un chélate, sous la forme soit d'un complexe hautement fluctuant d'espèces tétracordinées, soit d'un complexe organoaluminique pentacoordiné. La régiosélectivité est alors contrôlée par une seconde molécule de TIBAL qui se coordine à la paire d'électrons libres restante de l'un des deux atomes d'oxygènes déjà choisi, selon la disponibilité stérique. Généralement, la position 2 de mono- et disaccharides est la position la plus favorable à cliver, notamment avec le TIBAL qui, présente un encombrement stérique important, et donc, une meilleure sélectivité (schéma 2.25).¹²⁵

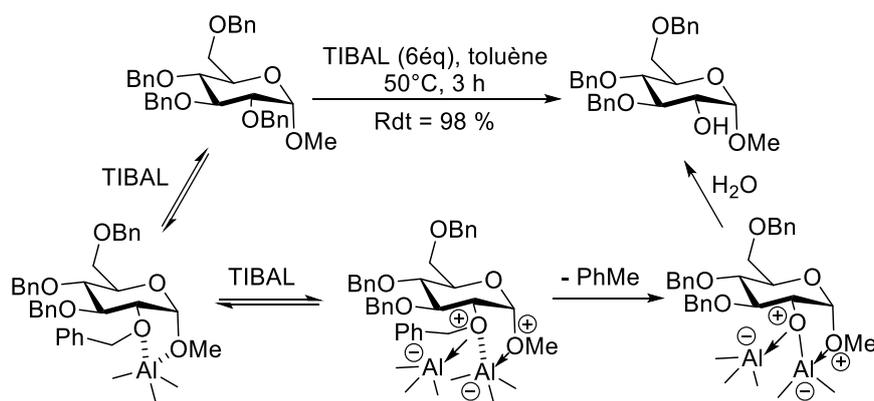


Schéma 2.25 : Débenzylation régiosélective utilisant le TIBAL.

¹²⁴ a) J. Madsen, M. Bols, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 3177-3178, b) J. Madsen, C. Viuf, M. Bols, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 1140-1146.

¹²⁵ a) T. Lecourt, A. Herault, A.-J. Pearce, M. Sollogoub, P. Sinaÿ, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 2960-2971, b) M. Sollogoub, S.-K. Das, J.-M. Mallet, P. Sinaÿ, *C. R. Acad. Sci. Paris, t.2, Série IIc*, **1999**, 441-448.

Le DIBAL-H s'est révélé être efficace lors de la débenzylation des α - ou β -cyclodextrines perbenzylées, une double débenzylation a été observée en position 6A et 6D (schéma 2.26).

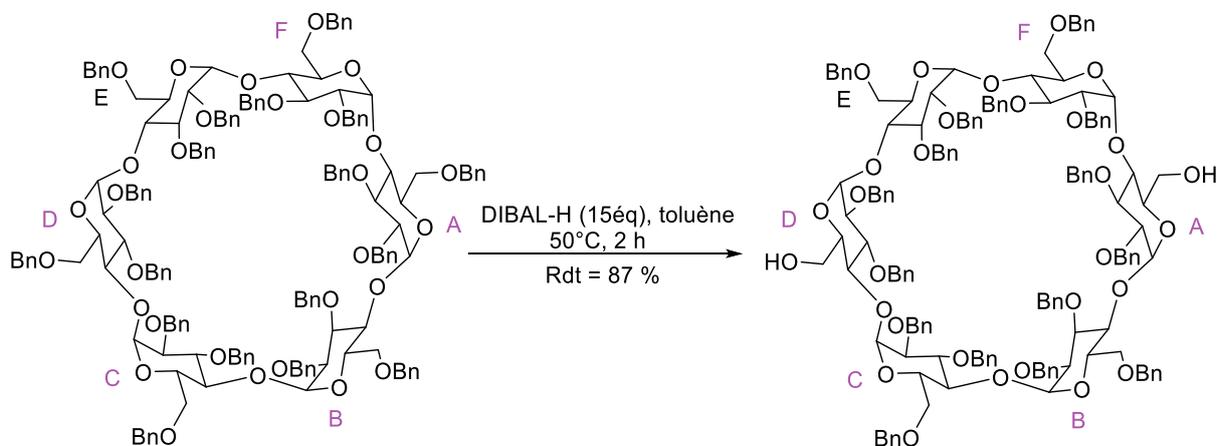


Schéma 2.26 : Utilisation du DIBAL-H dans la double débenzylation sélective des cyclodextrines.

Très récemment, Attouche *et al* ont rapporté une méthode de débenzylation sélective, très efficace, de différents sucres (mono- et disaccharides), par voie radicalaire. Cette méthode permet de cliver sélectivement l'éther de benzyle situé en α d'un groupement hydroxyle, fonctionnalisé, au préalable, par un dérivé silylxanthate.¹²⁶

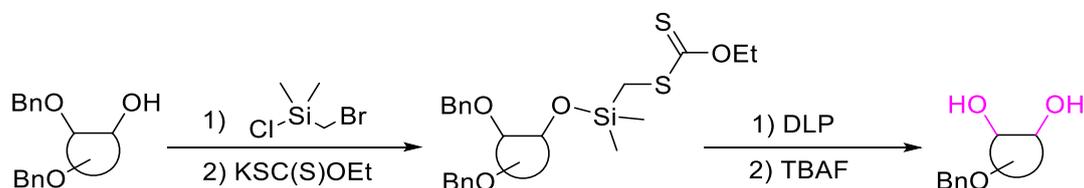


Schéma 2.27 : Débenzylation régiosélective par transfert 1,7 d'hydrogène.

Le mécanisme de la réaction pour la formation de diol **2.51** est donné dans le schéma 2.28. L'étape clé consiste en un transfert 1,7 d'hydrogène entre le radical méthyle, généré après l'étape d'initiation, et l'un des hydrogènes benzyliques voisins. Le radical obtenu réagit avec le DLP pour conduire à l'acétal **2.50**. L'hydrolyse de ce dernier suivie d'une désilylation, permet alors d'obtenir le diol correspondant **2.51**.

On peut considérer cette méthode comme la plus avantageuse puisqu'elle est indépendante de toute relation (*cis* ou *trans*) existant entre les deux sites participant à la débenzylation, elle est donc indépendante de la position de l'éther de benzyle à cliver et aussi

¹²⁶ A. Attouche, D. Urban, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 9572-9575.

de la nature de la série glycochimique utilisée. De plus, différents groupements fonctionnels sont stables dans ces conditions réactionnelles.

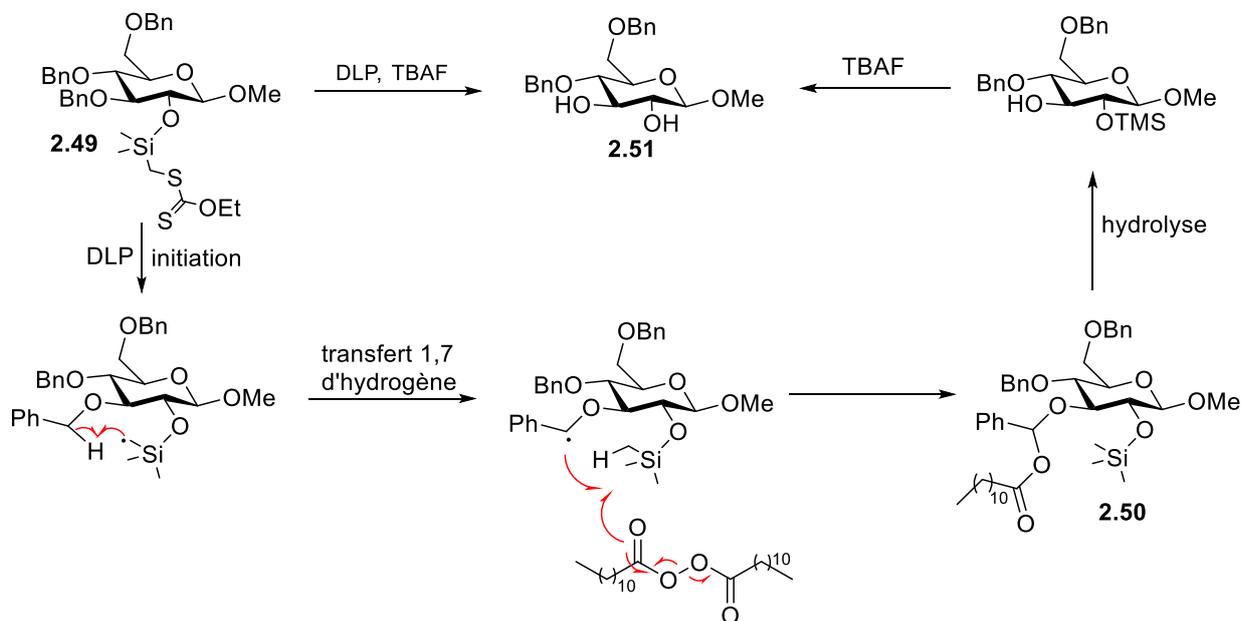


Schéma 2.28 : Mécanisme réactionnel proposé pour la débenzylation régiosélective selon Attouche.

Malgré les efforts des chimistes et les différentes méthodes développées, la régiosélectivité de la réaction de débenzylation demeure difficile à prévoir et dépend fortement de la nature de la série glycochimique, à l'exception de quelques méthodes qui ont montré leur efficacité.

3.1.2 Synthèse de dihydroxy-2,6-oxaphosphinanes *via* une débenzylation régiosélective

La méthode choisie pour la déprotection sélective du groupement benzyle en position 6 a été la méthode d'acétylase (schéma 2.29).

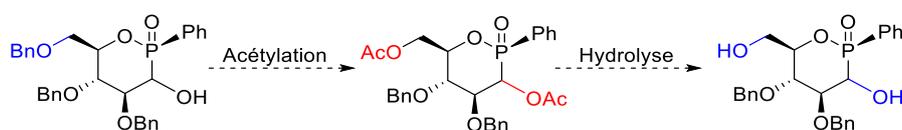


Schéma 2.29 : Méthode synthétique pour la préparation de 2,6-dihydroxy-1,2--oxaphosphinanes.

a. Débenzylation de la phostine 3a

À partir de la phostine **3a**, le premier essai d'acétylation a été effectué, par l'utilisation de 50 mol % d'iode dans l'anhydride acétique.¹²⁷ Aucune réaction n'a été observée à température ambiante ni à 40°C. L'addition d'une quantité catalytique de la pyridine, en

¹²⁷ a) K.P.-R. Kartha, R.-A. Field, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 11753-11766, b) A. Ferry, G. Malik, P. Retailleau, X. Guinchart, D. Crich, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 6858-6867.

chauffant à 60°C pendant 1 heure, a permis la formation de la phostine **2.52**, acétylée seulement en position 2, avec un bon rendement. L'allongement du temps de la réaction, en la laissant toute la nuit, n'a pas permis le clivage de l'éther benzylique primaire. Nous nous sommes alors intéressés à la méthode d'acétylation utilisant le chlorure de zinc (10 eq), dans un mélange acide acétique, anhydride acétique.¹¹⁵ Cette méthode s'est révélé être très efficace et nous a permis la formation de l'oxaphosphinane diacétylée dans les deux positions désirés 2 et 6, avec un rendement isolé de 89 % (schéma 2.30).

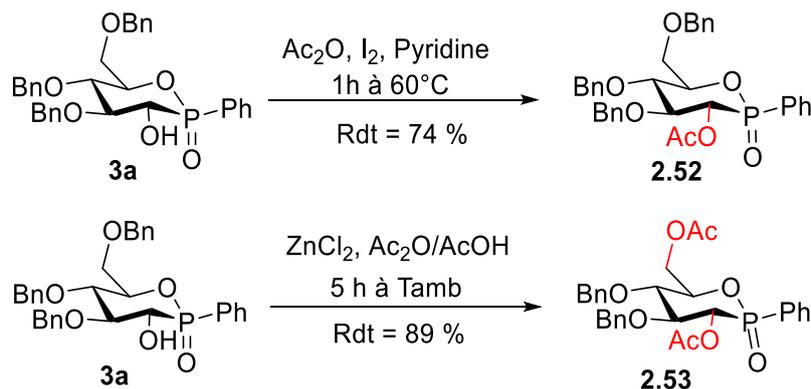


Schéma 2.30 : Acétylation de la phostine **3a**.

La recristallisation du dérivé dicétoxy-2,6-oxaphosphinane **2.53** dans l'acétone a permis l'obtention de monocristaux analysables par diffraction des rayons X. La structure ORTHEP a confirmé la double acétylation sélective de la phostine **3a**. De manière classique, le phosphinosucre diacétylé **2.53** adopte une géométrie de type chaise où l'ensemble des groupes volumineux sont en position équatoriale (figure 2.5).

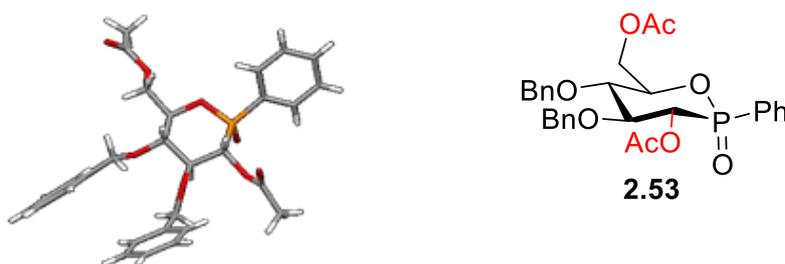


Figure 2.5 : Structure cristallographique de la phostine **2.53**.

La phostine diacétylée obtenue a ensuite été engagée dans une réaction de transestérification afin d'obtenir la phostine 2,6-dihydroxylée.

La première réaction de désacétylation a été réalisée par l'utilisation du méthylate de sodium dans le méthanol et a permis la formation du produit souhaité, après seulement 10 min de

réaction à 0°C. Un simple lavage avec le dichlorométhane nous a permis de récupérer le diol **2.54** avec un rendement de 57 %. Le même produit a été obtenu avec un meilleur rendement (85 %), par l'utilisation d'une quantité catalytique de *tert*-butylate de potassium dans le méthanol.

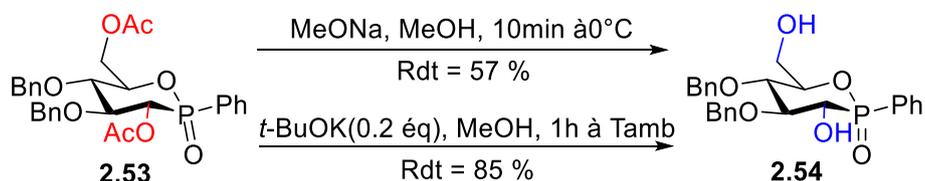


Schéma 2.31 : Désacétylation de la phostine **2.53**.

Une structure par diffraction des rayons X a pu être obtenue, confirmant donc la formation du diol **2.54** (figure 2.6).

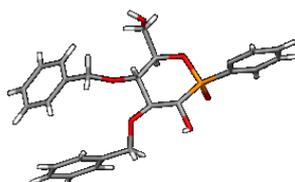


Figure 2.6 : Structure cristallographique de la phostine **2.54**.

b. Débenzylation de la phostine **3b**

Par la même méthodologie, le dihydroxy-2,6-oxaphosphinane **2.56** a été synthétisé et obtenu avec un excellent rendement, à partir de la phostine **3b**, en formant tout d'abord le dérivé diacétylé **2.55**, dont la structure de diffraction des rayons X a été obtenue, suivie d'une désacétylation avec le méthylate de sodium dans le méthanol (schéma 2.32).

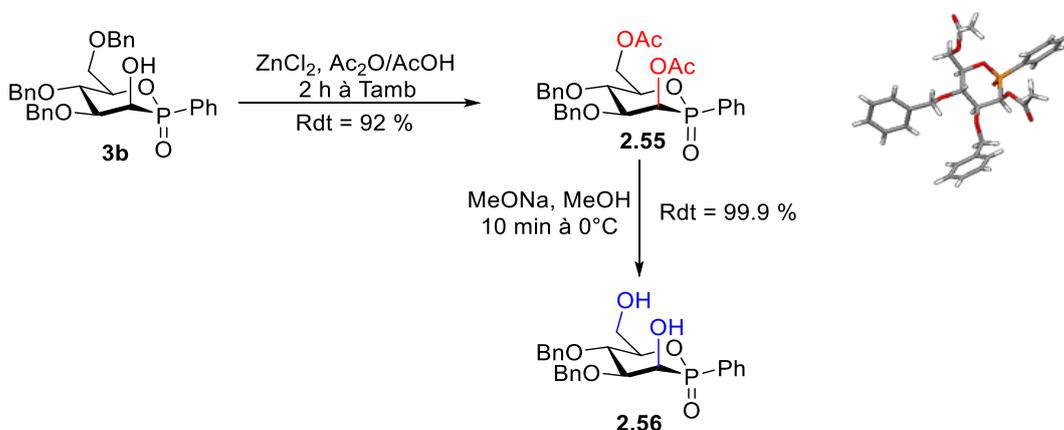


Schéma 2.32 : Synthèse du dihydroxy-2,6-oxaphosphinane **2.56** à partir de la phostine **3b**.

3.1.3 Synthèse de dihydroxy-2,3-oxaphosphinanes *via* une débenzylation régiosélective

La méthode de débenzylation par proximité, développée par Attouche a été appliquée aux phosphines **3a** et **3b**. Cette débenzylation, comme nous l'avons vu précédemment, se fait en deux étapes qui sont la préparation du précurseur xanthate, à partir de l'alcool libre suivie du clivage de l'éther de benzyle, *via* un transfert 1,7 d'un atome d'hydrogène.

a. Débenzylation de la phosphine **3a**

La préparation du dérivé silylxanthate **2.57** a été effectuée par silylation de l'alcool **3a** avec le (bromométhyl)chlorodiméthylsilane suivie par une substitution du brome, à l'aide de l'éthylxanthogénate de potassium, et cela dans le même réacteur et à l'abri de la lumière. Le produit attendu **2.57** a été obtenu après purification par colonne chromatographie, avec 53 % de rendement.

Il est à noter que ce produit est instable, la fonction éther se dégrade avec le temps pour redonner l'alcool de départ donc, il vaut mieux l'utiliser directement après purification. Cette instabilité peut aussi expliquer le rendement de 53 %, obtenu à partir d'un taux de formation de 100 %. Ainsi, le précurseur silylxanthate obtenu a directement été engagé dans une réaction radicalaire avec le peroxyde de dilauroyle (DLP). Le diol **2.58** a été obtenu avec un rendement de 30 %.

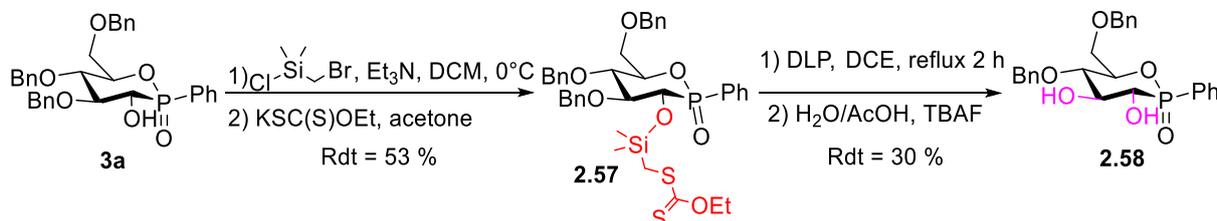


Schéma 2.33 : Synthèse du diol **2.58** par débenzylation radicalaire.

La recristallisation spontanée du produit, dans le chloroforme deutéré, nous a permis de confirmer la formation de dihydroxy-2,3-oxaphosphinane ainsi que la géométrie de la molécule qui adopte bien une géométrie de type chaise (figure 2.7).

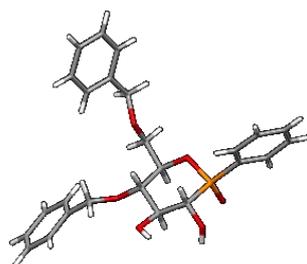


Figure 2.7 : Structure cristallographique du diol **2.58**.

b. Débenzylation de la phostine **3b**

Les mêmes conditions ont ainsi été appliquées à la phostine **3b** malheureusement, cette méthode s'est révélée être inefficace pour la formation du diol **2.60**, à cause de l'absence de l'intermédiaire xanthate **2.59** (schéma 2.34).

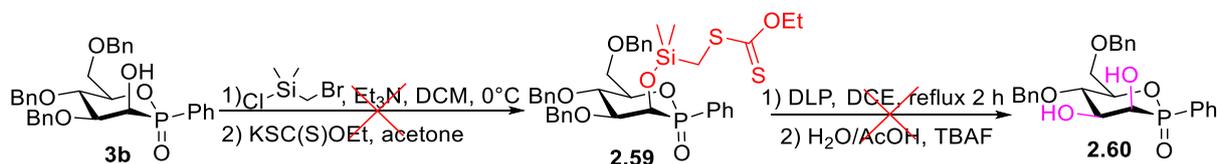


Schéma 2.34 : Essai de synthèse du diol **2.60** par débenzylation radicalaire.

Le suivi par RMN³¹P de la première étape a montré que la réaction est très lente. Un taux de transformation de 31 % a été obtenu, après une nuit de réaction. Cependant, après 9 jours de réaction, on a noté 10 % supplémentaire d'avancement, c'est-à-dire un taux de transformation de 41 %, avec formation de deux produits à hauteur de 26 % et 15 %.

La purification, par colonne chromatographique, nous a permis l'obtention d'un seul produit avec un rendement de 24 % et une pureté de 80 %. Ce produit a été identifié comme étant le produit de silylation, résultant de la première étape de substitution du (bromométhyl)chlorodiméthylsilane par l'alcool **3b**. L'impureté était le produit attendu **2.59**, ce qui laisse penser que la réaction a été bloquée au niveau de l'étape de substitution de l'atome de brome avec l'ion *O*-éthylxanthate. La différence entre les substrats de départ se limite seulement à la position du groupe hydroxyle réactif. Dans le substrat **3a**, ce dernier est en position équatoriale alors qu'il est en axial dans le substrat **3b**.¹²⁸ Il est généralement admis que les substituants axiaux (cela a été démontré pour les groupes hydroxyles de sucres) permettent moins de contact que les substituants équatoriaux. Il semble donc logique d'observer une réactivité plus faible de l'isomère **3b**.

3.2 Synthèse de phostines en série L

La plus grande majorité des oses naturels sont de la série *D*, issus initialement du *D*-glycéraldéhyde. Par conséquent, nous nous sommes proposé de synthétiser, dans un second temps, des phostines en série *L*, afin de comparer leur réactivité chimique et leur activité anti-cancéreuse avec les phostines de la série *D*. Obtenir les autres énantiomères d'une série déjà active est une approche qui a déjà fait ses preuves dans le développement de nouveaux

¹²⁸ A. Bonnet, J. Chisholm, W. D. S. Motherwell, W. Jones, *Cryst. Eng. Commun.*, **2005**, 7, 71–75.

médicaments. Un parfait exemple de ce type d'approche est illustré par la Telbivudine, commercialisé sous le nom de Tyzeka par les laboratoires Idenix et Novartis. Il s'agit d'un analogue de nucléoside qui inhibe la polymérase du virus de l'hépatite B. Il a été approuvé en 2006 par la FDA pour son traitement chez l'adulte.¹²⁹

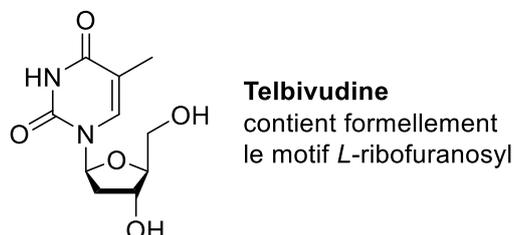


Figure 2.8 : Exemple de médicament à base de sucre lévogyre.

La synthèse des analogues **2.62** a été réalisée dans les mêmes conditions utilisés pour la préparation des phostines en série *D*, il s'agit d'une réaction de Pudovik entre l'hydrogénophénylphosphinate de méthyle et le 2,3,5-tri-*O*-benzyl-*L*-arabinofuranose, en présence d'une quantité catalytique de *tert*-butylate de potassium, pendant une nuit, à température ambiante (schéma 2.35).

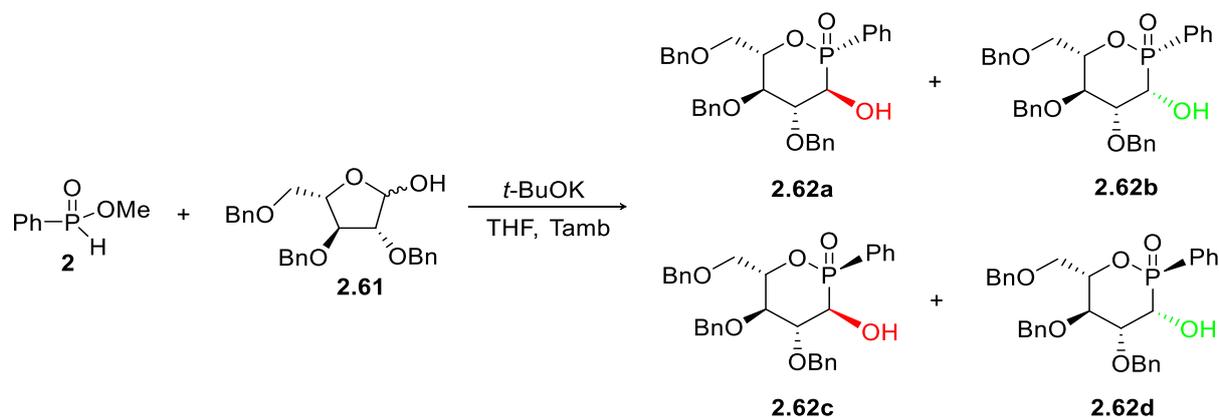


Schéma 2.35 : Synthèse des phostines *via* le *L*-arabinofuranose *O*-benzylé.

Le spectre RMN ³¹P du brut réactionnel a montré la formation de quatre diastéréoisomères avec un taux de formation de 90 %, et avec les proportions suivantes : 25 % (32.7 ppm), 18 % (33.5 ppm), 28 % (35.7 ppm) et 29 % (37.4 ppm) similaires à celles observées en série *D*.

Les deux diastéréoisomères **2.62a** et **2.62b** ont été obtenus après précipitation du brut réactionnel dans l'éther diéthylique, avec 37% de rendement et un ratio de 65/35, respectivement. Par la suite, ils ont été séparés par chromatographie flash sur gel de silice.

¹²⁹ J. Dienstag, C. Easley, P. Kirpatrick, *Nature Rev. Drug. Discov.*, **2007**, 6, 267-268.

Les pouvoirs rotatoires des phosphinosucres **2.62a** et **2.62b** ont été mesurés et comparés à ceux des phosphinosucres **3a** et **3b** (tableau 2.4).

Tableau 2.4 : Valeurs de pouvoirs rotatoires spécifiques des phostines de la série *D* et de la série *L*.

Phosphinosucres	3a	3b	2.62a	2.62b
Pouvoir rotatoire [α]^o				
(T = 24.2°C, EtOAc, C = 5 mg /mL)	32	16	-32	-16

Les valeurs obtenues montrent que :

- Les deux couples (**3a/2.62a**) et (**3b/2.62b**) sont des énantiomères, confirmant ainsi nos résultats, en plus des analyses spectrales de résonance magnétique nucléaire.
- Les phostines de la série *D* sont dextrogyre, tandis que les phostines de la série *L* sont lévogyre.

On peut conclure que la nature du sucre de départ (*D* ou *L*) n'a aucune influence sur la réactivité ni sur sa diastéréosélectivité. En effet, dans les deux cas, on forme quatre diastéréomères avec une faible diastéréosélectivité, lors de l'attaque sur le carbonyle et aussi lors de la cyclisation intramoléculaire.

3.3 Synthèse des thiophostines

Le réactif de Lawesson est devenu, ces dernières années, le réactif de choix pour la thionylation de différents composés oxo, y compris le groupement phosphoryle (P=O), grâce à ses conditions opératoires relativement douces et sa haute sélectivité, en présence de différents groupements fonctionnels (amide, lactame, ester et autres). À contrario, la fonction alcool possède normalement une réactivité relative supérieure à celle de la double liaison phosphore-oxygène. De plus, cette conversion se fait généralement avec rétention de configuration au niveau du centre phosphoré.^{130,131} Pour ces raisons, notre choix s'est porté sur l'utilisation de ce réactif, pour convertir nos phostines en dérivés thionates correspondants.

Une réaction modèle a d'abord été réalisée, en présence de réactif de Lawesson, dans le toluène, à partir de l'oxaphosphinane **2.52**, où la fonction alcool de ce dernier a été protégée par le

¹³⁰ T. Ozturk, E. Ertas, O. Mert, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5210-5278.

¹³¹ a) M. Ori, T. Nishio, *Heterocycles*, **2000**, 52, 111-116, b) A.-M. Polozov, S.-E. Cremer, P.-E. Fanwick, *Can. J. Chem.*, **1999**, 77, 1274-1280.

groupe acétate (schéma 2.36). La réaction est totale au bout de 90 minutes à 70°C, la thiophostine **2.63** a été obtenue avec un rendement de 58 %, après purification par colonne chromatographique.

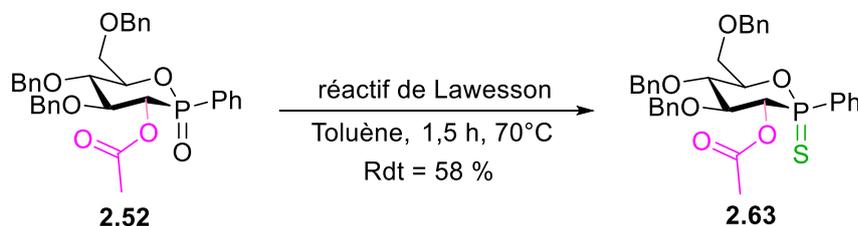


Schéma 2.36 : Synthèse de la thiophostine **2.63**.

Par la même méthodologie, nous avons décidé de réaliser des réactions de thionation directement à partir des phostines **3a** et **3b** avec la fonction alcool non protégée. Les deux essais effectués ont conduit aux thiophostines **2.64**, **2.65** avec des rendements de 56 % et 29 %, respectivement (schéma 2.37). Bien que les rendements soient inférieurs à ceux de la thionation du dérivé acétate **2.52**, nous avons réussi à obtenir les thiophostines, en une seule étape, et avec un groupement hydroxyle libre.

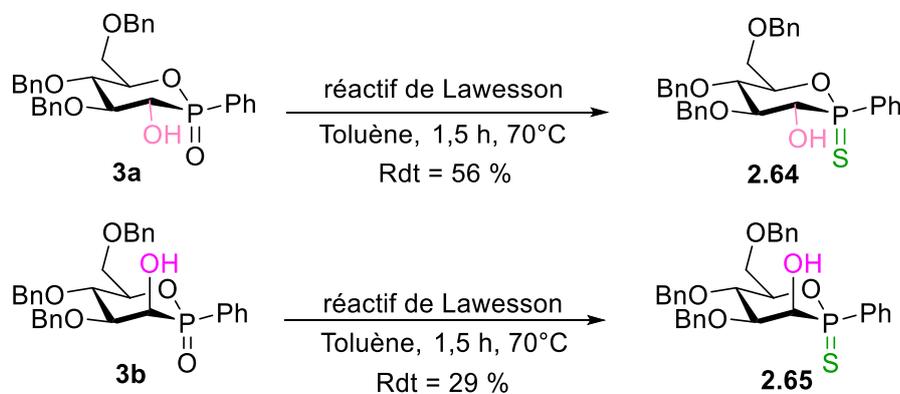


Schéma 2.37 : Synthèse des thiophostines **2.64** et **2.65** par sulfuration directe.

4 Conclusion

Nous avons poursuivi dans ce chapitre plusieurs objectifs afin d'explorer le potentiel des phostines.

Dans un premier temps, nous avons eu pour but d'obtenir majoritairement le diastéréoisomère **3a**, possédant la meilleure activité anticancéreuse contre les cellules de

glioblastome. Dans ce cadre nous avons réalisé rapidement quelques essais de synthèses diastéréosélectives. Eu égard aux données de la littérature, nous avons supposé que l'utilisation des catalyseurs chiraux lors de la synthèse des oxaphosphinanes, plus exactement dans l'étape de l'addition du phosphinate sur la fonction aldéhyde du sucre, pourrait influencer positivement la sélectivité de la réaction. Malheureusement, nous n'avons pu transposer à une fonction aldéhyde d'un sucre protégé, les réactions réalisées sur des substrats simples et très peu fonctionnels de la littérature. Aucun des catalyseurs utilisés n'a permis d'observer une réaction. Les mêmes résultats ont été observés avec les catalyseurs de type acides de Lewis non chiraux. Nous avons ensuite étudié l'effet du contre-ion de la base utilisée sur la diastéréosélectivité de cette réaction. Une très légère amélioration a été notée avec le méthylate de césium au profit du dérivé de type glucose. Une étude plus approfondie reste nécessaire pour le développement d'une méthodologie synthétique qui conduirait de façon sélective à la phostine la plus active.

Nous avons entrepris dans un second temps d'introduire des points de diversité moléculaire à partir des deux diastéréoisomères **3a** et **3b** et essayé d'avoir une idée plus précise des métabolites observés après incubation sur microsomes. Dans ce cadre, les dérivés de dihydroxy-2,3- et 2,6-oxaphosphinanes ont été synthétisés, et cela par des réactions de débenzylation régiosélectives, en deux étapes, ce qui nous a permis aussi l'obtention de nouveaux dérivés de phostines, intermédiaires de synthèse (diacétoxy-2,6-oxaphosphinanes et le dérivé silylxanthate). Les phostines de la série *L*, ont également été préparés, en utilisant le 2,3,5-tri-*O*-benzyl-*L*-arabinofuranose, comme sucre de départ. Parmi les quatre diastéréoisomères formés, les analogues des phosphinosucres **3a** et **3b** de cette série, ont pu être isolés et caractérisés. Finalement, le remplacement de l'oxygène exocyclique, lié directement à l'atome de phosphore, par un soufre a conduit à la formation des nouvelles thiophostines.

De ces synthèses et outre les aspects biologiques, nous pouvons en tirer quelques informations complémentaires sur la chimie de ces composés. Le comportement des fonctions hydroxyle protégées est très similaire à celui observé dans les sucres. L'analogie que nous revendiquons entre les phostines et les sucres transparait une fois de plus au travers de leur réactivité. C'est donc un motif supplémentaire pour les considérer comme une nouvelle famille de glycomimétiques.

Chapitre 3

Synthèse des phostines halogénées

I. Les phosphinosucres halogénés

1. Introduction

Afin de continuer la diversification moléculaire et d'optimiser l'activité biologique de cette famille de composés, la synthèse de dérivés halogénés (F, Cl, Br et I) en α du phosphore a été envisagée. D'une façon plus particulière, la synthèse de composés possédant un atome de fluor ou d'iode, était d'autant plus intéressante du fait qu'elle permettait, par la suite, l'élaboration possible de produits radiomarqués par le fluor 18 (^{18}F) ou l'iode 125 (^{125}I) pour leur utilisation en tomographie par émission de positons (imagerie médicale en médecine nucléaire permettant de mesurer en trois dimensions une activité métabolique ou moléculaire d'un organe grâce aux émissions produites par les positons issus d'un produit radioactif injecté au préalable). L'accès aux produits radiomarqués avait comme principal intérêt, la réalisation potentielle d'une étude sur la biodistribution des phostines.

Il existe de nombreux composés organiques halogénés naturels possédant des activités biologiques étonnamment variées. Ces composés sont produits et déchargés dans notre biosphère par les plantes, les organismes marins, les insectes, les bactéries, les mammifères et d'autres processus naturels.¹³²

Les composés organochlorés¹³³ et organobromés^{132c,134} représentent la plus grande proportion de ces produits naturels alors que les produits incorporant un atome d'iode¹³⁵ ou de fluor¹³³ sont rares dans la nature.¹³⁶

Une étude très récente, approuvée par la « Food and Drug Administration » (FDA), a montré la présence prédominante des éléments halogènes dans les produits pharmaceutiques commerciaux autres que le carbone, l'hydrogène, l'oxygène et l'azote. Les composés chlorés sont à la sixième place après le soufre, suivis par le fluor et le phosphore. Alors que le brome et l'iode représente un pourcentage faible par rapport aux éléments précédemment cités.¹³⁷

Quelques médicaments connus sont donnés en exemple dans la figure 3.1.

¹³² a) G.-W. Gribble, *J. Nat. Prod.*, **1992**, 55, 1353, b) G.-W. Gribble, *J. Chem. Educ.*, **1994**, 71, 907-911, c) G.-W. Gribble, *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, 28, 335-346, d) G.-W. Gribble, *Heterocycles*, **2012**, 84, 157-207, e) B.-G. Wang, J.-B. Gloer, N.-Y. Ji, J.-C. Zhao, *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 3632-3685.

¹³³ G.-W. Gribble, *Pure Appl. Chem.*, **1996**, 68, 1699-1712.

¹³⁴ G.-W. Gribble, *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **2000**, 7, 37-49.

¹³⁵ L. Wang, X. Zhou, M. Fredimoses, S. Liao, Y. Liu, *RSC Adv.*, **2014**, 4, 57350-57376.

¹³⁶ G.-W. Gribble, from *the Handbook of Environmental Chemistry*, ed. A.-H. Neilson, Springer-Verlag Berlin Heidelberg., **2002**, 3, 121-136.

¹³⁷ B.-R. Smith, C.-M. Eastman, J.-T. Njardarson, *J. Med. Chem.*, **2014**, 57, 9764-9773.

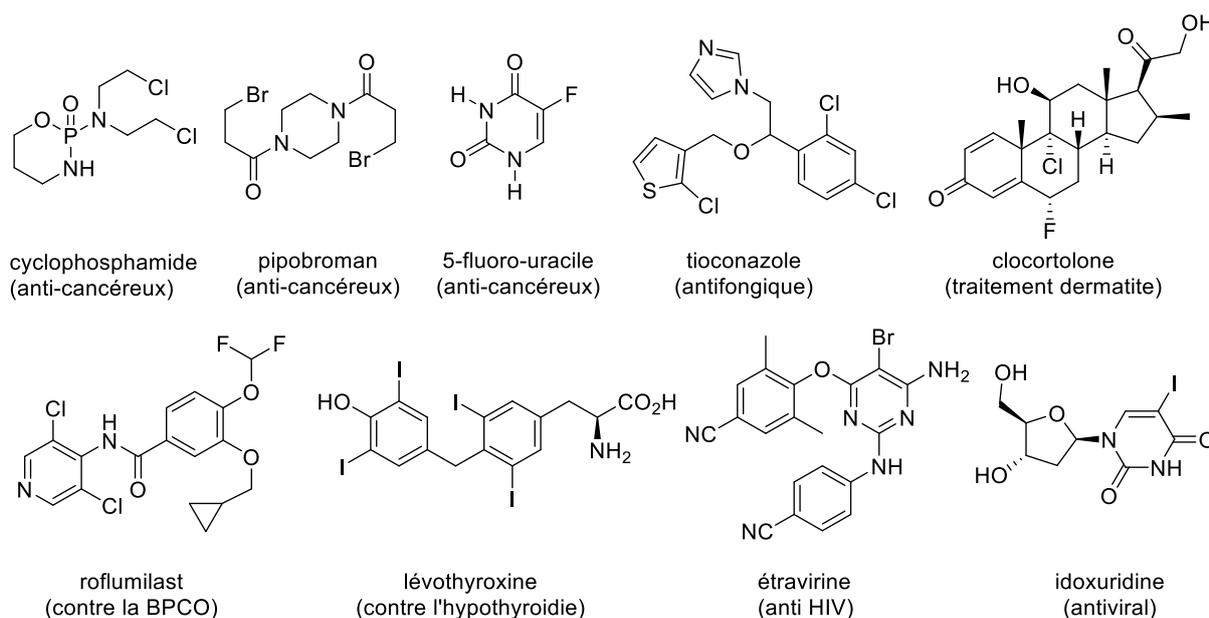


Figure 3.1 : Exemple de produits halogénés utilisés en chimie médicinale.

Le cyclophosphamide, le pipobromane et le 5-fluoro-uracile sont des substances anticancéreuses, les deux premiers sont des agents alkylants, alors que le dernier est un antimétabolique qui inhibe la thymidylate synthase.

Le tioconazole a un effet antifongique.

Le clortolone est un dérivé de stérol utilisé sous la forme de pivalate de clorortolone pour le traitement de la dermatite sous forme d'une crème.

Le roflumilast utile dans le cas de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

L'évothyroxine qui est une hormone thyroïdienne est utilisée comme médicament en cas d'hypothyroïdie.

L'étravirine qui est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse de certains virus.

L'idoxuridine le premier agent antiviral a été utilisé pour la première fois en 1962. Il a par la suite été abandonné à cause de ses effets secondaires.

Bien que le chlore soit l'élément le plus utilisé dans les produits pharmaceutiques, le fluor avec ses propriétés particulières¹³⁸ garde une place importante et assez unique en chimie médicinale ou en agrochimie.^{139,140}

¹³⁸ B.-E. Smarst, *J. Fluorine. Chem.*, **2001**, 109, 3-11.

¹³⁹ P. Shah, A.-D. Westwell, *J. Enzyme Inh. Med. Chem.*, **2007**, 22, 527-540.

¹⁴⁰ S. Purser, P.-R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 320-330.

Généralement, la substitution d'atomes d'hydrogène ou d'oxygène dans une molécule par un atome de fluor se traduit le plus souvent par une amélioration significative de son profil pharmacologique et de sa stabilité, en particulier à l'hydrolyse ou à l'oxydation. En effet :

- Le rayon de Van der Waals de l'atome de fluor (1,47 Å) est intermédiaire entre celui de l'hydrogène (1,20 Å) et de l'oxygène (1,52 Å). Donc, d'un point de vue stérique, il est possible de remplacer un atome d'hydrogène ou d'oxygène par un atome de fluor dans une molécule biologiquement active sans que l'affinité pour la cible soit considérablement modifiée. D'un point de vue électronique, le fluor ressemble beaucoup à un groupe hydroxyle. Le remplacement d'un résidu COH par un groupement CF induit peu de perturbations électroniques dans le reste de la molécule.
- Une faible polarisabilité et une forte électronégativité expliquant la stabilité plus importante d'une liaison C-F (485 KJ.mol⁻¹) par rapport à une liaison C-H (412 KJ.mol⁻¹) ou C-O (356 KJ.mol⁻¹). La liaison C-F reste alors la liaison la plus forte que peut donner le carbone ce qui confère aux composés fluorés une inertie chimique et enzymatique plus grande que celle de leurs analogues non fluorés.
- Une très forte hydrophobie, améliorant l'absorption, le transport dans les organes et le passage des barrières biologiques.
- Les doublets non liants de l'atome de fluor peuvent établir des liaisons de faible énergie avec divers atomes, cations ou groupements d'atomes, comme ils peuvent faire des interactions avec des électrons π. Il peut en résulter des modifications de la conformation de certaines molécules et donc de leur activité biologique.

Le fluor a également trouvé sa place en imagerie¹⁴¹ à cause de sa demi-vie très courte de son isotope radioactif (110 min) par rapport à l'iode. Il n'a donc que peu d'effets secondaires. Le 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (¹⁸F-FDG) est le composé le plus connu et le plus utilisé comme marqueur.¹⁴²

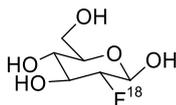


Figure 3.2 : Exemple de produit fluoré (¹⁸F-FDG) utilisé en radioscopie.

¹⁴¹ M.-M. Alauddin, *Am. J. Nucl. Mol. Imaging.*, **2012**, 2, 55-76.

¹⁴² M.-J. Adam, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2002**, 45, 167-180.

En plus de l'importance biologique des composés organohalogénés, ils sont aussi d'excellents intermédiaires pour diverses transformations en chimie organique. Ils interviennent comme des substrats ou des intermédiaires dans les réactions de substitution,^{143,144} réarrangement,¹⁴⁵ lithiation,^{146,147} et dans les réactions organométalliques comme par exemple la réaction de Suzuki.¹⁴⁸

L'accès aux halogénoalcane à partir des alcools correspondants est l'une des transformations les plus importantes de groupes fonctionnels,¹⁴⁹ où elle représente environ 22 % de réactions d'interconversion de groupes fonctionnels.¹⁵⁰ Deux voies de synthèse permettent cette transformation, la voie directe et la voie indirecte (schéma 3.1).

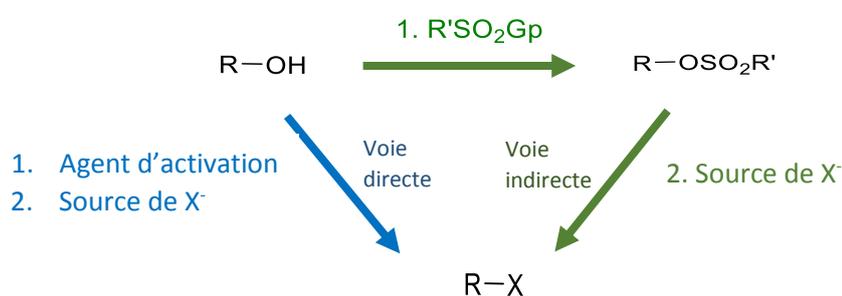


Schéma 3.1 : Voies d'halogénéation à partir d'un groupement hydroxyle.

La voie directe : dans ce cas l'activation du groupement hydroxyle et la substitution par l'halogénure se font en une seule étape.

Parmi les réactions les plus connues et les plus utilisées dans cette voie permettant aussi de contrôler la stéréochimie, on peut citer : La réaction d'Appel (schéma 3.2), à cause de sa versatilité et son efficacité envers divers substrats. Cette réaction utilise la triphénylphosphine combinée avec une source d'halogénure électrophile (CCl₄, CBr₄). D'autres variantes utilisent le brome et l'iode mais présentent comme inconvénient de libérer un proton acide.

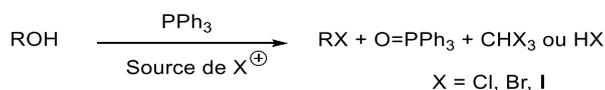


Schéma 3.2 : Réaction d'Appel.

¹⁴³ D.-W. Kim, D.-J. Hong, J.-W. Seo, H.-S. Kim, H.-K. Kim, C.-E. Song, D.-Y. Chi, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 3186-3189.

¹⁴⁴ C. Wheeler, K.-N. West, C.-L. Liotta, C.-A. Eckert, *Chem. Commun.*, **2001**, 887-888.

¹⁴⁵ M. Kunishima, K. Hioki, K. Kono, A. Kato, S. Tani, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7542-7543.

¹⁴⁶ J.-S. Filippo, J. Silberman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 2831-2836.

¹⁴⁷ M.-S. Alnajjar, H.-G. Kuivila, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 416-423.

¹⁴⁸ F. Gonzalez-Bobes, G.-C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 5360-5361.

¹⁴⁹ N. Gupta, G.-L. Kad, J. Singh, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2009**, *302*, 11-14.

¹⁵⁰ J.-S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M.-T. Williams, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 2337-2347.

Plusieurs méthodes d'halogénéation directe ont aussi été rapportées afin de réduire les impacts environnementaux de cette transformation. A titre d'exemple, la chloration et la bromation peut être réalisée en utilisant la 2,4,6-trichloro[1,3,5]triazine avec du N,N-diméthyl formamide (TCT/DMF). Dans le cas de la bromation, on peut rajouter du bromure de sodium, mais la sélectivité de cette dernière reste modérée vue la présence des anions chlorures dans le milieu réactionnel.¹⁵¹ L'activation par cation aromatique comme le 3,3-dichlorocyclopropène a été rapportée par Lambert, dans le cas de la chloration.¹⁵² Concernant, l'iodation, Ellwood et Porter ont démontré la possibilité d'utiliser des sels de type thioiminium comme agents d'activation et comme source d'iode en même temps.¹⁵³ Une approche associée à la chimie verte a été développée par le groupe de Corey par l'utilisation d'un catalyseur au ruthénium et la lumière dans le domaine du visible.¹⁵⁴

Azada et Saxena ont rapporté la transformation de glucides en dérivés chlorés correspondants, en une seule étape, par l'utilisation du sulfonate de benzotriazole (Btz) généré *in situ*.¹⁵⁵

La voie indirecte : Elle passe par une réaction en deux étapes, l'activation du groupement hydroxyle, en transformant ce dernier en un bon groupement partant, le plus souvent un triflate, un mésylate ou un tosylate. Cette étape est suivie par le déplacement de ce groupe par un halogénure X^- *via* une réaction de substitution nucléophile.¹⁵⁶

Bien que les mésylates et les tosylates soient considérés comme de bons groupements partant, en chimie des sucres, leur substitution requiert des conditions très dures,¹⁵⁷ alors que leur remplacement par des groupements triflates, augmente fortement la réactivité chimique.¹⁵⁸

2. Synthèse des phostines halogénées

2.1 Stratégie synthétique

Dans un premier temps, la stratégie de synthèse qui a été prévue, a été de transformer les composés **3a** et **3b** en des produits portant un bon groupement partant. Pour cela, les groupements qui ont été choisis, ont été le groupement tosylo et triflate. Une fois les composés,

¹⁵¹ L. De Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 553-555.

¹⁵² B.-D. Kelly, T.-H. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 13930-13931.

¹⁵³ A.-R. Ellwood, M.-J. Porter, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 7982-7985.

¹⁵⁴ C. Dai, J.M.-R. Narayanam, C.R.-J. Stephenson, *Nature Chem.*, **2011**, *3*, 140-145.

¹⁵⁵ C.-S. Azad, A.-Z. Saxena, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 2608-2612.

¹⁵⁶ C.J.-M. Sterling, *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 198-203.

¹⁵⁷ G. Medgyes, J. Kuszmann, *Carbohydr. Res.*, **1981**, *92*, 225-237.

¹⁵⁸ a) R.-D. Howell, J.-D. Mc Cown, *Chem. Rev.*, 1977, *77*, 69-92, b) P.-J. Stang, M. Hanak, L.-R. Subramanian, *Synthesis*, **1982**, *2*, 85.

incorporant le groupement nucléofuge synthétisés, des réactions de substitutions nucléophiles, en utilisant des halogénures alcalins, idéalement choisis, devaient fournir les composés désirés (iodés, bromés, chlorés et fluorés). Dans le cas du dérivé fluoré, une deuxième voie plus directe a aussi été envisagée par transformation de la fonction alcool par traitement avec l'agent fluorant : le trifluorure de soufre diéthylamine ou DAST (schéma 3.3).

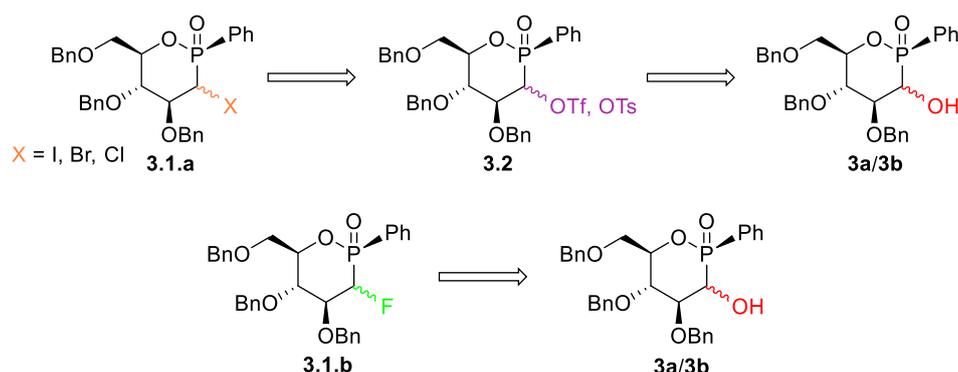


Schéma 3.3 : Séquence rétrosynthétique pour la préparation des dérivés halogénés de **3a** et **3b**.

2.2 Synthèse des dérivés halogénés non fluorés

2.2.1 Introduction du groupement tosylate

La réaction a été effectuée à partir de mélange **3a/3b** (60/40) et le chlorure de paratoluène sulfonyle en présence de DMAP et de triéthylamine. Le suivi par RMN du phosphore de cette réaction a montré un très faible taux de formation, 2.6 % au bout de 3 heures de réaction à température ambiante. Alors qu'après 3 jours de réaction, on notait un avancement de 28 %. Le chauffage à 50°C, pendant 7 jours, a permis de passer à 43 % (le phosphinosucre **3b** restant inchangé). Le produit a ensuite été purifié sur gel de silice avec un rendement de 28 % et était constitué uniquement par l'isomère **3.3a**.

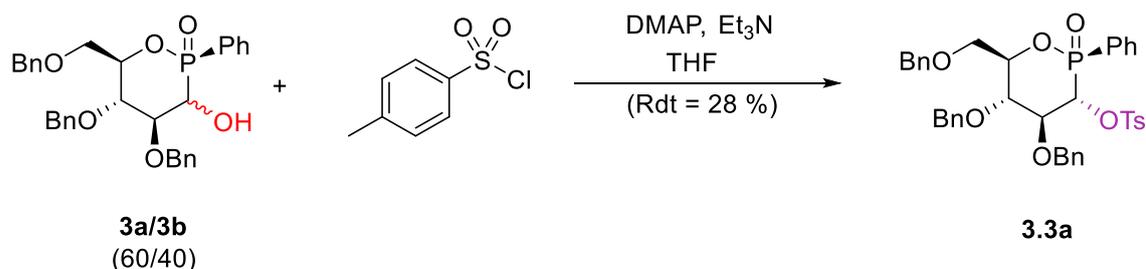


Schéma 3.4 : Synthèse du dérivé tosylate à partir du mélange d'alcools **3a/3b**.

Les temps de réaction très longs, et l'obtention d'un seul diastéréoisomère à partir d'un mélange d'alcools avec un faible rendement, nous ont incité à éviter l'utilisation des tosylates comme produits pour procéder à une inversion de configuration avec les halogénures et de les remplacer par les triflates.

2.2.2 Introduction du groupement triflate

L'introduction du groupe triflate sur un alcool secondaire, ainsi qu'en position α du phosphore, est largement décrite dans la littérature en utilisant l'anhydride triflique et une base, la pyridine ou la lutidine, à basse température.^{159,160,161}

Nous avons réalisé la synthèse des triflates **3.4a** et **3.4b** à partir d'un mélange de phosphines **3a/3b** (60/40) en utilisant un large excès d'anhydride triflique (4 équivalents) et de la pyridine (8 équivalents) à 0°C, pendant 1 heure (Schéma 3.5).



Schéma 3.5 : Synthèse de l'ester triflique à partir du mélange d'alcools **3a** et **3b**.

La purification par colonne chromatographique sur gel de silice a permis de récupérer le mélange de deux triflates diastéréomères **3.4a** et **3.4b** avec un rendement global de 46 % et un peu de phosphine **3.4a** pure.

Vue la difficulté de la séparation des deux triflates **3.4a** et **3.4b**, nous avons entrepris la synthèse de chaque diastéréomère triflique à partir des phosphinosucres diastéréomériquement purs **3a** ou **3b**. Avant de réaliser cette synthèse énantio pure, d'autres conditions ont été testées sur le mélange de phosphines **3a/3b** (60/40). Les conditions utilisées ainsi que la composition du milieu réactionnel sont données dans le tableau 3.1. Ces mêmes conditions réactionnelles ont également été appliquées au diastéréomère pur **3b** (tableau 3.2) ainsi qu'au composé pur **3a** (tableau 3.5).

a) Réaction à partir du mélange 3a/3b (60/40)

¹⁵⁹ T. Yamamoto, Y. Nishiuchi, T. Teshima, H. Matsuoka, K. Yamada, *Tetrahedron lett.*, **2008**, 49, 6876-78.

¹⁶⁰ B. Doboszewski, G.-W. Hay, W.-A. Szarek, *Can. J. Chem.*, **1987**, 65, 412-419.

¹⁶¹ Y. Xu, M.-T. Flavin, Z. Xu, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 7697-7701.

Tableau 3.1 : Effet de la base sur l'introduction du groupement triflate à partir du mélange d'alcools **3a/3b**.

Entrée	Base (éq)	Tf ₂ O (éq)	T (°C)	temps (h)	Milieu réactionnel
1	Pyridine (1,2)	1,2	0	1	Milieu complexe
2	Pyridine (2,0)	1,2	0	1	83 % de triflates 3.4a et 3.4b
3	2,6-lutidine (1,2)	1,2	0	1	Milieu complexe

L'utilisation de la pyridine (1.2 éq) ainsi que la lutidine a donné plusieurs produits y compris les deux diastéréomères trifliques **3.4a** et **3.4b** avec des taux de formations inférieurs à 54 %. Un taux de formation de 83 % a été observé uniquement lorsqu'on utilise 2 équivalents de pyridine (entrée 2).

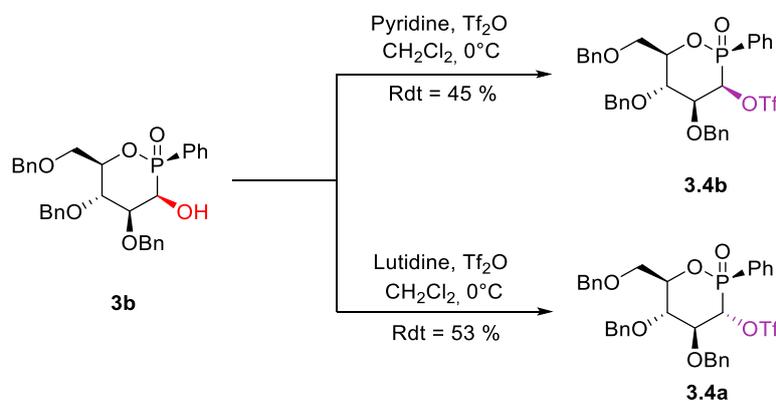
b) Réaction à partir de l'alcool **3b**

Tableau 3.2 : Effet de la base sur l'introduction du groupement triflate à partir de l'alcool **3b**.

Entrée	Base (éq)	Tf ₂ O (éq)	T (°C)	temps (h)	Milieu réactionnel
1	Pyridine (1,2)	1,2	0	1	Milieu complexe
2	Pyridine (2,0)	1,2	0	1	57 % du triflate 3.4b
3	2,6-lutidine (1,2)	1,2	0	1	96 % du triflate 3.4a

L'utilisation de la pyridine (1,2 éq) a donné un milieu complexe comme dans le cas du mélange **3a/3b**. Par contre, l'utilisation de 2 équivalents de pyridine a permis la formation du triflate attendu **3.4b** avec un taux de formation de 57 % et un rendement de 45 % après purification sur colonne chromatographique sur gel de silice.

Lorsque la pyridine a été remplacée par la 2,6-lutidine, seul le diastéréomère **3.4a** a été obtenu avec un taux de formation de 96 % et un rendement de 53 % (Schéma 3.6).

**Schéma 3.6** : Synthèse de l'ester triflique à partir de l'alcool **3b**.

Cette différence de réactivité pourrait être expliquée par le fait que le triflate **3.4b** formé au cours de la réaction, est très réactif envers les nucléophiles présents dans le mélange réactionnel et notamment avec l'anion triflate. Les couples de paires d'ion pyridinium/triflate et lutidinium/triflate formés au cours de la réaction, possèdent probablement une interaction électrostatique d'intensité différente, et par conséquent un comportement réactionnel non identique. Dans le cas, de la pyridine, la paire d'ion sera assez intime pour empêcher le triflate de se comporter comme un nucléophile et venir attaquer **3.4b** pour donner **3.4a**. À *contrario*, l'interaction électrostatique du couple lutidinium/triflate est probablement plus faible du fait de l'encombrement stérique induit par les deux méthyles de la lutidine, empêchant ainsi l'anion triflate de s'approcher de la charge positive de l'azote de la même manière que pour le couple pyridinium/triflate, le rendant *de facto* plus nucléophile. Ce probable relâchement de la paire d'ion permettrait ainsi une attaque de l'anion triflate sur le composé **3.4b** pour donner *in fine* exclusivement le triflate **3.4a** (schéma 3.7). Nous n'avons pas cherché à valider expérimentalement cette hypothèse qui devrait pouvoir être aisément confirmée si le produit **3.4b** est utilisé comme réactif de départ.

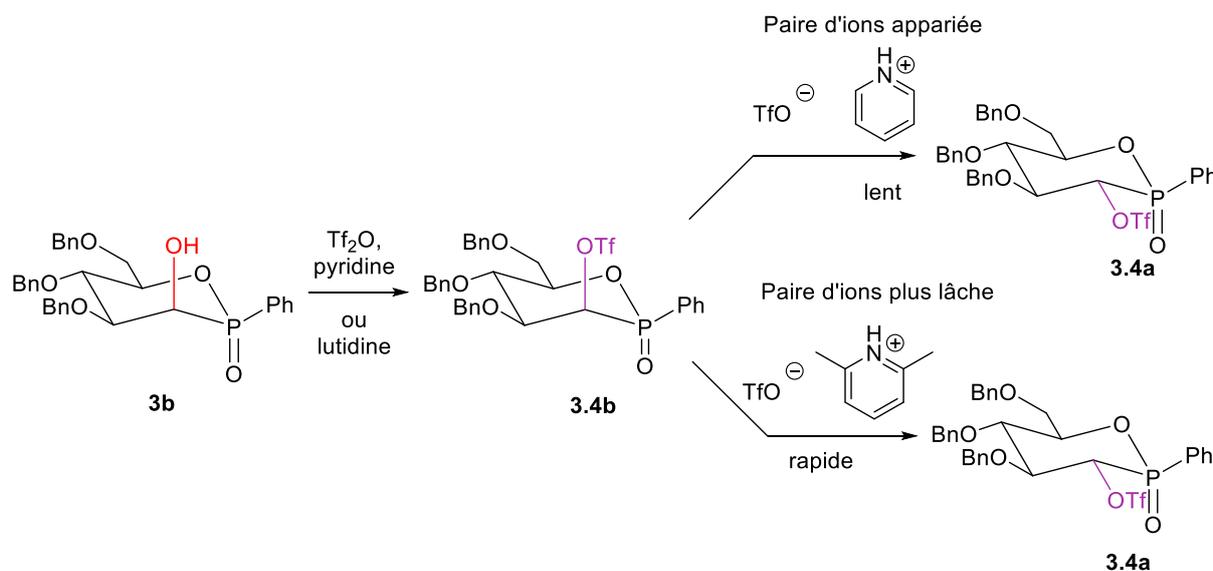


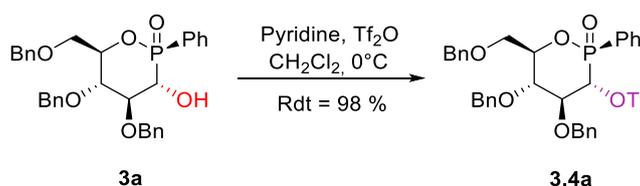
Schéma 3.7 : Explication possible de l'inversion de stéréosélectivité observée avec la lutidine.

c) Réaction à partir de l'alcool **3a**

Le meilleur taux de formation a été observé lors de l'utilisation de la pyridine (2éq) où le produit a été obtenu avec un rendement quantitatif (tableau 3.3, schéma 3.8).

Tableau 3.3 : Effet de la base sur l'introduction du groupement triflate à partir de l'alcool **3a**.

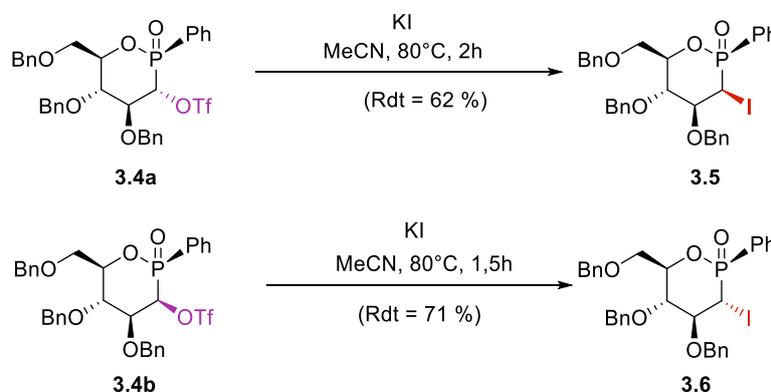
Entrée	Base (éq)	Tf ₂ O (éq)	T (°C)	temp (h)	Milieu réactionnelle
1	Pyridine (1,2)	1,2	0	1	36 % du triflate 3.4a
2	Pyridine (2,0)	1,2	0	1	99 % du triflate 3.4a
3	2,6-lutidine (1,2)	1,2	0	1	Milieu complexe

**Schéma 3.8** : Synthèse de l'ester triflique à partir de l'alcool **3a**.

Les deux triflates **3.4a** et **3.4b** ont été ensuite utilisés dans des réactions de substitution nucléophile avec différents halogénures (I⁻, Br⁻, Cl⁻ et F⁻) afin de produire les phostines halogénées sur le carbone adjacent à l'atome de phosphore.

2.2.3 Obtention des dérivés iodés

Les phostines iodées **3.5**, **3.6** ont été synthétisées par réaction de l'iodure de potassium en large excès (4 éq) avec les composés **3.4a** ou **3.4b**. La réaction a été menée dans l'acétonitrile à 80°C et le taux de formation pour les deux composés **3.5** et **3.6** est de 98 %.¹⁶² Le phosphinosucre iodé **3.5** a été obtenu pur après un simple lavage avec une solution de thiosulfate de sodium sous forme d'une huile jaune avec un excellent rendement de 94 %. La purification sur colonne chromatographique a permis l'amélioration de la pureté du produit (huile transparente) avec un rendement de 62 %. Le phosphinosucre **3.6** a été obtenu après purification sur colonne chromatographique avec un rendement de 71 %, sous forme d'un solide blanc jaunâtre (Schéma 3.9).

**Schéma 3.9** : Synthèse des dérivés iodés **3.5** et **3.6**.

¹⁶² T.-H. Lin, P. Kovac, C.-P.-J. Glaudemains, *Carbohydr. Res.*, **1989**, 188, 228-238.

2.2.4 Obtention des dérivés bromés ^{163,164}

Avec les résultats obtenus lors de la substitution du groupe triflate par l'iodure, nous avons décidé de réaliser la bromation avec le bromure de potassium.

La réaction du triflate **3.4a**, avec le bromure de potassium n'a pas permis l'obtention du produit bromé. L'absence de réaction peut être expliquée par la faible solubilité du bromure de potassium dans l'acétonitrile, nous avons donc tenté l'utilisation d'un agent de transfert de phase.

L'addition de bromure de tétraéthylammonium (10 mol%) au milieu réactionnel a permis l'obtention du produit bromé **3.7**, après 24h de réaction à 80°C, avec un taux de formation de 53% et un rendement de 21%. Un essai supplémentaire avec l'addition de 20 mol% de bromure de tétraéthylammonium sur une période de 30 h à 80°C, a permis de passer à un rendement de 27%.

Le meilleur rendement a été observé lors de l'utilisation d'un équivalent de bromure de tétraéthylammonium sans bromure de potassium (Schéma 3.10). Cette réaction a été effectuée à reflux d'acétonitrile, durant 3 heures. Cette réaction a permis de mettre en évidence que le bromure de potassium n'était pas réactif du fait de son insolubilité et son remplacement par un sel de bromure soluble permettait d'accéder à des rendements plus corrects (53%).

La même réaction a été appliquée sur le triflate **3.4b**, et a permis l'obtention du composé **3.8** avec un rendement de 67% (Schéma 3.10). Les deux composés bromés synthétisés ont été purifiés par colonne chromatographique sur gel de silice.

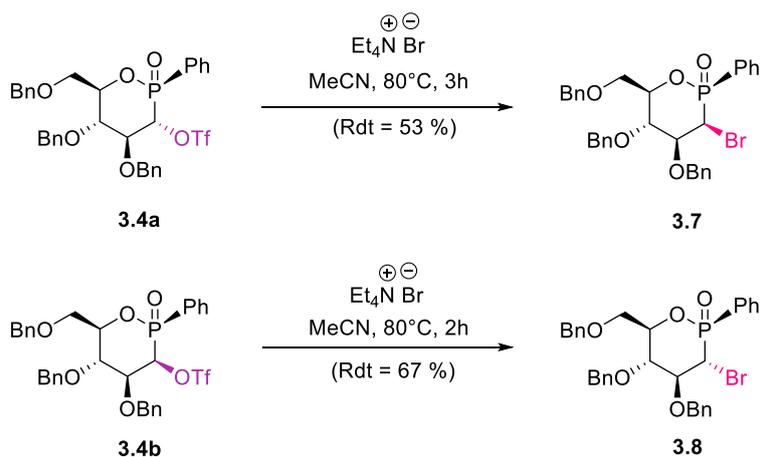


Schéma 3.10 : Synthèse des dérivés bromés **3.7** et **3.8**.

¹⁶³ J.-W. Wilt, M. Peeran, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2619-2621.

¹⁶⁴ R.-W. Binkley, M.-G. Ambrose, D.-G. Hehemann, *J. Carbohydr. Chem.*, **1987**, 6, 203-219.

2.2.5 Obtention des dérivés chlorés ^{163,164}

Les phostines chlorées **3.9** et **3.10** ont été synthétisées par la réaction des triflates **3.4a** et **3.4b**, avec le chlorure de tétraéthylammonium dans l'acétonitrile à 80°C (Schéma 3.11). Les deux composés ont été obtenus purs avec des rendements respectifs de 62 % et 36 %, après purification sur colonne chromatographique.

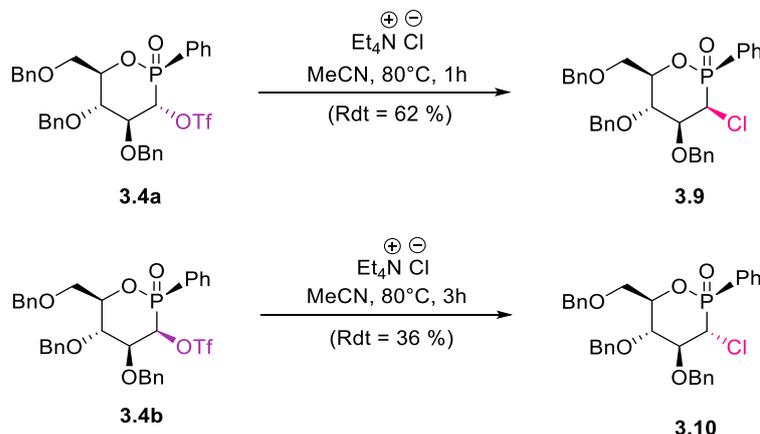


Schéma 3.11 : Synthèse des dérivés chlorés **3.9** et **3.10**.

2. 3 Synthèse des dérivés fluorés

Dans un premier temps, nous avons décidé de suivre la même méthodologie utilisée pour la synthèse des phostines iodées, bromées et chlorées, en passant par les triflates.^{165,166}

2.3.1 Essais de fluoration à partir du triflate **3.4b**

Deux essais ont été réalisés à partir du composé **3.b**, on utilisant le fluorure de potassium comme agent de fluoration, toutefois, aucune des réactions n'a permis de mettre en évidence la présence du composé **3.11** (Schéma 3.12).

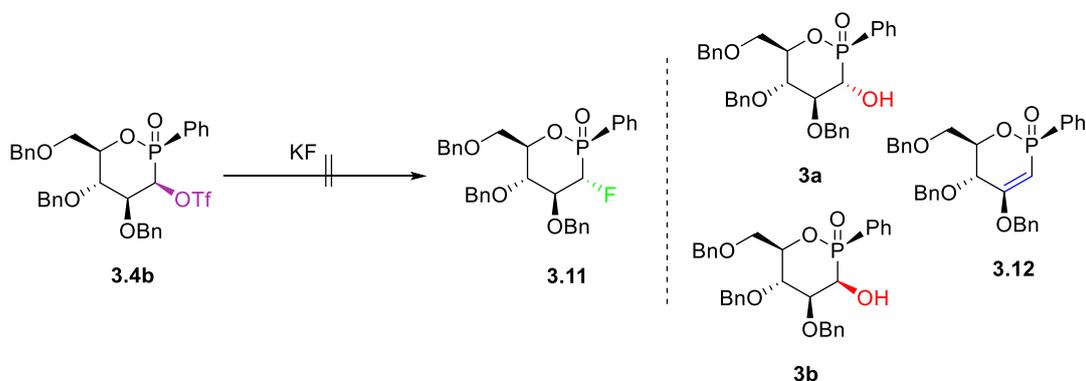


Schéma 3.12 : Fluoration de triflate **3.4b**.

¹⁶⁵ T. Haradahira, M. Maeda, Y. Kai, M. Kojima, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 6, 364-365.

¹⁶⁶ L.-J. Brown, N. Ma, D.-R. Bouvet, S. Champion, A.-M. Gibson, Y. Hu, A. Jackson, I. Khan, N. Millot, A.-C. Topley, H. Wadsworth, D. Wynn, R.-C.-D. Brown, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 564-575.

Les conditions et les résultats sont donnés dans le tableau 3.4.

Tableau 3.4 : Tentatives de fluoration à partir du triflate **3.4b**.

Entrée	KF (éq)	Solvant	Temps/T	Signaux observés en RMN ³¹ P
1	4	CH ₃ CN	1,5h/80°C	Triflate 3.4a (82 %) + alcool 3a (2 %) + alcool 3b (7 %) + produit d'élimination 3.12 (3 %) + deux produits non identifiés à 33,3 ppm (2 %) et 30,7 ppm (4 %).
			2,5h/80°C	Triflate 3.4a (48 %) + alcool 3a (6 %) + alcool 3b (16 %) + produit d'élimination 3.12 (14 %) + deux produits non identifiés à 33,5 ppm (6 %) et 30,9 ppm (9 %).
			15min/98°C	Alcool 3a (29 %) + produit d'élimination 3.12 (43 %) + trois produits non identifiés à 25,0 ppm (2 %), 22,3 ppm (20 %) et 15,2 ppm (6 %).
2	6	DMSO	1,5h/110°C	alcool 3a (33 %) + produit d'élimination 3.12 (40 %) + 4 produits non identifiés à : 45,1 ppm (0,5%) + 12,9 ppm (8 %) + 11,6 ppm (1 %) + 7,1 ppm (13 %) + 3,6 ppm (5 %).
			2h/115°C	alcool 3a (28 %) + produit d'élimination 3.12 (41 %) + 3 produits non identifiés à : 12,9 ppm (7 %) + 7,0 ppm (18 %) + 3,6 ppm (7 %).

Le suivi réactionnel par RMN du ³¹P, découplé proton pour les deux réactions, permet d'observer plusieurs produits, parmi lesquels : les produits d'hydrolyse **3a** et **3b**, le produit **3.12** qui, est une phostine α-β insaturée, issue d'une réaction d'élimination et le réactif **3.4b**. Ce dernier est seulement présent à la première manipulation réalisée dans l'acétonitrile (entrée 1). On peut aussi remarquer que les pourcentages en produit d'hydrolyse et en produit d'élimination sont plus élevés lors de l'utilisation du DMSO comme solvant (entrée 2). Cela est probablement dû, d'une part, au fait qu'il soit fortement hygroscopique, et d'autre part, parce qu'il solvate mieux les cations métalliques (le potassium dans notre cas). Le fluorure est quant à lui peu solvate et donc plus apte à jouer le rôle de base favorisant ainsi la réaction d'élimination au détriment de la substitution.

La réaction de fluoration directe, réalisée à partir du triflate **3.4b**, n'a pas permis d'obtenir le produit fluoré attendu **3.11**, mais l'obtention d'un nouveau produit, la phostine **3.12** qui possède une fonction éther d'énol dont la réactivité directe pourrait être exploitée ultérieurement (La fonction cétone parente offre aussi des possibilités de variations particulièrement importantes). La faible stabilité du triflate dans cette tentative de fluoration nous a conduit à réaliser cette même réaction à partir de l'un des dérivés halogénés synthétisés

précédemment, afin d'éviter la réaction d'hydrolyse et favoriser la substitution pour conduire au dérivé fluoré **3.11**, ou à l'élimination pour donner la phostine α - β -insaturée **3.12**.

Notre choix s'est porté sur le composé portant le meilleur groupe partant ; le phosphinosucre iodé **3.5**.

2.3.2 Fluoration à partir du dérivé iodé

La fluoration de la phostine **3.5**, par le fluorure de potassium dans le DMSO, n'a pas permis la formation du composé attendu, mais plutôt la formation de la phostine α - β insaturée **3.12** avec un taux de formation de 96 % après 8 heures de réaction à 95°C. Une deuxième réaction a été réalisée en utilisant le fluorure de césium dans les mêmes conditions a permis d'atteindre le même taux de formation après seulement 1 heure et 15 min de réaction (Schéma 3.13).

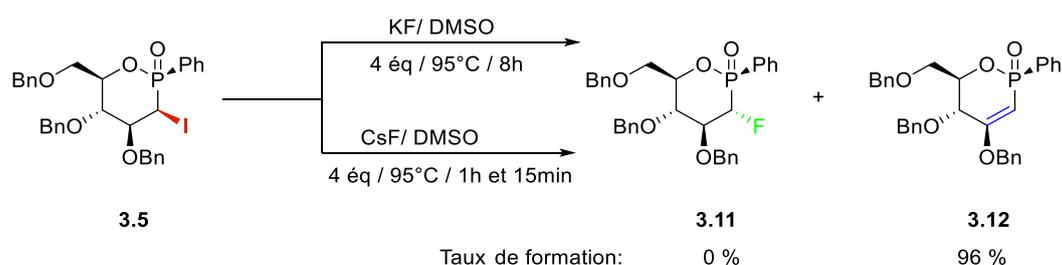


Schéma 3.13 : Fluoration versus élimination à partir de la phostine iodé **3.5**.

Le produit **3.12** a été purifié sur colonne chromatographique sur gel de silice. Il a été obtenu avec une pureté supérieure à 95 % et un rendement de 80 %. Une recrystallisation du produit dans un mélange AcOEt/heptane (6/4) a permis d'obtenir un produit pur à 100% sous forme de cristaux.

Le schéma 3.14 suggère un mécanisme d'élimination de type E₂ résultant du comportement de base de l'ion fluorure.

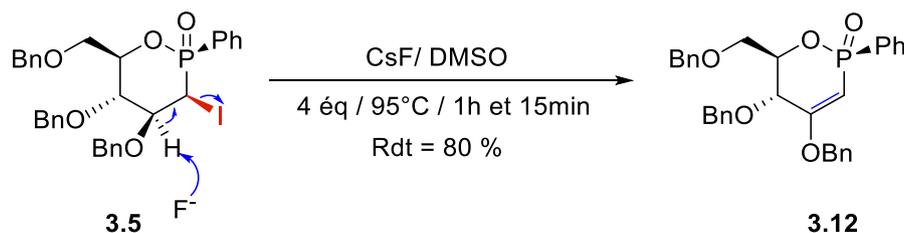


Schéma 3.14 : Mécanisme de la réaction d'élimination.

2.3.3 Essais de fluoration à partir du triflate 3.4a

Différents essais ont été réalisés sur le composé **3.4a** afin de synthétiser le dérivé fluoré **3.13** (schéma 3.15), en faisant varier la source du fluor et la température de la réaction (tableau 3.5). Malheureusement, aucune réaction n'a permis l'obtention du produit fluoré souhaité **3.13**.

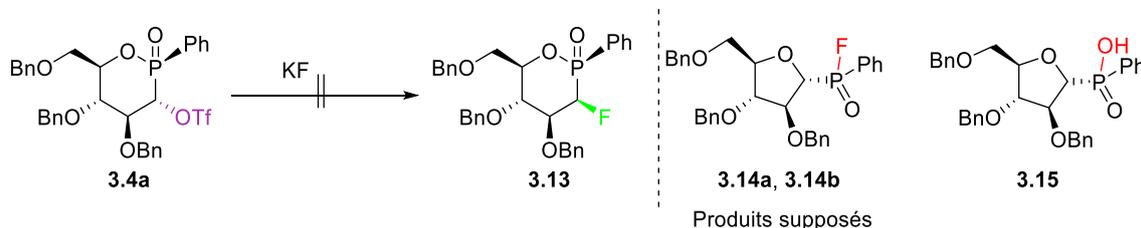


Schéma 3.15 : Fluoration du triflate **3.4a**.

Tableau 3.5 : Tentatives de fluoration à partir du triflate **3.4a**.

Entrée	Source de F ⁻ (éq)	Solvant	temps/T (°C)	Milieu rationnel
				Dias 3.14a , 3.14b (55 %)
			2h/Tamb	Triflate 3.4a (31 %)
1	$n(\text{Me})_4\text{N}^{\oplus} \text{F}^{\ominus}$ (1)	CH ₃ CN		Un produit à 21,30 ppm (13 %)
			72h/ Tamb	un produit à 35,26 ppm (73 %)
				Triflate 3.4a (26 %)
2	$n(\text{Me})_4\text{N}^{\oplus} \text{F}^{\ominus}$ (1)	CH ₃ CN	72h/ Tamb	un produit à 30,00 ppm (57 %)
				Triflate 3.4a (42 %)
3	KF(2 éq)	CH ₃ CN	1h/ Tamb	Triflate 3.4a (100 %)
4	KF (2éq) $n(\text{Bu})_4\text{N}^{\oplus} \text{F}^{\ominus}$ (0,1)	CH ₃ CN	2,30h/80°C + une nuit à Tamb	Dias 3.14a , 3.14b (94 %)
5	KF(4)	CH ₃ CN	5h	Dias 3.14a , 3.14b (94 %)

Les deux premières réactions ont été effectuées avec 1 équivalent de fluorure de tétraméthylammonium (entrée 1 et 2), le suivi réactionnel a été réalisé par RMN du ³¹P et du ¹⁹F découplé proton. Ce suivi a montré après 2 heures de réaction, la présence du réactif de départ, d'un produit non identifié et de deux autres produits possédant une liaison P-F. Cette dernière a été caractérisée par la présence de deux doublets en RMN ³¹P (δ = 46,0 ppm et 46,2 ppm) avec des grandes constantes de couplage (respectivement 1048 Hz et 1058 Hz) qui correspondent sans ambiguïté à une constante de couplage ¹J_{P-F}. Après 72 heures de réaction,

ces deux produits pour en donner un seul. Cela conduit à penser que ce pourrait être deux diastéréomères (**3.14a**, **3.14b**), qui après hydrolyse de la liaison P-F, donnent un seul produit, l'acide phosphinique **3.15**.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons pensé optimiser les conditions de la réaction afin d'isoler et caractériser le produit d'hydrolyse. Pour cette raison, des essais complémentaires ont été réalisés :

Le fluorure de potassium n'a engendré aucune réaction à température ambiante (entrée 3). L'addition de 10 % de TBAF, au milieu réactionnel, a permis la formation des produits **3.14a** et **3.14b** avec un taux de formation de 94 % (entrée 4). Le même taux de formation a été observé lors de l'utilisation de 4 équivalents de fluorure de potassium, en chauffant à 80°C pendant 5 heures (entrée 5). Après l'hydrolyse du milieu réactionnel, un seul produit a été observé en RMN du phosphore avec un déplacement chimique au voisinage de 21 ppm, ce composé est la résultante de la perte du centre asymétrique sur l'atome de phosphore par hydrolyse de la liaison P-F avec l'eau, donnant ainsi le produit supposé **3.15** (Figure 3.3).

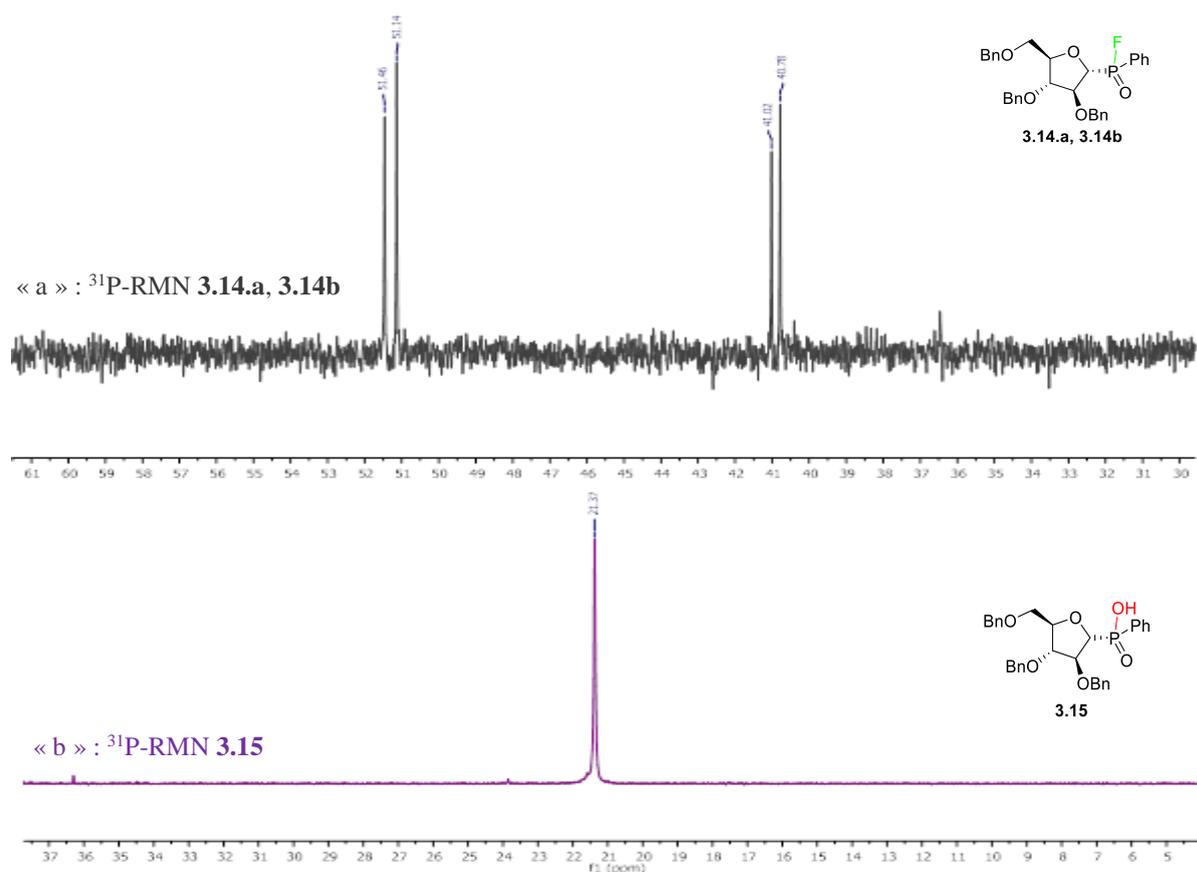


Figure 3.3 : Spectre RMN du ^{31}P du milieu réactionnel avant « a » et après l'hydrolyse « b » à partir de l'entrée 5.

Les analyses spectroscopiques, RMN du ^{31}P , ^1H , ^{13}C et la HRMS confirment la formation de l'acide phosphinique de type furanose **3.15**. Ce dernier a été obtenu avec un rendement de 84 % (à partir de l'entrée **5**), directement après traitement.

De plus, une réaction d'estérification de l'acide phosphinique a été réalisée à partir du brut réactionnel avec une solution de diazométhane (schéma 3.16) et a permis la formation des deux esters phosphorés méthylés, sous forme de deux diastéréoisomères, après purification sur colonne chromatographique.

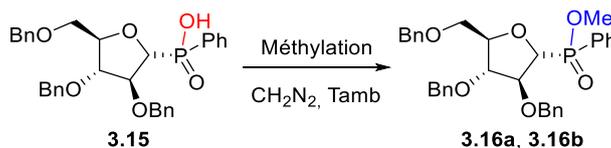


Schéma 3.16 : Réaction d'estérification de l'acide phénylphosphinique **3.15**.

• Mécanisme de la réaction

L'anion fluorure est un nucléophile dur et attaque préférentiellement le phosphore du groupement phosphinolactone (centre électrophile dur) selon la théorie HSAB, conduisant ainsi à un intermédiaire pentacoordiné. A ce stade, les deux intermédiaires phosphoranes obtenus après l'épimérisation de l'atome de phosphore, pourraient suivre deux voies (schéma 3.17).

La voie A avec l'ouverture du cycle oxaphosphinane, par le clivage de la liaison phosphore-oxygène, donnant l'ion alcoolate. Ce dernier réagit ensuite sur le carbone électrophile porteur du triflate par une réaction de substitution de type $\text{S}_{\text{N}}2$ afin de donner les deux diastéréomères **3.14a**, **3.14b** (Voie A).

Dans une autre possibilité, les deux diastéréomères **3.14a** et **3.14b** sont obtenus suite à un réarrangement sigmatropique (Voie B). Enfin, l'hydrolyse donne l'acide phosphinique de type furanose **3.15** avec un rendement global de 79%.

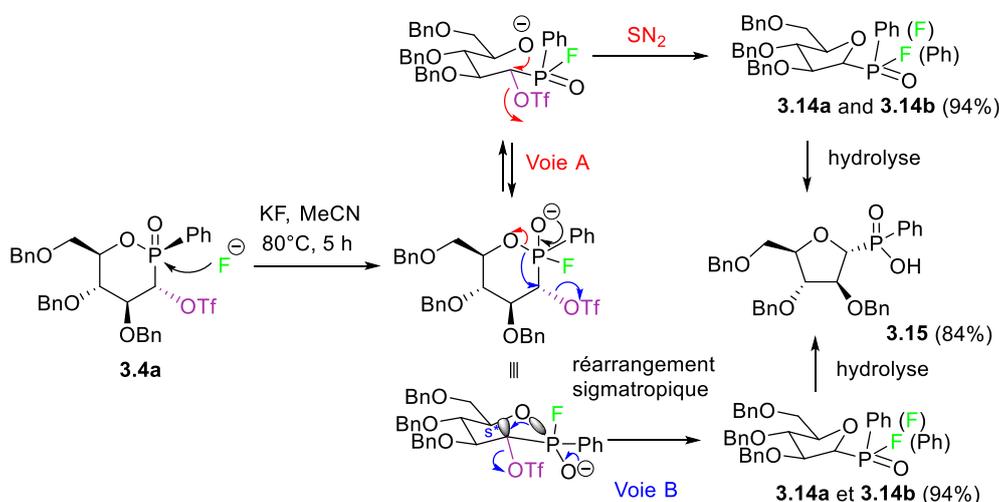


Schéma 3.17 : Proposition pour la formation du composé **3.15**.

2.3.4 Fluoration à partir de l'alcool

L'un des réactifs les plus utilisés pour la transformation d'alcools en dérivés fluorés est un perfluorure de soufre connu sous le nom de DAST (diethyl amino sulfur trifluoride).^{167,168,169} La réaction de ce dernier, en utilisant 5 équivalents, avec les alcools **3a**, **3b**, a été menée dans le dichlorométhane pendant 1 heure à -78°C , suivie d'un chauffage à 40°C toute la nuit. Cette réaction a permis la formation des deux composés fluorés avec des taux de formation très faibles, vu les spectres RMN ^{31}P et RMN ^{19}F . Malheureusement, la purification n'a pas permis de récupérer le composé **3.13** pur, mais uniquement le composé **3.11** avec un rendement environ de 3 % (Schéma 3.18).

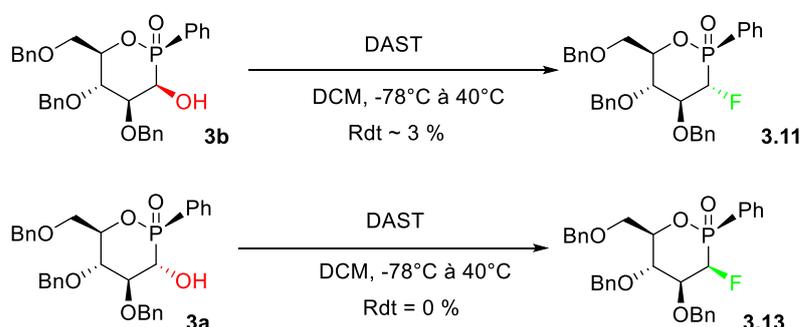


Schéma 3.18 : Synthèse de dérivés fluorés **3.11** et **3.13**.

Devant toutes les difficultés rencontrées lors de la fluoration nucléophile, nous avons voulu tenter la fluoration électrophile.

2.3.5 Fluoration à partir de dérivé α -déhydroxylé

La méthode de synthèse proposée est la fluoration du phosphinosucre α -déhydroxylé **3.17** obtenu par une réaction de désoxygénation de Barton-McCombie, à partir de mélange des phosphinosucres **3a**, **3b** (schéma 3.19).

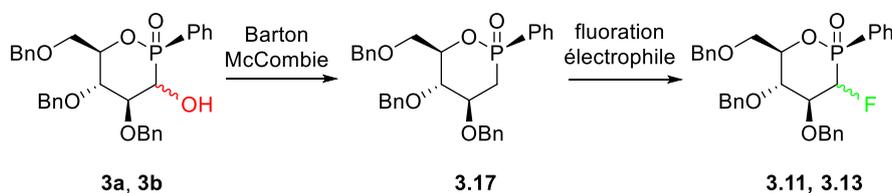


Schéma 3.19 : Fluoration à partir du phosphinosucre α -déhydroxylé¹⁷⁰.

¹⁶⁷ G.-T. Giuffredi, L.-E. Jennings, B. Bernet, V. Gouverneur, *J. Fluorine. Chem.*, **2011**, *132*, 772-778.

¹⁶⁸ D. Crich, L. Li, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 1681-1690.

¹⁶⁹ C. Déhoux, L. Gorrichon, M. Baltas, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 1105-1113.

¹⁷⁰ Thèse de D. Filippini, *Nouveaux phosphinosucres ou phostines: Hétérocycles phosphorés polyhydroxylés à activité anticancéreuse.*, **2010**.

La synthèse du phosphinosucre α -déhydroxylé **3.17** a été décrite lors de précédents travaux de thèse, à partir du mélange des diastéréomères **3a**, **3b** par une réaction de Barton-McCombie.¹⁷⁰ Tout d'abord, les alcools secondaires sont transformés en xanthates **3.16a**, **3.16b** par addition d'hydrure de sodium, suivi du disulfure de carbone et d'iodure de méthyle. Les xanthates obtenus ont été directement engagés dans une réaction radicalaire pour donner le composé α -déhydroxylé **3.17**, avec un rendement de 33 %, après purification sur colonne chromatographique (Schéma 3.20).

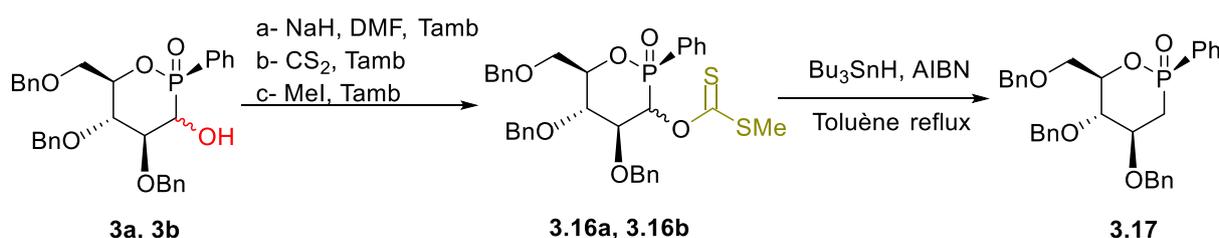


Schéma 3.20 : Synthèse de phostine α -déhydroxylée.

Les essais de fluoration du produit α -déhydroxylé **3.7** ont été effectués avec l'hexaméthylsilazane de lithium (LiHMDS) comme base et le N-fluorobenzènesulfonimide (NFSI) comme source de fluor électrophile (F^+) (Schéma 3.21).

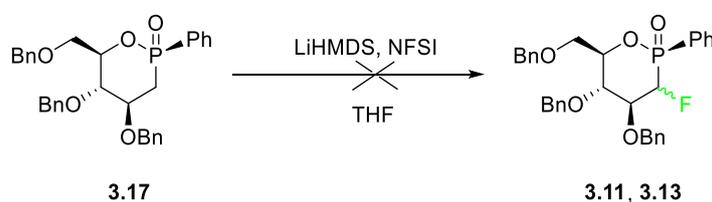


Schéma 3.21 : Essai de fluoration de la phostine α -déhydroxylée.

Malheureusement, aucune réaction n'a été observée même en changeant le nombre d'équivalents (LiHMDS, NFSI), ou la température de la réaction. Les conditions utilisées sont données dans le tableau 3.6.

Tableau 3.6 : Tentatives de fluoration à partir du phosphinosucre α -déhydroxylé **3.17**.

Entée	Nb éq : LiHMDS / NFSI	Temps / Température
1	1 / 1	4 h / - 78°C, puis, 15 h / Tamb
2	2 / 2	4 h / - 78°C, puis, 5 h / 50°C
3	4 / 4	5 h / - 78°C, puis, 2 jours / Tamb

2.3.6 Fluoration à partir des xanthates

Une dernière réaction de fluoration a été effectuée à partir des xanthates **3.16a**, **3.16b** et du N-iodosuccinimide en présence de fluorure d'hydrogène / pyridine (Schéma 3.22).¹⁷¹

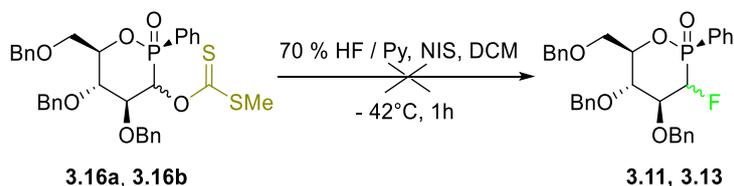


Schéma 3.22 : Fluoration des xanthates.

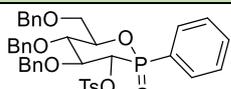
La réaction a conduit à la formation d'un milieu complexe après une heure à -42°C , sans formation des produits fluorés, même à l'état de trace.

3. Caractérisation des produits synthétisés

Dans cette première partie de ce chapitre, nous avons introduit des variations sur la position α de l'atome de phosphore, en réalisant la synthèse de dérivés halogénés. Pour déterminer sans ambiguïté la configuration des différents centres stéréogènes de ces composés, nous avons réalisé une étude RMN, basée notamment sur les constantes de couplage proton-proton et proton-phosphore, pour les deux premiers H_1 et H_2 (tableau 3.7). En effet, il semble raisonnable de penser que ces cycles adoptent une conformation chaise. Comme trois des substituants ont déjà leur stéréochimie fixée et semblent adopter une position en équatorial, il est aussi probable que les possibilités d'interconversion d'une forme chaise en une autre soit peu probable. Par conséquent, les constantes de couplage $^3J_{\text{H-H}}$ devraient être caractéristiques et différentes.

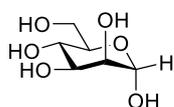


Tableau 3.7 : Caractéristique RMN des phostines synthétisées.

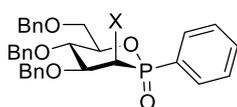
Composé	N°	$\delta^{31}\text{P}$ RMN (ppm)	$^2J_{\text{H-P}}$ (Hz)	$^3J_{\text{H}_1\text{-H}_2}$ (Hz)	$^3J_{\text{H}_2\text{-P}}$ (Hz)
	3.3a	30,42	0	10,3	2,7

¹⁷¹ K. Kanie, Y. Tanaka, M. Shimizu, M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Chem. Commun.*, **1997**, 309-310.

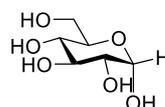
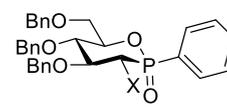
	3.4b	29,36	4,7	2,4	-
	3.4a	28,07	1,2	10,5	3,1
	3.5	35,87	8,6	3,7	2,3
	3.6	34,52	4,2	11,5	2,3
	3.7	34,46	6,9	3,3	0,9
	3.8	32,42	3,1	11,2	2,3
	3.9	34,76	6,9	3,2	0,7
	3.10	32,37	3,1	10,9	2,4



D-mannose



mannose like


 β -D-glucopyranose


glucose like

Tous les produits à configuration mannose-like présentent de petites constantes de couplage $^3J_{H_1-H_2}$ entre 2,4 et 3,7 Hz typiques d'une constante de couplage $^3J_{H-H}$ équatoriale-axiale, tandis que les constantes de couplage présentées par les produits à configuration glucose-like sont entre 10,5 et 11,5 Hz représentatives des constantes de couplage axiale-axiale.

Des cristaux de la phostine bromée **3.8** ont pu être obtenus après plusieurs essais de recristallisation dans un mélange acétone/hexane, permettant ainsi l'obtention d'une structure par diffraction des rayons X (figure 3.4). Cette dernière confirme bien la configuration précédemment attribuée aux différents composés halogénés ainsi que le mécanisme de la réaction.

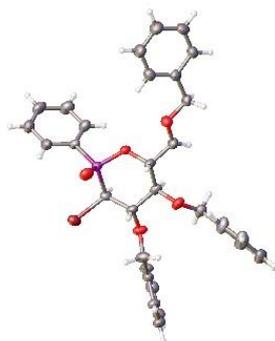


Figure 3.4 : Structure cristallographique de phosphine bromée **3.8** à configuration *glucose-like*.

Composé	N°	$\delta^{31}\text{P}$ RMN	$\delta^{19}\text{F}$ RMN	$^2J_{\text{P-F}}$ (Hz)
	3.13	29,46	-212,54	66,0

$^2J_{\text{H}_1\text{-P}}$	$^2J_{\text{H}_1\text{-F}}$ (Hz)	$^3J_{\text{H}_1\text{-H}_2}$ (Hz)	$^3J_{\text{H}_2\text{-P}}$	$^3J_{\text{H}_2\text{-F}}$
3,8	49,4	9,7	2,2	11,8

Les spectres RMN du composé fluoré sont plus complexes que les spectres précédents, dû à la présence de l'atome de fluor, donc de la présence d'une constante de couplage supplémentaire.

En RMN du ^{31}P ou en RMN du ^{19}F :

On observe un doublet pour les deux spectres (RMN du ^{31}P et RMN du ^{19}F) avec une constante de couplage $^2J_{\text{P-F}} = 66,0$ Hz.

En RMN ^1H :

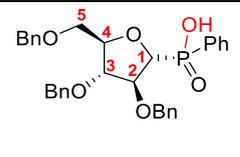
- Le proton H₁ est sous forme d'un doublet de doublet dédoublé (ddd) avec des constantes de couplage : $^2J_{\text{H}_1\text{-P}} = 3,8$ Hz, $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_2} = 9,7$ Hz et $^2J_{\text{H}_1\text{-F}} = 49,4$ Hz. Une constante de couplage $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_2}$ de 9,7 Hz indique bien que les deux protons H₁ et H₂ sont en position axiale.
- Le proton H₂ est sous la forme d'un doublet de doublet de doublet dédoublé (dddd) avec des constantes de couplages : $^3J_{\text{H}_2\text{-P}} = 2,2$ Hz, $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 9,7$ Hz, $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 9,7$ Hz et $^3J_{\text{H}_2\text{-F}} = 11,8$ Hz. Les deux constantes de couplage $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 9,7$ Hz et $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 9,7$ Hz montrent bien que les trois protons H₁, H₂ et H₃ sont en position axiale et que la

conformation du sucre est sous forme chaise bloquée de type glucose *like* avec le fluor en position équatoriale.

En RMN¹³C :

- Les carbones C₁ et C₂ apparaissent chacun sous forme d'un doublet dédoublé avec des constantes de couplage : $^1J_{C_1-P} = 101,7$ Hz, $^1J_{C_1-F} = 194,1$ Hz, $^2J_{C_2-P} = 4,8$ Hz et $^2J_{C_2-F} = 15,8$ Hz.
- Le carbone C₃ est sous forme d'un doublet avec une constante de couplage $^3J_{C_3-F} = 7,1$ Hz.

La RMN du ¹³C et du ¹⁹F n'apporte pas de confirmation supplémentaire. C'est uniquement la RMN du ¹H qui permet de confirmer que le sucre phosphoré **3.13** est sous forme chaise bloquée de type glucose *like* avec le fluor du même côté que l'oxygène du phosphoryle et le phényle en position équatoriale.

Composé	N°	$\delta^{31}\text{P}$ RMN
	15	21,37

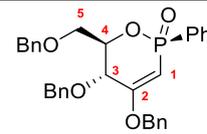
En RMN¹H :

- Les deux protons H₅ et H_{5'}, apparaissent chacun sous forme d'un doublet dédoublé (dd), le premier à 3,13 ppm avec des constantes de couplage : $^2J_{H_5-H_5'} = 10,0$ Hz, $^3J_{H_5-H_4} = 5,4$ Hz, le second à 3,21 ppm avec des constantes de couplages : $^2J_{H_5'-H_5} = 10,0$ Hz, $^3J_{H_5'-H_4} = 7,4$ Hz. C'est une différence importante avec le spectre ¹H où généralement une constante de couplage $^4J_{H_5-P}$ est visible.
- Un doublet dédoublé (dd) vers 3.61 ppm d'intensité 1, correspondant au proton H₃, qui présente deux constantes de couplage : $^3J_{H_3-H_4} = 3,9$ Hz et $^3J_{H_3-H_2} = 2,5$ Hz. La valeur assez faible observée pour la constante de couplage $^3J_{H_3-H_4}$ n'est plus compatible avec une constante de couplage axiale-axiale. Alors que la stéréochimie de ces carbones n'a pas changé, c'est une des données qui nous a fait envisagé un changement important de la nature du cycle.

- Le proton H₁ apparaît sous forme d'un doublet dédoublé (dd) à 3,90 ppm avec deux constantes de couplage : $^3J_{H_1-H_2} = 5,6$ Hz et $^2J_{H_1-P} = 1,7$ Hz.
- À 4,02 ppm, un doublet dédoublé dédoublé (ddd) correspondant à l'hydrogène H₂ avec des constantes de couplage : $^3J_{H_2-P} = 11,5$ Hz, $^3J_{H_2-H_1} = 5,6$ Hz et $^3J_{H_2-H_3} = 2,5$ Hz.
- Le proton H₄ apparaît sous forme d'un multiplet à 4,10 ppm.
- Le proton de la fonction acide phosphinique apparaît sous forme d'un singulet vers 4,51 ppm.
- Chaque proton des groupements benzyle apparaissent sous forme d'un système AB constitué par des doublets respectivement à : 3,82; 3,87; 4,13; 4,19; 4,2. 4,24 ppm et avec des constantes de couplages : $^2J_{H-H} = 11,5; 12,4$ et 12,5 Hz.
- Les 20 protons aromatiques apparaissent dans la zone habituelle, entre 6,8 et 7,8 ppm.

En RMN¹³C : on observe

- Quatre singlets entre 68,5 et 72,9 ppm qui correspondent aux CH₂, le plus blindé est le ⁵CH₂.
- Quatre doublets à 81,42; 82,65; 85,06 et 85,67 avec des constantes de couplage de : $^3J_{C-P} = 5,0$; $^1J_{C-P} = 110,3$; $^3J_{C-P} = 5,1$ et $^2J_{C-P} = 5,0$ Hz qui correspondent aux carbones C₄, C₁, C₃ et C₂ respectivement.
- Les carbones aromatiques apparaissent entre 127,3 et 132,5 ppm.
- Le carbone quaternaire du cycle phényle lié à l'atome de phosphore apparaît sous forme d'un doublet à 137,4 ppm, avec une grande constante de couplage $^1J_{C-P} = 122,5$ Hz.
- Enfin, les carbones quaternaires des groupements benzyle apparaissent sous forme de singlets entre 137,6 et 138,1 ppm.

Composé	N°	$\delta^{31}P$ RMN (ppm)
	3.12	27,96

En RMN¹H :

- Les deux protons H₅, H_{5'} comme le proton H₄ sont peu affectés par la présence de la double liaison. Le proton H₅ apparaît à 3,72 ppm sous forme d'un doublet dédoublé

(dd) avec des constantes de couplages : $^2J_{H_5-H_5'} = 11,2$ Hz et $^3J_{H_5-H_4} = 2,1$ Hz. Le proton H_5' , sous forme d'un doublet de triplet vers 3,87 ppm, présente en plus de la constante de couplage $^4J_{H_5'-P} = 2,5$ Hz, une autre constante de couplage égale à $^3J_{H_5'-H_4}$. Le proton H_4 apparaît sous la forme d'un dddd à 4,66 ppm. Il couple avec les deux protons H_5 , H_5' , avec le proton H_3 , avec la constante de couplage $^3J_{H_4-H_3} = 9,6$ Hz et avec le phosphore avec $^3J_{H_4-P} = 4,9$ Hz.

- A 4,58 ppm, le proton H_3 apparaît cette fois sous la forme d'un ddd, avec une constante de couplage habituelle $^3J_{H_3-H_4} = 9,6$ Hz, et des constantes de couplage longue distance $^4J_{H_3-H_1} = 1,2$ Hz et $^4J_{H_3-P} = 2,0$ Hz. Cela confirme bien la double liaison et l'absence du proton H_2 .
- Le signal du proton H_1 se trouve dans une zone plus déblindée, à 4,90 ppm, sous la forme d'un dd avec une constante de couplage, $^2J_{H_1-P} = 12,2$ Hz, un peu plus élevée que celle du produit de départ ($^2J_{H_1-P} = 8,6$ Hz) et la constante de couplage à longue distance (mentionnée précédemment), $^4J_{H_1-H_3} = 1,2$ Hz. Ce qui confirme encore le système allylique.
- Le nombre de protons aromatiques reste inchangé (20 H), entre 7,05 et 7,77 ppm.

En RMN¹³C : Nous ne discuterons que de la partie propre à la double liaison.

- Le carbone C_1 apparaît dans une zone bien plus déblindée, 87 ppm, que celle du composé de départ (qui sortait vers 22,6 ppm dû à l'effet de l'iode), sous la forme d'un doublet et une constante $^1J_{C_1-P} = 133,5$ Hz.
- Le carbone C_2 , carbone quaternaire, apparaît sous forme d'un doublet à 169,18 ppm avec une constante de couplage $^2J_{C_2-P} = 11,8$ Hz.

Les signaux de ces deux carbones et les déplacements chimiques montrent bien la présence de la double liaison en position α - β de la fonction phosphinate. En effet, les éthers d'énols ont en général deux carbones fortement polarisés. L'un en bêta de l'oxygène est blindé pour un carbone sp^2 tandis que celui porteur de l'hétéroatome est quant à lui au-delà des 150 ppm.

Enfin, la structure RX présentée ci-après est en accord avec les résultats présentés (figure 3.5).

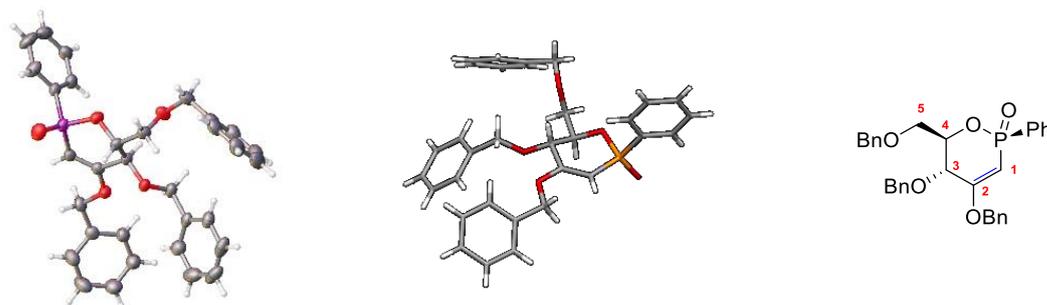


Figure 3.5 : Structure cristallographique de l'alcène **3.12**.

4. Activité anticancéreuse des produits synthétisés

Les phosphinosucres synthétisés, **3.5** à **3.12**, ont été testés comme agents antiprolifératifs sur un panel de six lignées cellulaires cancéreuses issues de différents tissus, en utilisant le teste du MTT.

Le test colorimétrique du MTT (bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl tétrazolium) développé par Mosmann,¹⁷² puis modifié par Denizot et Lang,¹⁷³ fait partie des méthodes les plus utilisées pour mesurer l'activité métabolique des cellules viables, et donc, il peut être mis à profit dans les essais de la cytotoxicité ou de la prolifération cellulaire, qui sont largement utilisés en immunologie, toxicologie et biologie cellulaire.

Le principe du test repose sur la réduction du sel jaune de tétrazolium par la succinate déshydrogénase mitochondriale, des cellules vivantes actives, en un sel de formazan violet insoluble dans l'eau (schéma 3.23). L'intensité de cette coloration est proportionnelle au nombre de cellules vivantes, et est quantifié par spectrophotométrie.

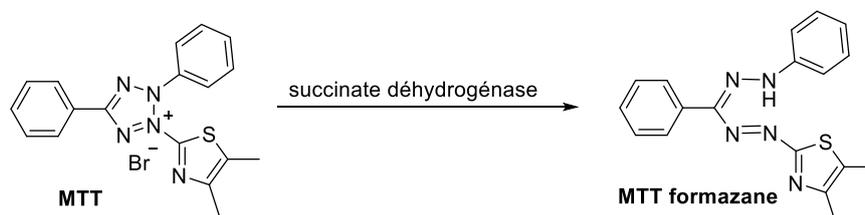


Schéma 3.23 : Principe du test MTT.

¹⁷² T. Mosmann, *J. Immun. Methods*, **1983**, 65, 55-63.

¹⁷³ F. Denizot, R. Lang, *J. Immun. Methods*, **1986**, 89, 271-277.

En appliquant le test MTT, une excellente activité a été observée avec les lignées cellulaires MDAMB435, B16F10, provenant du mélanome humain et du mélanome de souris respectivement, où les valeurs d'IC₅₀ n'ont pas dépassé 8 nM pour les B16F10 et le 2 nM pour la lignée cellulaire MDAMB435. L'inhibition maximale étant 60 et 80 % pour ces deux lignées cellulaires (figure 3.6).

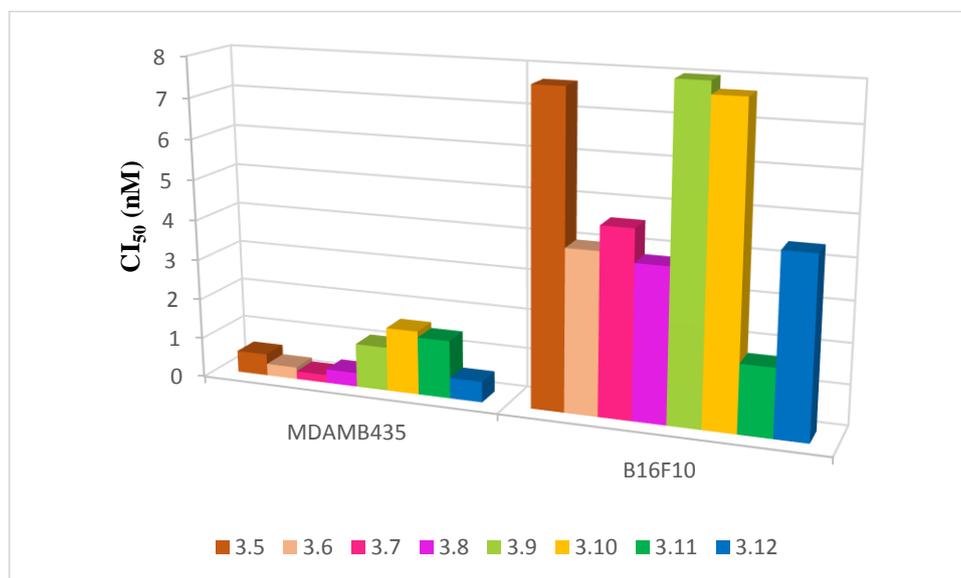


Figure 3.6 : Valeurs des IC₅₀ des phostines synthétisées **3.5** à **3.12** sur les lignées cellulaires MDAMB435 et B16F10.

L'adénocarcinome du sein humain MDAMB231 a bien répondu aux différentes phostines avec des valeurs d'IC₅₀ entre 286±1 et 478±2 nM. Le phosphinosucre fluoré **3.11** lui ne possède aucun effet antiprolifératif sur cette lignée cellulaire ainsi que sur les cellules cancéreuses humaines de prostate DU145, alors qu'une valeur de IC₅₀ = 12,1±0,1 nM est notée avec le même composé sur la lignée cellulaire d'hépatocarcinome HuH7. Les autres phostines aussi possèdent une bonne activité antiproliférative avec des valeurs d'IC₅₀ comprises entre 15,5±0,2 et 226±0,3 nM pour les cellules DU145, et des valeurs de 11,6±0,1 à 229±1 nM pour les cellules d'hépatocarcinome. La valeur relativement élevée est observée avec le composé chloré **3.10** (IC₅₀ = 1170±4 nM). Il est à noter que l'effet inhibiteur maximal n'a pas dépassé le 55 % pour ces trois lignées cellulaires (figure 3.7).

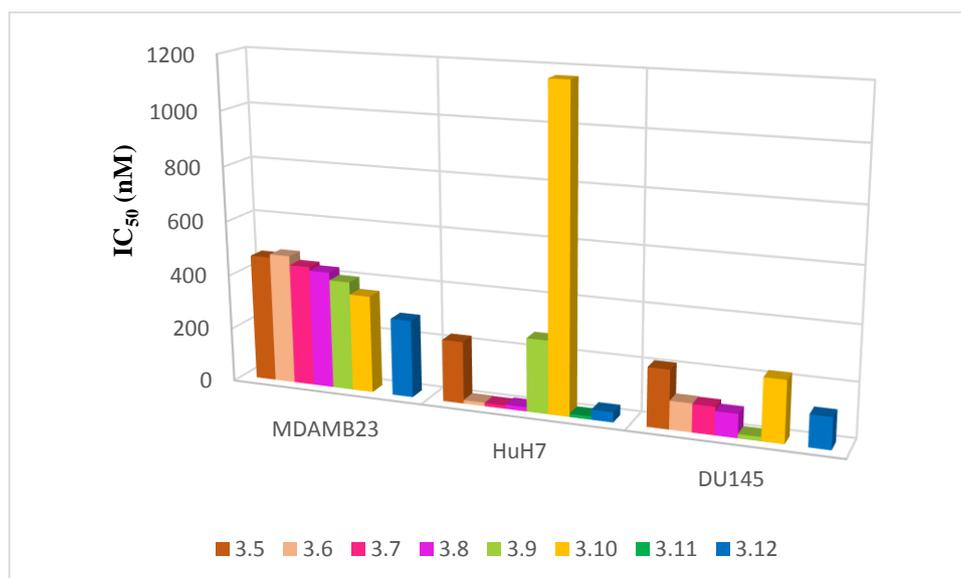


Figure 3.7 : Valeurs des IC₅₀ des phosphines **3.5** à **3.12** envers les lignées cellulaires MDAMB23 HuH7 et DU145.

Finalement, la lignée cellulaire Caco-2, provenant de tissus du cancer du côlon, n'a répondu à aucun des phosphinosucres testés (figure 3.8).

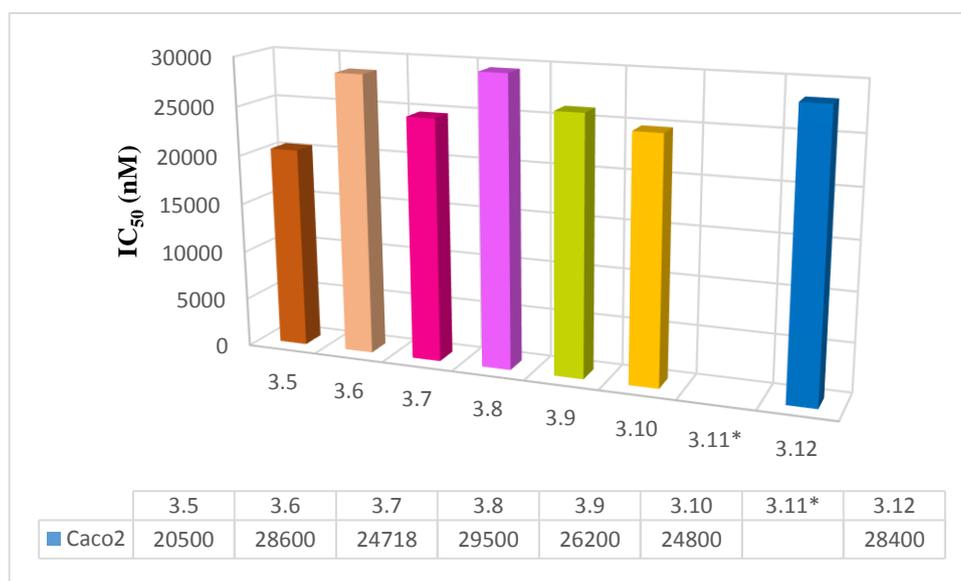


Figure 3.8 : Valeurs d'IC₅₀ des phosphines **3.5** à **3.12** sur la lignée cellulaire Caco-2.

Par la suite, une étude a été menée sur la migration et l'invasion de deux lignées cellulaires du mélanome MDAMB435 et B16F10, en présence des phosphines **3.5** à **3.11**. Cette étude a été réalisée en appliquant la technique des inserts en deux dimensions (2D), sur trois types de matrice : la laminine, la fibronectine et la vitronectine, pour les tests de migration. Et sur une couche de Matrigel™, pour l'invasion.

La technique des inserts a été développée par Stephen Boyden,¹⁷⁴ et est basée sur l'utilisation des filtres poreux entre les deux compartiments de la chambre que traversent les cellules, en présence d'un chimioattractant dans le compartiment inférieur (figure 3.9). Cette technique est largement utilisée pour tester la capacité de migration des cellules, et aussi leur capacité d'invasion selon la matrice déposée à la surface de la membrane de l'insert.

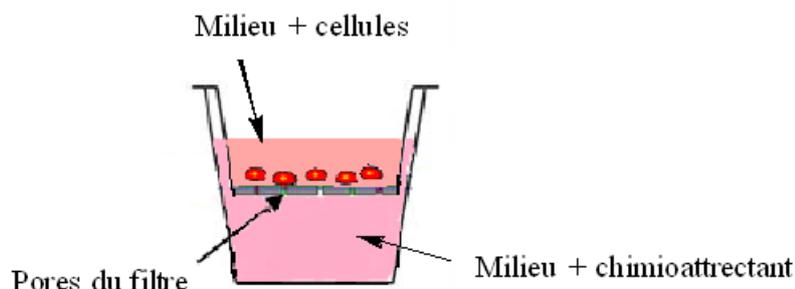


Figure 3.9 : Principe de la migration cellulaire en chambre de Boyden.

Les résultats obtenus des tests réalisés ont démontré un excellent effet inhibiteur de ces phostines halogénées (**3.5** à **3.11**) contre la migration, ainsi l'invasion des deux lignées cellulaires testées. En effet, les valeurs de K_i calculés sont de l'ordre de nanomolaire. Des valeurs entre 16 ± 1 et 49 ± 1 nM, et entre 10 ± 1 et 42 ± 1 nM ont été obtenues avec les matrices en fibronectine (figure 3.10 (a)) et en laminine (figure 3.10 (c)), respectivement, montrant que l'activité anti-migratoire est indépendante de la nature et aussi de la position de l'atome d'halogène en position 2 de la phostine utilisée. Dans le cas de la matrice en vitronectine (figure 3.10 (b)), les valeurs de K_i sont comprises entre 21 ± 1 et 380 ± 1 nM. On a observé une modeste activité anti-migration avec deux phostines : le phosphinosucre **3.10**, avec une valeur de K_i de 380 ± 1 nM, pour les cellules B16F10, et la phostine **3.6**, dans ce cas, une valeur égale à 101 ± 1 nM a été notée pour la lignée cellulaire MDAMB435. Les valeurs de K_i pour les autres phostines restent inférieures à 78 ± 1 nM.

D'autre part, les phostines ont entraîné une réduction significative de l'invasion de deux types cellulaires d'un cancer du mélanome, avec des valeurs de K_i entre 13 ± 1 et 37 ± 1 nM (figure 3.10 (d)). Toutefois l'inhibition n'est pas totale ; elle n'a pas dépassé les 70 % pour les cellules B16F10 et 50 % pour la lignée MDAMB435.

¹⁷⁴ S. Boyden, *J. Exp. Med.*, **1962**, 115, 453-466.

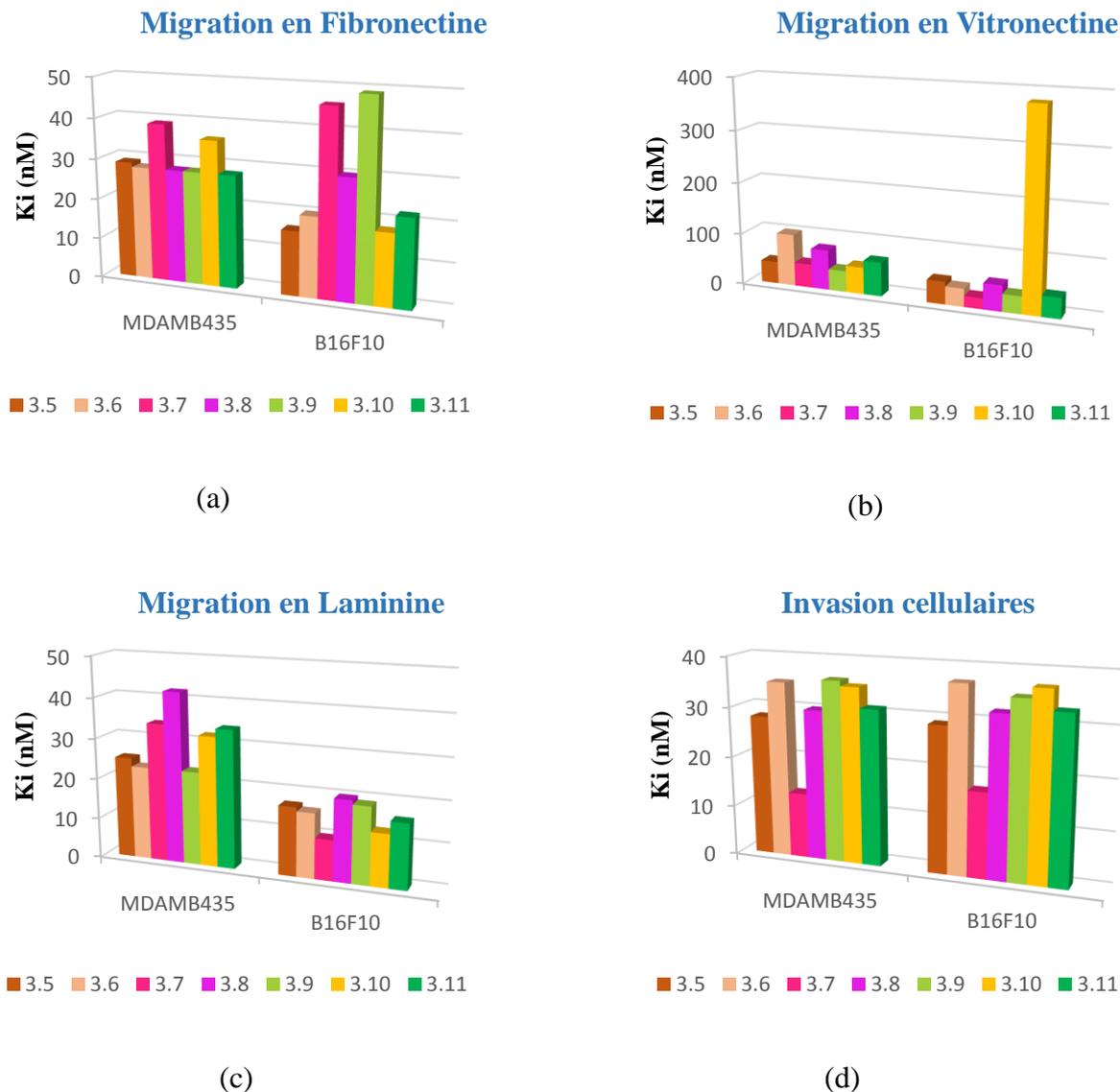


Figure 3.10 : Valeurs de Ki pour la migration et l'invasion des cellules « MDAMB435 » et « B16F10 ».

Pour conclure, l'étude de l'activité anticancéreuse a clairement démontrée que les phostines halogénées en α de l'atome de phosphore sont capables, *in vitro*, d'inhiber la prolifération des lignées cellulaires MDAMB435, B16F10, MDAMB231, DU145 et HuH7, ainsi la migration et l'invasion des cellules du mélanome, MDAMB435 et B16F10, avec des valeurs d'IC₅₀ et de Ki de l'ordre du nanomolaire. Mais l'inhibition maximale n'a pas pu atteindre une inactivation complète des cellules cancéreuses, par exemple elle n'a pas dépassé le 80 % (testé pour une concentration de 100 μ M), pour les tests de la prolifération. Ces résultats semblent montrer que ces nouvelles phostines agiraient plutôt comme des agents cytostatiques plutôt que cytotoxiques.

II. Réactivité de la phosphine 2,3-insaturée 12

1. Introduction

Dans la partie précédente de ce chapitre, nous avons obtenu l'éther d'énol **3.12** lors des essais de fluoration, par élimination de l'iodure d'hydrogène à partir du phosphinosucre iodé **3.5**.

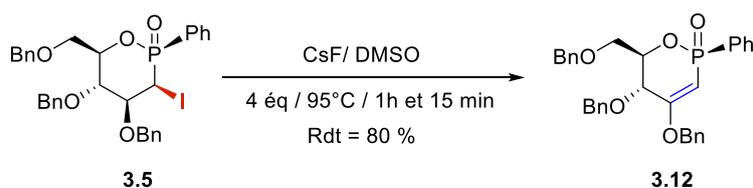


Schéma 3.14 : Synthèse de la phosphine insaturée **3.12**.

Ce nouveau composé, en plus de sa fonction phosphinate, possède une fonction éther d'énol qui lui offre une importance supplémentaire. Cela est dû à la grande réactivité chimique de cette dernière, qui en fait un intermédiaire de synthèse extrêmement intéressant.

Généralement, les éthers d'énol (alcènes activés ou alcènes riches en électron) sont des énoles où l'atome d'oxygène est substitué soit par des groupements alkyles, soit par des groupements silylés. Ils peuvent aussi être considérés comme des analogues oxygénés des énamines (figure 3.11).

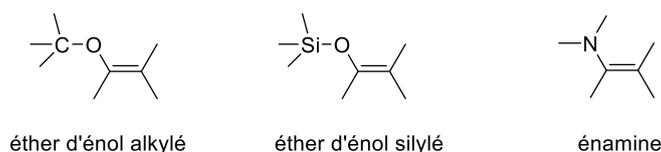


Figure 3.11 : Structures chimiques des éthers d'énol et des énamines.

Les éthers d'énol présentent une structure géométrique et une structure électronique particulières du fait de la conjugaison de la double liaison carbone-carbone avec les doublets non liants de l'oxygène.¹⁷⁵ De ce fait, ils sont d'excellents accepteurs d'électrophiles, vu la présence de l'oxygène qui enrichit électroniquement la double liaison. Une fois l'addition de l'électrophile réalisée, la délocalisation possible de la charge sur l'oxygène, sous la forme d'un oxonium, favorise ce type de réaction. En revanche, après l'addition de l'électrophile, la

¹⁷⁵ J. Huet, O. Fabre, D. Zimmermann, *Tetrahedron*, **1981**, 37, 3739-3749.

réactivité des éthers d'énol est inversée. Ils deviennent fortement susceptibles aux additions nucléophiles (schéma 3.24).

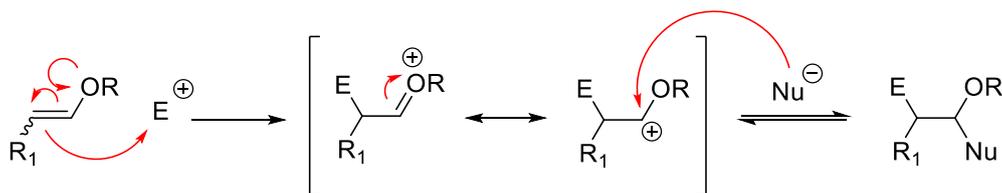


Schéma 3.24 : Réactivité des éthers d'énol.

2. Réactivité de la phosphine éther énolique 3.12

2.1 Réaction d'hydrolyse

Les éthers d'énol sont sensibles à l'hydrolyse, notamment en milieu acide, donnant ainsi des dérivés carbonylés, *via* la formation de l'hémicétal.

L'hydrolyse de l'oxaphosphinane **3.12** doit conduire normalement au dérivé β -cétophosphate **3.18** (schéma 3.25).

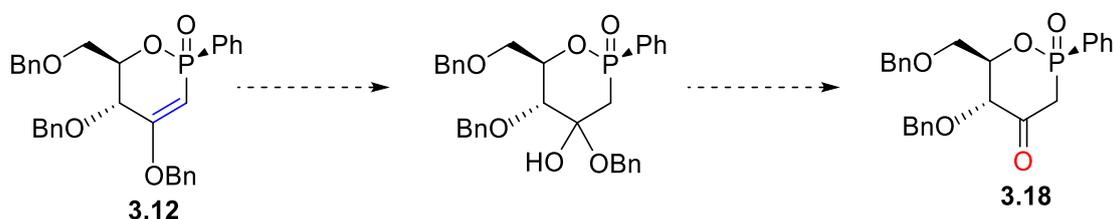


Schéma 3.25 : Réaction d'hydrolyse envisagée pour la formation de dérivé β -cétophosphate **3.18**.

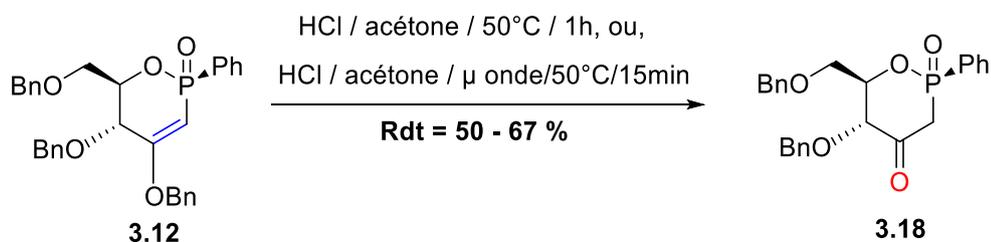
La première manipulation a été réalisée avec l'acide chlorhydrique dans un mélange THF/H₂O. Après 1,5 heure de réaction à 100°C, il n'y a eu qu'une formation de 20 % de produit.

Par la suite, nous avons voulu optimiser les conditions réactionnelles. L'utilisation de l'acide sulfurique dans un mélange acétone/eau a augmenté le taux de formation à 30 %. Des bons taux de formations ont été observés lors de l'utilisation d'acide chlorhydrique dans l'acétone (entrées 3, 4 et 5). Le rendement des deux dernières manipulations (conditions retenues) est compris entre 50 et 67 % (tableau 3.8).

Tableau 3.8 : Optimisation des conditions réactionnelles pour la formation du β -cétophosphinate **3.18**.

Entrée	Conditions réactionnelles	TF (RMN du ^{31}P)	Rdt %
1	HCl (2 gouttes, 37%), THF/H ₂ O (1ml/1ml), 100°C/1,5 h	20 %	-
2	H ₂ SO ₄ , acétone/H ₂ O (1,5ml/0,5ml), 95°C/15h	30 %	-
3	HCl (0,2 ml, 37%), acétone (2ml), Tamb/15h	75 %	-
4	HCl (0,2 ml, 37%), acétone (2ml), micro-ondes/50°C/15min	77 %	50
5	HCl (0,05 ml, 37%), acétone (2ml), 50°C/1h	86 %	67

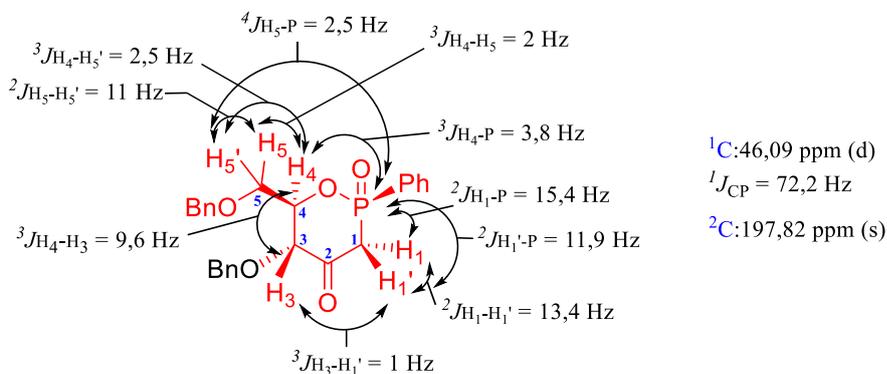
L'utilisation de l'acide chlorhydrique dans l'acétone, en chauffant à 50°C, soit par un chauffage classique pendant une heure ou par micro-onde durant 15 min, a permis la formation du β -cétophosphinate **3.18**, avec succès (schéma 3.26).


Schéma 3.26 : Conditions retenues pour la réaction d'hydrolyse de l'oxaphosphinane **3.12**.

• Caractérisation du produit

Tout d'abord, le β -cétophosphinate **3.18** a été caractérisé par RMN.

En RMN du ^{31}P , un seul singulet à 35,93 ppm, indique la présence d'une seule forme tautomère. Les différentes constantes de couplage $J_{\text{H}_1\text{-H}_1}$ et $J_{\text{H}_1\text{-P}}$ sont présentées dans la figure 3.12. En RMN du ^1H , on observe la présence de deux protons à 3,25 et 3,37 ppm qui couplent entre eux avec une constante de couplage $^2J_{\text{H}_1\text{-H}_1'} = 13,4$ Hz. En RMN du ^{13}C , la présence d'un carbone quaternaire vers 197,82 ppm, indique bien la présence de la forme cétonique.


Figure 3.12 : Constante de couplage $J_{\text{H-H}}$ et $J_{\text{H-P}}$ avec les déplacements chimiques des carbones C₁ et C₂ du β -cétophosphinate **3.18**.

L'interprétation des spectres RMN montre bien l'existence d'une seule forme tautomère, la forme cétonique. Ce résultat est raisonnable vu que l'équilibre entre les deux formes est très déplacé vers la forme cétone. En effet, la combinaison d'une double liaison C=C ($E_{C=C} = 146$ kcal/mole) et d'une liaison simple O-H ($E_{O-H} = 87$ kcal/mole) est moins stable que la combinaison d'une double liaison C=O ($E_{C=O} = 177$ kcal/mole) et d'une liaison simple C-H ($E_{C-H} = 98$ kcal/mole) ($\Delta E = 42$ kcal). De plus, il semble peu probable d'avoir une forme énolique, non seulement parce que le groupement phosphinate est peu électroattracteur, mais aussi parce que la géométrie tétraédrique de ce dernier et plane pour l'énol limite les possibilités de liaison hydrogène.

Enfin, la structure par diffraction des rayons X est en très bon accord avec les données de résonance magnétique nucléaire.

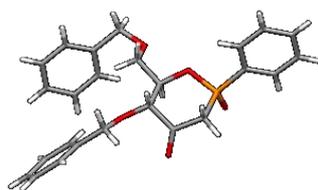


Figure 3.13 : Structure cristallographique du β -cétophosphinate **3.18**.

2.2 Synthèse du β -énaminophosphinate

2.2.1 À partir du phosphinosucre insaturé **3.12**

Cette réactivité des éthers d'énol nous a amené à réaliser des modifications structurales. Dans un premier temps, des réactions d'addition-élimination ont été testées, avec différentes amines primaires, afin de former les énamines correspondantes (schéma 3.27).

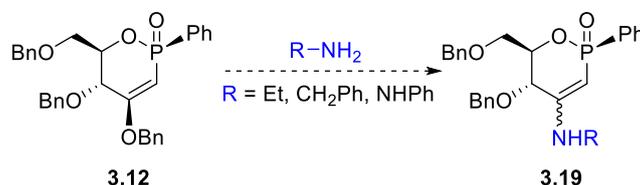


Schéma 3.27 : Formation envisagées des énaminophosphinates **3.19** à partir de l'oxaphosphinane insaturé **3.12**.

Aucune réaction, avec l'éthylamine (2 M/THF), en quantité stœchiométrique à température ambiante, ou en chauffant toute une nuit à 50°C, ou en l'utilisant comme solvant, n'a pas permis la formation du produit attendu même à l'état de trace. Des résultats identiques

(absence de réactivité) ont été aussi observés avec la benzylamine, ou avec la phénylhydrazine pourtant beaucoup plus nucléophile (tableau 3.9). L'ensemble de ces résultats traduisent les faibles propriétés du groupement phosphinolactone en tant que groupe électroattracteur. L'éther d'énol **3.12** est donc probablement trop peu électrophile pour subir une réaction d'addition-élimination.

Tableau 3.9 : Essais de condensation de l'oxaphosphinane **3.12** avec des amines primaires.

R	Entrée	Conditions réactionnelles
Et	1	EtNH ₂ (2éq), DCM, 50°C, toute la nuit
	2	EtNH ₂ (réactif et solvant), 50°C toute la nuit, puis chauffage à 66°C, puis 80°C.
PhCH ₂	3	BnNH ₂ (2éq), toluène, Tamb à 180°C
	4	BnNH ₂ (2éq), toluène, micro-onde 15min (200W, 100°C)
	5	BnNH ₂ (réactif et solvant), 185°C toute la nuit
PhNH ₂	6	PhNHNH ₂ (réactif et solvant), 100°C (3h) puis 180°C (1h)

2.2.2 À partir du phosphinosucre β-cétonique **3.18**

Au vu de ces résultats, il a donc été envisagé de changer la méthode pour pouvoir accéder aux dérivés souhaités, *via* une amination réductrice (schéma 3.28). Ces modifications permettraient d'accéder à une nouvelle famille, la famille 3-déoxyphosphinosucre.

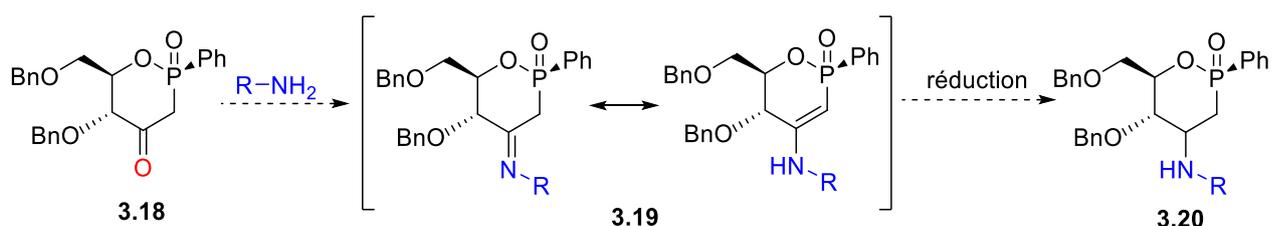


Schéma 3.28 : Méthode envisagée pour la synthèse des aminophosphinates **3.20** à partir du phosphinosucre β-cétonique **3.18**.

L'amination réductrice est une réaction connue pour la synthèse des amines substituées à partir des dérivés carbonylés et de l'ammoniaque ou des amines primaires ou secondaires, en présence d'un agent réducteur. La réaction se déroule en deux étapes. La première consiste en la formation d'imines ou d'iminiums après déshydratation de l'intermédiaire héli-aminal dans

un milieu neutre ou légèrement acide, suivie d'une réduction dans la deuxième étape. Elle peut être effectuée de façon directe (one-pot), où les différents réactifs sont mis ensembles, et sans l'isolement de l'imine ou de l'iminium intermédiaire. Comme elle peut être effectuée de façon indirecte. Il s'agit dans un premier temps de la préformation de l'imine intermédiaire suivie d'une réduction, mais cette méthode demande la stabilité de l'intermédiaire. Dans notre cas, nous allons utiliser des amines primaires. Sachant que les amines primaires forment des imines où l'équilibre entre la forme imine et énamine, dans les cas normaux, est fortement déplacé vers la première forme. Nous avons donc décidé, tout d'abord, de faire un essai d'amination réductrice « one pot ». Par la suite nous réaliserons la réaction en deux étapes.

Le choix de l'agent réducteur est aussi crucial pour le succès de la réaction. En effet, il faut que cet agent réducteur réduise sélectivement les imines ou les iminiums sans toucher les fonctions aldéhydes, les cétones, ou autres fonctions susceptibles d'être réduites dans les mêmes conditions réactionnelles.

Selon la nature des agents réducteurs, nous pouvons distinguer deux méthodes principales, la méthode la plus ancienne qui est l'hydrogénation catalytique avec catalyseur tel que le palladium, le platine ou le nickel¹⁷⁶, mais cette méthode est assez limitée lorsque le composé possède une double liaison C=C ou un groupement réductible dans ces conditions. La deuxième utilise les hydrures métalliques comme les borohydrures qui sont très utiles comme agents réducteurs dans l'amination réductrice. Le cyanoborohydrure de sodium (NaBH₃CN) est sans aucun doute le plus connu d'entre eux. Il présente de nombreux avantages tels que sa stabilité en solution acide très forte, dans les alcools, et sa sélectivité différente en fonction du pH du milieu réactionnel. En effet, à pH acide (3-4), il peut réduire facilement et rapidement l'aldéhyde et la cétone, mais cette réduction devient plus difficile et plus lente à pH plus élevé. De ce fait, les imines sont protonées sélectivement et réduites plus rapidement que les aldéhydes et les cétones à pH neutre (6-8).¹⁷⁷ Il peut être aussi utilisé en combinaison avec le TiCl₄,¹⁷⁸ quand l'imine ou l'iminium est difficile à former. Mais la présence d'une fonction sensible aux milieux acides limite son utilisation. Pour résoudre ce problème, l'utilisation du Ti(O

¹⁷⁶ a) W.-S. Emerson, C.-A. Uraneck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, 749-751. b) W.-S. Emerson, *Org. React.*, **1948**, *4*, 174-225. c) H.-E. Johnson, D.-G. Crosby, *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 2205-2207.

¹⁷⁷ a) R.-F. Borch, M.-D. Bernstein, H.-D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2897-2904. b) P. Marchini, G. Liso, A. Reho, F. Liberatore, M.-F. Moracci, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3453-3456.

¹⁷⁸ a) P. Nelson, A. Pelter, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 5142-5144. b) H. Weingarten, W.-A. White, *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 4041-4042.

$i\text{Pr}_4\text{NaBH}_3\text{CN}$ comme agent réducteur dans l'amination réductrice a été rapportée¹⁷⁹. On note aussi que l'utilisation des borohydrures modifiés comme le $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ est très avantageuse,¹⁸⁰ grâce à la présence de trois groupements attracteurs permet d'effectuer la réaction dans des conditions très douces. Les organosilanes,¹⁸¹ les organostanniques¹⁸² ou la combinaison des deux a aussi été rapportée comme agent réducteurs de l'amination réductrice¹⁸³.

Notre choix s'est porté sur l'utilisation du $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4/\text{NaBH}_3\text{CN}$ dans la réaction entre le β -cétophosphinate **3.18** et la benzylamine (schéma 3.29).

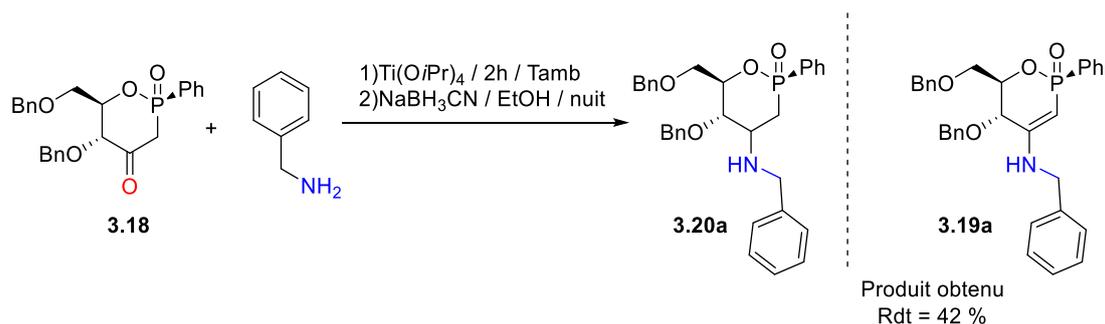


Schéma 3.29 : Essai d'amination réductrice du β -cétophosphinate **3.18** avec la benzylamine.

Le spectre RMN du ^{31}P du brut réactionnel montre la formation d'un nouveau produit avec un taux de formation supérieure à 89 %. Les analyses spectrales de ce produit ont indiqué que le produit est l'énamine correspondante **3.19**, obtenue avec 42 % de rendement, après purification par colonne chromatographique.

Par la suite, nous avons réalisé, dans les mêmes conditions, que des réactions de condensation entre le β -cétophosphinate **3.18** et les différentes amines primaires, sans faire la réduction. Les résultats ont été présentés dans le tableau 3.10. Les produits ont été obtenus avec des rendements moyens, après purification par colonne chromatographique. Il est important de

¹⁷⁹ a) R.-J. Mattson, K.-M. Pham, J.-D. Leuk, K.-A. Cowen, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 2552-2554. b) S. Bhattacharyya, *Synlett*, **1994**, 1029-1030. c) S. Bhattacharyya, A. Chatterjee, J.-S. Williamson, *Synlett*, **1995**, 1079-1080. d) S. Bhattacharyya, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4928-4929.

¹⁸⁰ a) G.-W. Gribble, P.-D. Lord, J. Skotnicki, S.-E. Dietz, J.-T. Eaton, J.-L. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7812-7814. b) G.-W. Gribble, J.-M. Jasinski, J.-T. Pellicone, J.-A. Penetta, *Synthesis*, **1978**, 766-768. c) A.-F. Abdel-Magid, C.-A. Maryanoff, K.-G. Carson, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5595-5598.

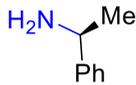
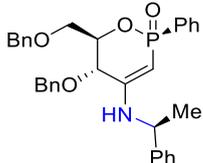
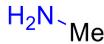
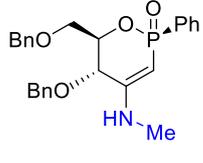
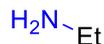
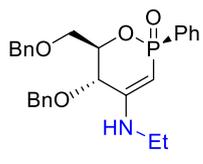
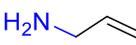
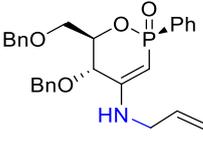
¹⁸¹ a) S. Chandrasekhar, C.-R. Reddy, M. Ahmed, *Synlett*, **2000**, 1655-1657. b) D. Dube, A.-A. Scholte, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2295-2298. c) B.-C. Chen, J.-E. Sundeen, P. Guo, M.-S. Bednarz, R. Zhao, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1245-1246.

¹⁸² a) T. Kawakami, T. Sugimoto, Shibata, A. Baba, H. Matsuda, N. Sonoda, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 2677-2682. b) I. Shibata, T. Suwa, E. Sugiyama, A. Baba, *Synlett*, **1998**, 1081-1082. c) T. Suwa, E. Sugiyama, I. Shibata, A. Baba, *Synlett*, **2000**, 556-558.

¹⁸³ R. Apodaca, W. Xiao, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 1745-1748.

mentionner, que les énamino-phosphinates **3.19c-e** ne sont pas stables, ils se dégradent avec le temps.

Tableau 3.10 : Synthèse des β-énamino-phosphinates par réaction d'addition/élimination entre l'oxaphosphinane **3.12** et des amines primaires.

Entrée	Amine	Nb éq.	Conditions	N°	Produit(s) obtenu(s)	Rdt
1		2	1 éq de produit 3.18 Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ / EtOH 2,5 h / Tamb	3.19b		57 %
2		2	1 éq de produit 3.18 Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ 1 h / Tamb	3.19c		61 %
3		2	1 éq de produit 3.18 Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ 3 h / Tamb	3.19d		46 %
4		2	1 éq de produit 3.18 Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ Une nuit / Tamb	3.19e		38 %

III. Conclusion

Dans le contexte de continuer la diversification moléculaire autour de la structure des phostines **3a** et **3b** et aussi de pouvoir réaliser une étude pharmacocinétique de cette famille de composés biologiquement actifs, la première partie de ce chapitre a été consacré à la synthèse des phostines halogénées en α de l'atome du phosphore. La stratégie choisie, et qui consistée à substituer le groupement hydroxyle, préalablement fonctionnalisé par un triflate, avec des halogènes, a été appliquée avec succès pour la préparations des phostines halogénées, iodées, bromées et chlorées. Cependant, cette même stratégie s'est révélée inefficace pour introduire l'atome de fluor. Dans ce cas la réaction dépend fortement de la stéréochimie du carbone ciblé. En effet, le dérivé triflate à configuration mannose-like **3.4b**, où le groupement triflate et

l'atome d'hydrogène respectivement en alpha et en beta de l'atome de phosphore sont position antipériplanaire, conduit à une réaction d'élimination donnant le phosphinosucre insaturé **3.12**. Alors qu'un réarrangement inattendu a eu lieu avec le dérivé triflate à configuration glucose-like **3.4a**. Dans ce cas, le fluor n'a aucun autre choix que de jouer le rôle de nucléophile, mais son caractère dur, a conduit à interagir préférentiellement avec le centre électrophile du groupement phosphinate, plutôt qu'avec le carbone. Il en est résulté la formation de l'acide furanosylphosphinique **3.15**. Finalement, l'oxaphosphinane fluoré de configuration glucose-like **3.11** a pu être obtenu par fluoration directe avec le DAST.

Les résultats de l'activité biologique des phostines **3.5** à **3.12**, sur les lignées cellulaires MDAMB435, B16F10, MDAMB231, DU145 et HuH7 ont montré une bonne activité antiproliférative envers les cinq premières lignées cellulaires, notamment les cellules cancéreuses du mélanome, ou les valeurs d'IC₅₀ n'ont pas dépassé le 8 nM pour les cellules B16F10 et 2 nM pour la lignée cellulaire MDAMB435. Les phosphinosucres **3.5** à **3.11** se sont révélées aussi très efficaces contre la migration et l'invasion des cellules MDAMB435 et B16F10, avec des valeurs de K_i de l'ordre du nanomolaire. Ces études biologiques préliminaires nous ont montré la capacité de ces nouveaux glycomimétiques à agir comme agent cytotoxique pour lutter contre certains types de cellules cancéreuses.

D'autre part, l'oxaphosphinane α,β -insaturé **3.12** nous a ouvert de nouveaux axes de modulation. Nous avons apporté, pour la première fois, des modifications à la position C3 des oxaphosphinanes. La synthèse de β -cétophosphinate **3.18** a été effectuée avec succès *via* une réaction d'hydrolyse. Des réactions de substitution en présence des amines primaires n'ont pas permis la formation des β -enaminophosphinates correspondants à partir de l'énol. Ces derniers ont pu être obtenus à partir de β -cétophosphinate **3.18**.

Par manque de temps, nous n'avons pas pu avancer plus dans cette partie du sujet (optimiser les conditions réactionnelles, étendre les réactions à d'autres amines, ou réaliser d'autres réactions,...).

Chapitre 4
Synthèse de pseudo-disaccharides

1. Importance des dérivés glycoconjugués

Les dérivés glycoconjugués sont des produits constitués d'une partie osidique liée de manière covalente à une autre partie non osidique, que l'on appelle souvent la partie aglycone. Ce sont des composants essentiels des liquides biologiques, des membranes cellulaires et de la matrice extracellulaire. Parmi les glycoconjugués, on peut citer les glycoprotéines, les glycolipides et les protéoglycanes. La partie glycane des glycoprotéines et des glycolipides, dans la majorité des cas, est constituée d'oligosaccharides, alors que la partie glycane des protéoglycanes est constituée de polysaccharides.

La partie glycane est la partie cruciale de ces glycoconjugués. Elle est responsable de leur spécificité biologique. Il est connu, depuis de nombreuses années, que les glycanes représentent la classe de biomolécules la plus complexe et la plus diversifiée, devant les trois autres constituants de la cellule : les protéines, les lipides et les acides nucléiques.

Cette diversité est due à la possibilité d'assembler différents monomères glucidiques et en différentes positions, y compris la position anomérique en α ou β . La longueur des chaînes qui est variable peut comprendre de un à une centaine d'unité osidique, en plus de la possibilité d'une poly-substitution sur une même unité qui peut accroître la complexité de ces biomolécules. On peut alors comprendre que le nombre important de structures possibles, ainsi que l'existence d'un grand nombre d'enzymes impliquées dans la biosynthèse des glycanes (1 % du génome est consacré aux différents processus de glycosylation) participe à l'importance de ces molécules, et à leurs implications dans de nombreux phénomènes biologiques, notamment la reconnaissance et la signalisation cellulaires. En effet, les glycoprotéines et les glycolipides exprimés à la surface des cellules à la manière d'antennes, constituent ainsi une couverture glycanique appelée glycocalyx, sont capables d'interagir spécifiquement avec les récepteurs présents à la surface des cellules et des macromolécules environnantes. Parmi ces récepteurs, on peut citer les lectines qui présentent une capacité unique à lire l'information biologique contenue dans la structure tridimensionnelle des glycanes et de la traduire en une réponse biologique.^{2,184} A titre d'exemples, dans le processus de fertilisation, la première interaction est une reconnaissance entre une lectine du spermatozoïde et un glycoconjugué de la surface de l'ovule.¹⁸⁵ Les acides sialiques situés à la surface des cellules épithéliales des voies aériennes supérieures sont reconnues par l'hémagglutinine du virus de la grippe, et donc être

¹⁸⁴ J.-B. Lowe, J.-D. Marth, *Annu. Rev. Biochem.*, **2003**, 72, 643-691.

¹⁸⁵ E. Topfer-Petersen, E. Romero, P.-F. Varela, M. Ekhlesi-Hundrieser, Z. Dostalova, L. Sanz, J.-J. Calvete, *Andrologia*, **1998**, 30, 217-224.

infectées.¹⁸⁶ Les sélectines, présentes à la surface interne des vaisseaux sanguins, se lient avec les fucoses situés sur la surface des lymphocytes. Cette interaction permet l'étape d'adhésion de lymphocytes, qui précède leur migration vers les organes lymphoïdes ou vers les zones infectées.¹⁸⁷

La figure 4.1 résume les rôles joués par certaines catégories de glycoconjugués périphériques et donne une vue schématique des interactions lectines-glucides.

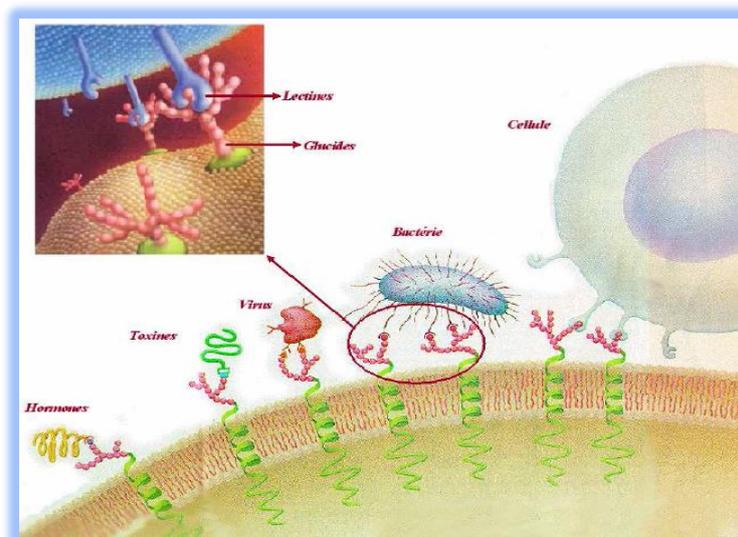


Figure 4.1 : Rôle des glycoconjugués cellulaires périphériques.

La biosynthèse des glycoconjugués a lieu essentiellement dans le réticulum endoplasmique et dans l'appareil de Golgi. Elle conduit à la glycosylation des protéines et des lipides par de multiples étapes enzymatiques qui sont assurées par des glycosyltransférases.^{188,189}

Une dérégulation dans les processus de glycosylation peut engendrer des cas pathologiques. Par exemple, Simpson *et al*, ont montré que des mutations dans le gène *SIAT9*, encodant l'enzyme sialyltransférase impliquée dans la synthèse du ganglioside GM3, sont à l'origine de syndromes épileptiques.¹⁹⁰ D'autre part, il a été démontré une différence significative dans les structures glycaniques entre les cellules normales et les cellules

¹⁸⁶ D.-C. Wiley, J.-J. Skehel, *Annu. Rev. Biochem.*, **1987**, 56, 365-394.

¹⁸⁷ a) M. Bevilacqua, E. Butcher, B. Furie, M. Gallatin, M. Gimbrone, J. Harlan, K. Kishimoto, L. Lasky, R. McEver, J. Paulson, S. Rosen, B. Seed, M. Seigelman, T. Springer, L. Stoolman, T. Tedder, A. Varki, D. Wagner, I. Weissman, G. Zimmerman, *Cell*, **1991**, 67, 233, b) R.-P. McEver, R.-D. Cummings, *J. Clin. Invest.*, **1997**, 100, S97-S103.

¹⁸⁸ S. Wopereis, D.-J. Lefeber, E. Morava, R.-A. Wevers, *Clin. Chem.*, **2006**, 52, 574-600.

¹⁸⁹ G. Tettamanti, *Glycoconj. J.*, **2004**, 20, 301-317.

¹⁹⁰ M.-A. Simpson, H. Cross, C. Proukakis, D.-A. Priestman, D.-C. Neville, G. Reinkensmeier, H. Wang, M. Wiznitzer, K. Gurtz, A. Verganelaki, A. Pryde, M.-A. Patton, R.-A. Dwek, T.-D. Butters, F.-M. Platt, A.-H. Crosby, *Nat. Genet.*, **2004**, 36, 1225-1229.

infectées ou cancéreuses.¹⁹¹ Quelques années après, l'utilisation d'anticorps radio-marqués a permis de mettre en évidence l'existence d'antigènes spécifiques des tissus cancéreux.¹⁹² Ces antigènes glucidiques sont soit légèrement modifiés, soit surexprimés ou sous-exprimés à la surface de ces cellules cancéreuses. Malheureusement, ils restent indétectables par le système immunitaire. Par exemple, l'antigène glycopeptidique Tn (GalNac-O-Ser/Thréo) est fortement exprimé dans plusieurs types de cancers, notamment ceux de la prostate, du colon, du sein et du poumon. Actuellement, cet antigène présente une véritable cible pour l'élaboration d'un vaccin antitumoral efficace parce qu'il n'est pas présent dans les cellules normales.¹⁹³ Les gangliosides ont également prouvé leur efficacité pour leur caractère antigénique. Par ailleurs, les analogues synthétiques des α -galactosylcéramides (agélasphines), isolés d'une éponge marine (*Agelas Mauritanus*), ont déjà montré une excellente activité antitumorale, *in vitro* et *in vivo*, et notamment le KRN-7000, grâce à ses propriétés immunostimulantes et immunorégulatrices qui résultent essentiellement de l'interaction avec les cellules NKT dont ils provoquent l'expansion et l'activation.¹⁹⁴

Il ne fait donc plus de doute que les glycoconjugués présentent des cibles de choix dans les dérèglements immunologiques, certaines maladies virales ou infectieuses, certains types de cancers, voire les atteintes dermatologiques.

De nombreux médicaments comportant un motif osidique, avec des mécanismes d'action différents, ont été développés. En parallèle, l'avènement du concept de glycomimétisme,¹⁹⁵ a pour but principal de résoudre la faible stabilité des glycoconjugués ou des glycannes biologiquement actifs dans le milieu biologique.

Quelques médicaments à base de glucide sont donnés en exemple dans la figure 4.2.

¹⁹¹ E. Meezan, H.-C. Wu, P.-H. Black, P.-W. Robbins, *Biochem.*, **1969**, 8, 2518-2524.

¹⁹² Y. Gorsky, F. Vanky, D. Sulitzeanu, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1976**, 73, 2101-2105.

¹⁹³ D.-H. Dube, C.-R. Bertozzi, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2005**, 4, 477-488.

¹⁹⁴ a) A.-J. Nicol, A. Tazbirkova, M. Nieda, *Clin. Cancer Res.*, **2011**, 17, 5140-5151, b) K. Akimoto, T. Natori, M. Morita, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5593-5596.

¹⁹⁵ P. Sears, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 2300-2324.

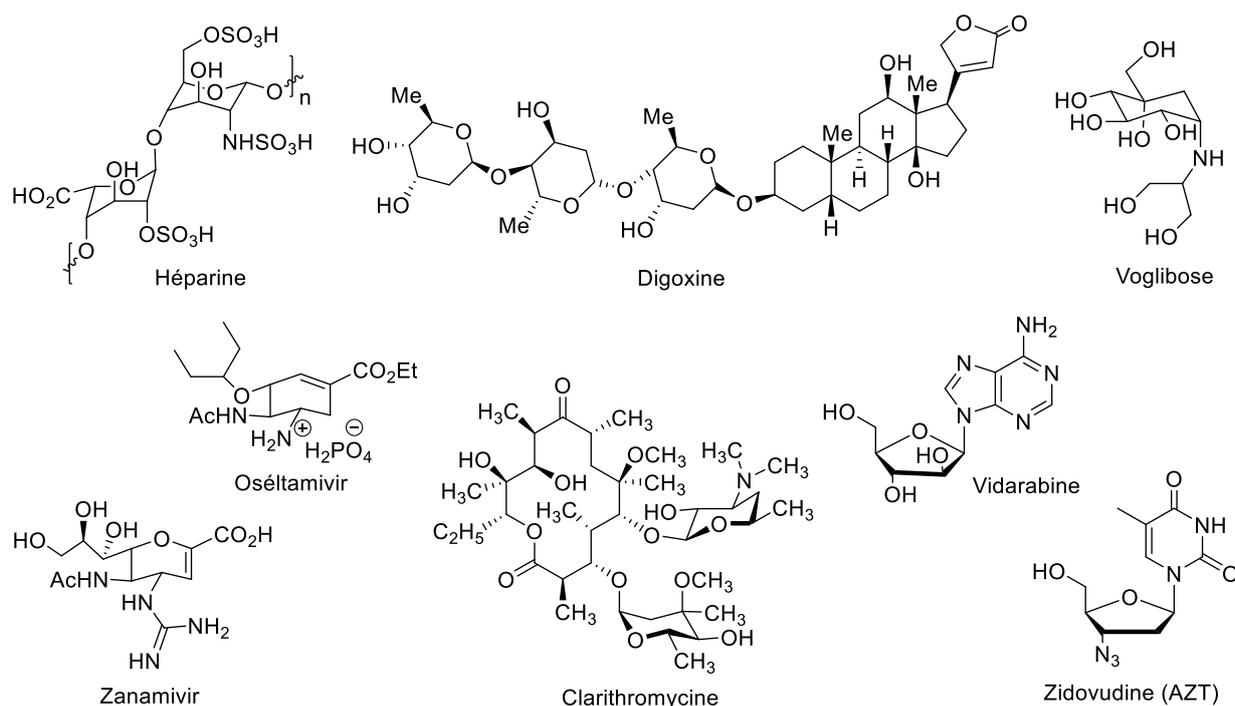


Figure 4.2 : Exemples de médicaments à base de glucide.

L'héparine est un oligosaccharide utilisé pour ses propriétés anticoagulantes extrêmement puissantes.¹⁹⁶ Elle est capable de se lier à l'antithrombine III, l'inhibiteur naturel des sérines protéases impliquées dans la cascade de la coagulation. Les héparines empêchent la génération de la thrombine et sont actuellement utilisées pendant la phase aiguë de la thrombose veineuse.

La Digoxine est un inhibiteur de la NaK-ATPase membranaire de la pompe à sodium. Ce médicament est prescrit, en médecine cardio-vasculaire dans les cas d'insuffisance cardiaque,¹⁹⁷ et lors des troubles du rythme supra-ventriculaire.¹⁹⁸

Le Voglibose est utilisé pour diminuer la glycémie postprandiale chez les personnes diabétiques, par inhibition de l'alpha-glucosidase.¹⁹⁹

Le Tamiflu (oseltamivir) et le Relenza (zanamivir) sont deux médicaments utilisés dans le traitement et la prophylaxie de l'influenza type A et B. Ils agissent comme inhibiteurs de la neuraminidase virale²⁰⁰

La Clarithromycine est un antibiotique macrolide, utilisé dans le traitement des infections de la gorge, des sinus et des bronches.²⁰¹

¹⁹⁶ C.-H. Best, *Circulation*, **1959**, *19*, 79-86.

¹⁹⁷ T.-J. Campbell, P.-S. MacDonald, *Med. J. Aust.*, **2003**, *179*, 98-102.

¹⁹⁸ T. Nikolaidou, K.-S. Channer, *Postgrad. Med. J.*, **2009**, *85*, 303-312.

¹⁹⁹ X. Chen, Y. Zheng, Y. Shen, *Curr. Med. Chem.*, **2006**, *13*, 109-116.

²⁰⁰ A. Moscona, *N. Engl. J. Med.*, **2005**, *13*, 1363-1373.

²⁰¹ J. Kumazawa, M. Yagisawa, *J. Infect. Chemother.*, **2002**, *8*, 125-133.

Finalement, le Vidarabine et l'AZT sont tous deux des analogues nucléosidiques, comptant parmi les glycoconjugués. Ils sont très connus pour leur fort potentiel thérapeutique et leur utilisation comme agents antiviraux. Le premier est utilisé dans le traitement de l'herpès²⁰² et le second dans le traitement du sida.²⁰³

Dans le traitement du cancer, la stratégie de glycoconjugaison consiste à coupler un agent anticancéreux avec un glucide. Elle adopte le concept de ciblage sélectif des cellules tumorales. En effet, l'une des distinctions les plus importantes entre les tissus sains et cancéreux est la différence dans le métabolisme. Les cellules cancéreuses suivent généralement des voies métaboliques inhabituelles pour répondre à leurs besoins bioénergétiques et biosynthétiques nécessaires à leur croissance persistante. Les cellules cancéreuses, contrairement à la plupart des cellules normales, ont tendance à métaboliser préférentiellement le glucose, même en présence d'oxygène. Ceci permet d'augmenter leur consommation de glucose et leur sécrétion de lactate, alors, que les cellules normales utilisent la phosphorylation oxydative comme fournisseur d'énergie. Ce phénomène est connu par « l'effet Warburg ».^{204,205}

Cette métabolisation anormale du glucose est généralement accompagnée par la surexpression de nombreux effecteurs, comme les transporteurs membranaires spécifiques de glucose et de lactate, ainsi que de toutes les enzymes impliquées dans ces transformations. D'ailleurs, ce phénomène est clairement observé lors de l'utilisation de l'analogue radiomarké du glucose, le ¹⁸F-fluorodésoxyglucose (¹⁸F-FDG), comme traceur dans l'imagerie médicale par tomographie par émission de positons (TEP), pour visualiser les cellules tumorales.

La fixation d'une entité osidique sur une molécule possédant déjà une activité anticancéreuse devrait permettre de favoriser son accumulation au niveau des cellules tumorales et de limiter *in fine* la toxicité *vis-à-vis* des tissus sains lors d'un traitement *in vivo*. De plus, l'intérêt de la glycoconjugaison ne se limite pas seulement à l'amélioration des propriétés en termes de spécificité, mais elle lui confère un caractère amphiphile, améliorant aussi sa solubilité en milieu biologique.

²⁰² W. Shen, J.-S. Kim, P.-E. Kisch, J. Zhang, S. Mitchell, B.-G. Gentry, J.-M. Breitenbach, J.-C. Drach, J. Hilfinger, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 792-796.

²⁰³ H. Mitsuya, R. Yarchoan, S. Broder, *Science*, **1990**, *249*, 1533-1544.

²⁰⁴ O. Warburg, *Science*, **1956**, *124*, 269-270.

²⁰⁵ P.-F. Oliveira, A.-D. Martins, A.-C. Moreira, C.-Y. Cheng, M.-G. Alves, *Med. Res. Rev.*, **2015**, *35*, 126-151.

Le glufosfamide est le premier glucoconjugué synthétisé et évalué comme agent anticancéreux par Wiessler. C'est un agent alkylant connectant le motif isophosphoramide moutarde azotée, au D-glucose par une liaison glycosidique de type β .²⁰⁶

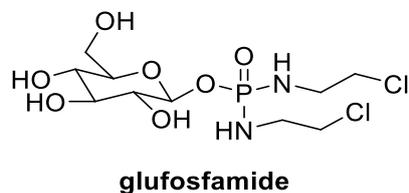


Figure 4.3 : Glufosamide, glycoconjugué à activité anticancéreuse.

Le glufosfamide s'est révélé être très efficace et moins toxique comparativement à son aglycone. Ces résultats ont été expliqués par la présence du fragment glucose qui rend le composé absorbé préférentiellement par les cellules cancéreuses plutôt que les cellules normales, et c'est à l'intérieur de la cellule qu'il est clivé par les glucosidases, libérant ainsi le métabolite actif. Le glufosfamide est actuellement en phase clinique II.²⁰⁷

Notre stratégie repose sur l'amélioration de la biodisponibilité des phostines. Ces dernières ont une structure très lipophile et elles sont donc peu solubles dans l'eau et les milieux biologiques. La fixation des entités glucides polaires pourrait permettre l'amélioration des interactions polaires avec l'eau tout en permettant de cibler éventuellement les cellules cancéreuses.

Pour atteindre ce but, la synthèse des pseudo-disaccharides a été envisagée, à partir des phostines **3a** et **3b**, avec différents sucres à noyau furanose ou pyranose.

Notre projet propose d'innover en synthétisant des pseudo-disaccharides inédits, potentiellement plus actifs, plus efficaces et plus sélectifs que les phostines initiales.

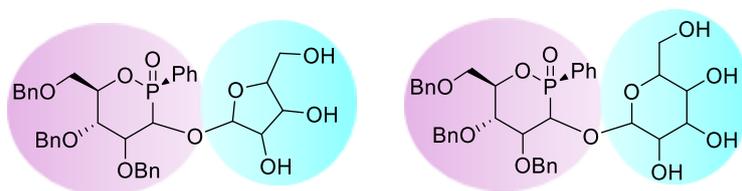


Figure 4.4 : Structures envisagées.

²⁰⁶ a) J. Pohl, B. Bertram, P. Hilgard, M.-R. Nowrousian, J. Stüben, M. Wiessler, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1995**, 35, 364-370, b) J. Stüben, R. Port, B. Bertram, U. Bollow, W.-E. Hull, M. Schaper, J. Pohl, M. Wiessler, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1996**, 38, 355-365.

²⁰⁷ E.-C. Calvaresi, P.-J. Hergenrother, *Chem. Sci.*, **2013**, 4, 2319-2333.

Avant de présenter nos travaux, un rappel sur les méthodes de glycosylation connues sera fait.

2. Méthodes de glycosylation

Les méthodes de synthèse glycosidique développées jusqu'à présent consistent en une réaction de couplage entre un donneur de glycosyle (entité électrophile comportant un substituant électroattracteur en position anomérique) et un accepteur de glycosyle (l'entité nucléophile), le plus souvent un alcool, activé par un promoteur dont les plus courants sont des acides de Lewis. Comme la jonction entre les deux motifs met en cause le carbone anomère, il peut exister deux glycosides, les anomères α et/ou β . L'anomère α est celui qui présente une relation *trans* entre l'oxygène exocyclique (anomérique) et le dernier groupe hydroxyle, alors que l'anomère β possède une relation *cis*.

La formation de la liaison glycosidique dépend de la nature du sucre donneur, de la nature des groupements protecteurs en position C2, mais aussi, de la nature du catalyseur et du solvant utilisés. Par exemple, l'utilisation de groupements protecteurs type ester, que l'on appelle groupements participants, permet d'orienter la réaction vers la formation d'un seul anomère, ceci en formant un deuxième cycle entre le groupement participant et le carbone anomérique stabilisant la molécule intermédiaire et rendant, dans ce cas, la position axiale inaccessible. Le couplage des deux oses s'effectue en position équatoriale pour donner l'anomère β .

Différentes méthodes de glycosylation ont été décrites, nous rappellerons brièvement les méthodes les plus connues dans les paragraphes suivants.

2.1 Méthode de Koenigs-Knorr

C'est en 1901 que Koenigs et Knorr ont développé une méthode de glycosylation qui consiste à utiliser, comme sucre donneur, un glycosyle halogéné en position anomérique, le plus souvent un bromure ou un chlorure, et comme catalyseur, des sels d'argent (Ag_2CO_3 ou Ag_2O) (schéma 4.1).²⁰⁸

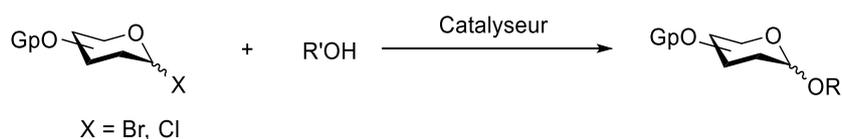


Schéma 4.1 : Glycosylation selon Koenigs et Knorr.

²⁰⁸ W. Koenigs, E. Knorr, *Chem. Ber.*, **1901**, 34, 957-981.

L'utilisation des sel de mercure comme le $\text{Hg}(\text{CN})_2$, HgBr_2 , HgI_2 , conduit à une autre méthode nommée la méthode de Helferich.²⁰⁹

2.2 Méthode au trichloacétimide

En 1980, Schmidt a utilisé, pour la première fois, les trichloroacétimides comme donneurs de glycosyle.^{210,211} Ces derniers sont facilement préparés, à partir des alcools correspondants, par l'utilisation de trichloroacétonitrile et d'une base (NaH , CaCO_3 , Cs_2CO_3 , DBU).

La réaction de glycosylation est catalysée par les acides de Lewis tels que le trifluorure de bore complexé à l'éther diéthylique ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) ou le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (TMSOTf) (schéma 4.2).

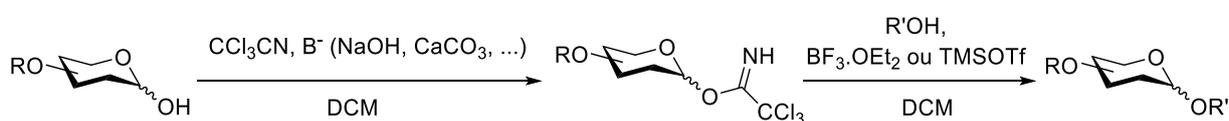


Schéma 4.2 : Glycosylation par la méthode trichloroacétimide.

Cette méthode de glycosylation est l'une des plus utilisées car les trichloroacétimides sont stables, faciles à préparer avec de bons rendements en une seule étape. De plus, dans la plupart des cas, les produits de couplages sont obtenus avec de bons rendements et avec une sélectivité acceptable.

2.3 Méthode au thioglycoside

Les thioglycosides sont largement utilisés comme donneurs de glycosyle dans les réactions de glycosylation. Ils sont activés par un promoteur électrophile qui est attaqué par l'atome de soufre pour former l'espèce active de glycosylation (schéma 4.3).

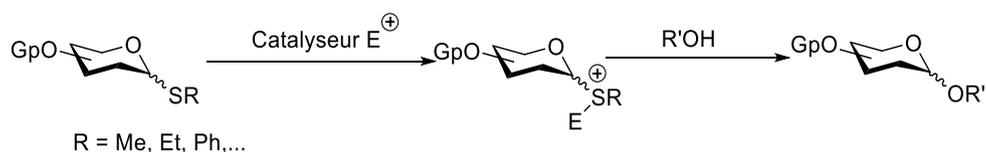


Schéma 4.3 : Méthode au thioglycoside.

²⁰⁹ B. Helferich, J. Zirner, *Chem. Ber.*, **1962**, 95, 2604-2611.

²¹⁰ R.-R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem. Int. Engl.*, **1980**, 19, 731-732.

²¹¹ R.-R. Schmidt, K.-H. Jung, *Carbohydr. Eur.*, **1999**, 27, 12-21.

Plusieurs promoteurs peuvent être utilisés, comme le dibrome,²¹² les sels de mercure,²¹³ le triflate de méthyle,²¹⁴ le triflate de benzènesélénényle,²¹⁵ le perchlorate d'iodonium dicollidine,²¹⁶ le N-iodosuccinimide/acide triflique,²¹⁷ le benzènesulfinyl-pipéridine/anhydride triflique (BSP/Tf₂O).²¹⁸ Les sulfoxydes sont aussi utilisés comme donneurs de glycosyle, dans ce cas la réaction est activée par l'anhydride triflique à basse température (Tf₂O / -78°C).²¹⁹

2.4 Autres méthodes de glycosylation

En plus de ces trois méthodes classiques de glycosylation, d'autres méthodes ont été aussi rapportées. La méthode d'activation en deux étapes,²²⁰ la glycosylation armée/désarmée,²²¹ la synthèse one-pot,²²² la glycosylation à partir de dérivé du glycal.²²³

3. Synthèse des pseudo-disaccharides par glycoconjugaison des phostines

Pour accéder aux structures de pseudo-disaccharides désirés, la méthode envisagée a consisté, tout d'abord, à un couplage entre les phostines (**3a**, **3b**), considérées comme accepteur de glycosyle, et des sucres donneurs, suivant la méthode au trichloroacétémidate. Une fois les produits de couplage synthétisés, des méthodes de déprotection partielles et/ou totales devraient conduire aux composés souhaités (schéma 4.4).

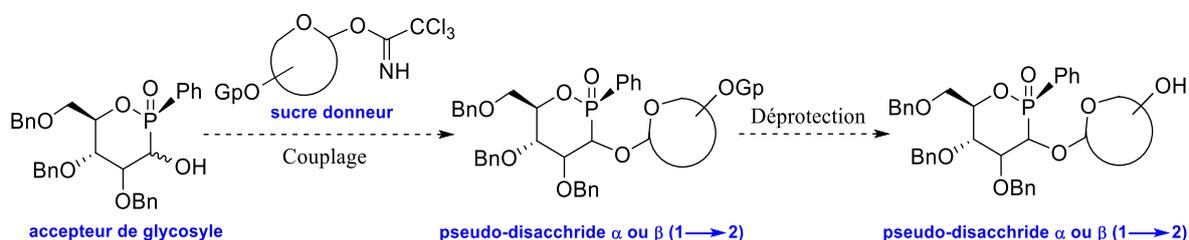


Schéma 4.4 : Méthode de synthèse pour la formation des pseudo-disaccharides (1→2).

²¹² W.-A. Bonner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 3491-3497.

²¹³ J.-R. Ferrier, R.-W. Hay, N. Vethaviy, *Carbohydr. Res.*, **1973**, 27, 55-61.

²¹⁴ H. Lönn, J. Lönngrén, *Carbohydr. Res.*, **1984**, 132, 39-44.

²¹⁵ Y. Ito, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 1061-1064.

²¹⁶ G.-H. Veenenman, J.-H. Van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 275-278.

²¹⁷ P. Konradsson, D.-R. Mootoo, R.-E. McDevitt, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 270-272.

²¹⁸ D. Crich, M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 9015-9020.

²¹⁹ D. Kahne, S. Walker, Y. Cheng, D. Van Engen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 6881-6882.

²²⁰ K.-C. Nicolaou, N.-J. Bockovich, D.-R. Carcanague, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 8843-8844.

²²¹ D.-R. Mootoo, P. Konradsson, U. Udodong, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 5583-5584.

²²² T. Takahashi, M. Adachi, A. Matsuda, T. Doi, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 2599-2603.

²²³ S.-J. Danishefsky, M.-T. Bilodeau, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, 35, 1380-1419.

Quatre sucres donneurs ont été utilisés dans les réactions de couplage (figure 4.5)

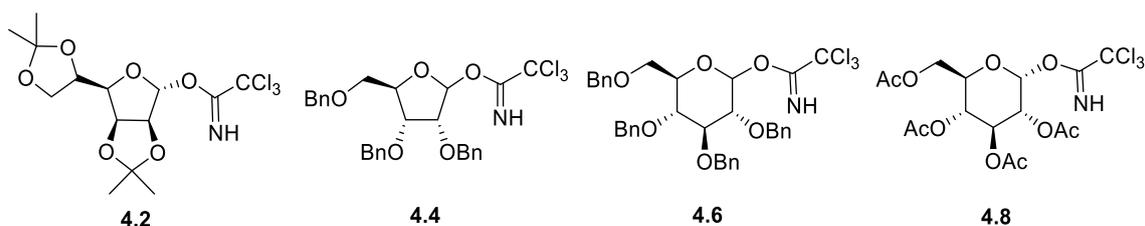


Figure 4.5 : Structures des sucres donneurs utilisées.

- Le 2,3,5,6-di-*O*-isopropylidène-1-*O*-trichloroacétimidyl- α -D-mannofuranose (donneur **4.2**).
- Le 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-ribofuranosyl trichloroacétimidate (donneur **4.4**).
- Le 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranosyl-*O*-trichloroacétimidate (donneur **4.6**)
- Le 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyl trichloroacétimidate (donneur **4.8**)

3.1 Obtention des sucres donneurs

3.1.1 Préparation du sucre donneur 4.2

La synthèse de sucre donneur **4.2** a été réalisée par réaction de l'alcool di-*O*-isopropylidène-D-mannofuranose **4.1** avec un large excès de trichloroacétonitrile en présence d'une quantité stœchiométrique d'hydruire de sodium. La réaction a été menée dans le dichlorométhane pendant 1 heure à température ambiante. Le produit **4.2** (α) a été obtenu pur directement après traitement, sous forme des cristaux blancs fins, avec un rendement supérieur à 73 % (schéma 4.5).

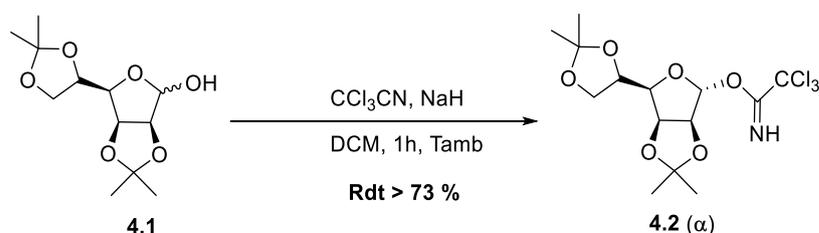


Schéma 4.5 : Préparation du sucre donneur **4.2**.

3.1.2 Préparation du sucre donneur 4.4

Le trichloroacétimidate **4.4** a été préparé à partir du 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-ribofuranose **4.3** et le trichloroacétonitrile, en utilisant dans un premier temps comme base, le carbonate de potassium.²²⁴ La réaction a été réalisée dans le dichlorométhane à température ambiante toute la nuit. Dans les mêmes conditions, l'utilisation d'hydruire de potassium a permis de réduire le

²²⁴ Y. Luo, D.-L. Zechel, *Can. J. Chem.*, **2006**, *84*, 743-747.

temps de réaction à 30 minutes. Le sucre donneur **4.4** a été obtenu, à partir de deux réactions, sous forme de deux anomères, avec des ratio de 86/14 et 90/10, successivement (schéma 4.6).

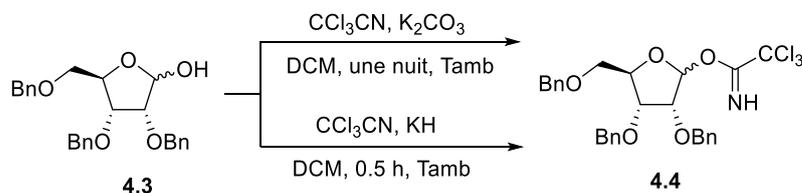


Schéma 4.6 : Préparation du sucre donneur **4.4**.

Les deux anomères ont directement été utilisés dans l'étape de glycosylation sans purification.

3.1.3 Préparation du sucre donneur 4.6

La réaction du 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranose **4.5** avec le trichloroacétonitrile en présence d'hydrure de potassium, dans le dichlorométhane a permis l'obtention du sucre donneur **4.6**, directement après traitement, en formant majoritairement l'anomère α , thermodynamiquement le plus stable^{225,226,227} (> 91 %) (schéma 4.7).

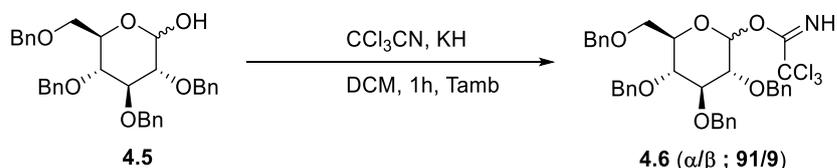


Schéma 4.7 : Préparation du sucre donneur **4.6**.

Le sucre donneur **4.6** a été engagé directement dans l'étape de glycosylation sans purification.

3.1.4 Préparation du sucre donneur 4.8

Le trichloroacétimidate **4.8** a été préparé suivant les conditions standards, en utilisant le DBU comme catalyseur basique. Le produit a été obtenu pur, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice sous forme d'un seul anomère (α), avec un rendement de 84 % (schéma 4.8).^{228,229}

²²⁵ R.-R. Schmidt, J. Michel, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 821-824.

²²⁶ R.-R. Schmidt, M. Reichrath, U. Moering, *J. Carbohydr. Chem.*, **1984**, 3, 67-84.

²²⁷ H. Rathore, T. Hashimoto, K. Igarashi, H. Nukaya, D.-S. Fullerton, *Tetrahedron*, **1985**, 41, 5427-5438.

²²⁸ H.R.-M. Aitken, M. Johannes, K.-M. Loomes, M.-A. Brimble, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 6916-6919.

²²⁹ W. Pilgrim, P.-V. Murphy, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 6747-7655.

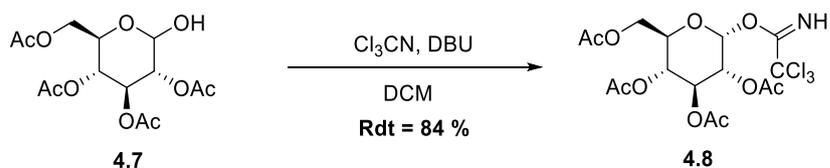


Schéma 4.8 : Préparation du sucre donneur **4.8**.

Par la suite, les sucres donneurs préparés (**4.2**, **4.4**, **4.6**, **4.8**) ont été engagés dans l'étape de couplage avec les phosphinosucres **3a** et **3b**.

3.2 Couplage des phostines (accepteurs de glycosyle) avec les sucres donneurs

Les phostines ont été couplées en tant qu'accepteurs de glycosyle aux différents sucres donneurs préalablement synthétisés. En remarque préliminaire sur cette section. La stéréochimie du carbone anomérique résultant du couplage du sucre donneur sera discutée en toute fin de ce chapitre.

3.2.1 Couplage catalysé par le trifluorure de bore

Nous avons choisi dans un premier temps l'utilisation de trifluorure de bore comme promoteur de réaction.

Le premier essai de couplage a été effectué sur le sucre donneur **4.2** avec le phosphosucrose **3a**, dans le dichlorométhane à 0°C. Après 1 heure de réaction, une consommation totale de la phostine **3a** a été observée avec formation de deux produits. Ces derniers ont été identifiés, après purification par colonne chromatographique sur gel de silice, comme étant le pseudo-disaccharide attendu **4.9**, et le pseudo-disaccharide monodéprotégé **4.10**. Les deux produits ont été obtenus sous forme d'un seul anomère avec 80 % de rendement (schéma 4.9).

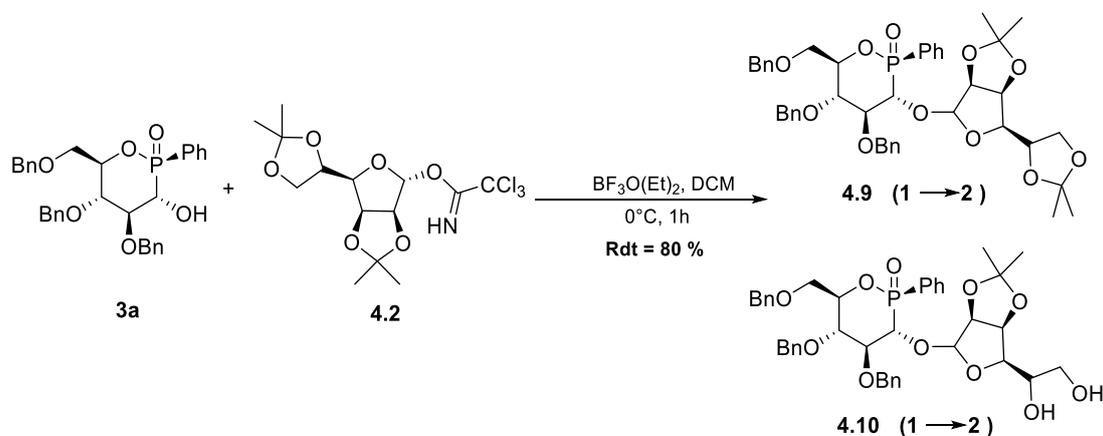


Schéma 4.9 : Couplage entre la phostine **3a** et le sucre donneur **4.2** catalysé par le trifluorure de bore.

Une comparaison des spectres ^1H -RMN et ^{13}C -RMN des deux produits formés, a permis de confirmer la structure du pseudo-disaccharide mono-déprotégé **4.10** ($1\rightarrow 2$), et cela, par la disparition des signaux caractéristiques du groupement isopropylidène sur la partie D-mannofuranose.

En ^1H -RMN, on observe la disparition de deux singulets (intégrant chacun pour 3 protons) à 1.30 et 1.35 ppm (figure 4.6).

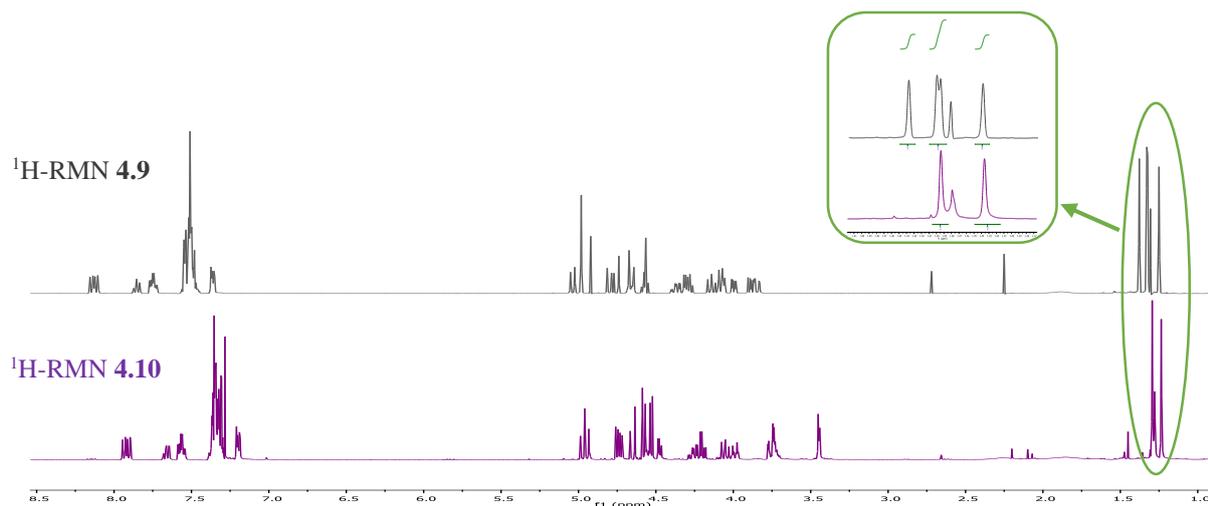


Figure 4.6 : Spectres ^1H -RMN des pseudo-disaccharides **4.9** et **4.10**.

En ^{13}C -RMN, on observe la disparition des deux singulets, celui à 25.30 ppm et celui à 26.64 ppm ainsi que le signal du carbone quaternaire de la fonction acétal à 109.18 ppm (figure 4.7).

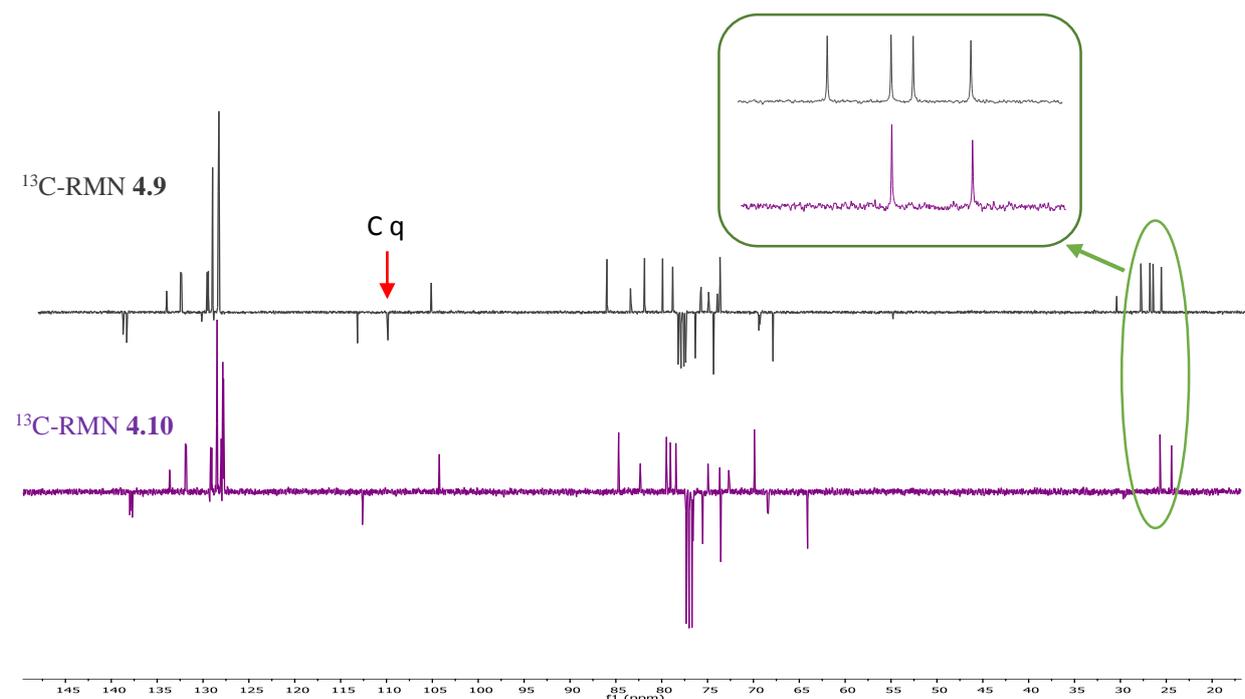


Figure 4.7 : Spectres ^{13}C -RMN des pseudo-disaccharides **4.9** et **4.10**.

Saxena *et al* ont déjà montré la possibilité d'avoir une réaction de déacétalisation *in situ* lors d'une réaction de couplage réalisée sur le même sucre donneur **4.2** « 2,3,5,6-di-*O*-isopropylidène-1-*O*-trichloroacétamidyl- α -D-mannofuranose » avec les dérivés phénoliques.²³⁰

Pour le composé **3b** (accepteur de glycosyle), des résultats identiques ont été observés, donnant cette fois les pseudo-disaccharides **4.11** (**1**→**2**) et **4.12** (**1**→**2**), avec un rendement global de 42 % (schéma 4.10).

Il est à noter que la réaction n'est pas totale après une heure, à 0°C. Montrant une différence de réactivité entre les deux phostines **3a** et **3b**.

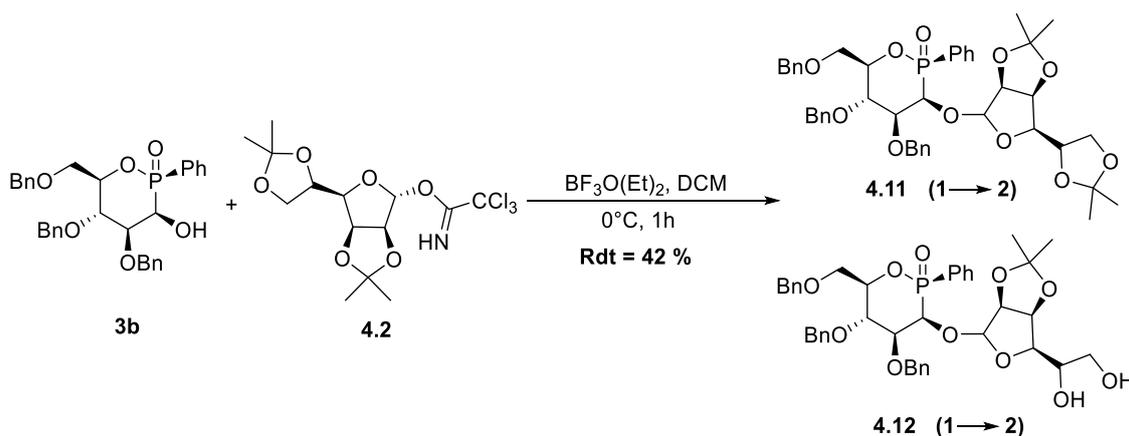


Schéma 4.10 : Couplage entre la phostine **3b** et le sucre donneur **4.2** catalysé par le trifluorure de bore.

Par la suite ces réactions ont été réalisées dans les mêmes conditions avec le sucre donneur **4.4** afin d'obtenir les pseudo-disaccharides **4.13** et **4.14**. Aucune réaction n'a été observée, même en augmentant le temps et la température de la réaction (3 h à 0°C + 2 h à 40°C avec la phostine **3a** et 2 h à 0°C + 1,5 h à température ambiante avec la phostine **3b**) (schéma 4.11).

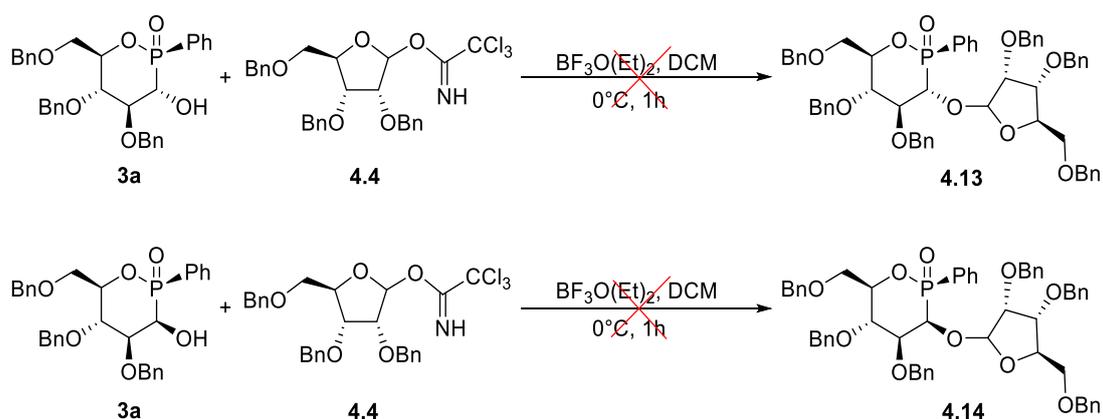


Schéma 4.11 : Tentatives de couplages entre les phostines **3a** et **3b** avec le sucre donneur **4.4** catalysé par le trifluorure de bore.

²³⁰ N. Saxena, J. Pandey, A. Tamarkar, A.-K. Srivastava, R.-P. Tripathi, *Trends in Carbohydr. Res.*, **2009**, *1*, 29-37.

L'absence de réaction peut être expliquée par l'encombrement stérique des groupements benzyles. Pour vérifier cela, nous avons réalisé la réaction à partir du diol **2.54**, en espérant que la fonction alcool primaire puisse permettre le couplage, tandis que l'autre fonction (alcool secondaire) ne le permette pas.

La réaction a été réalisée avec 3 équivalents de sucre donneur **4.4**, 2 équivalents de trifluorure de bore, et durant une heure à 0°C. Le problème majeur de cette réaction est la faible solubilité du diol **2.54**, ce qui ne nous a pas permis d'estimer le taux de transformation. De plus, la purification par colonne chromatographique sur gel de silice, n'a pas permis la séparation des produits formés, à l'exception d'un seul composé, qui a été obtenu pur mais à l'état de trace. Ce dernier a été identifié comme étant le pseudo-disaccharide **4.15**, sous forme d'un seul anomère (1→6) **4.15a**. Un autre essai a ensuite été tenté en augmentant le nombre de moles du sucre donneur (5 éq) et de catalyseur (4 éq), ainsi le temps de la réaction (10 h à 0°C + 32 h à température ambiante). Cette dernière réaction a donné plusieurs produits (³¹P-RMN de la phase organique après traitement). La purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, nous a permis d'obtenir un autre produit pur, avec un rendement de 12 %, correspondant au deuxième anomère (1→6) **4.15b** (schéma 4.12).

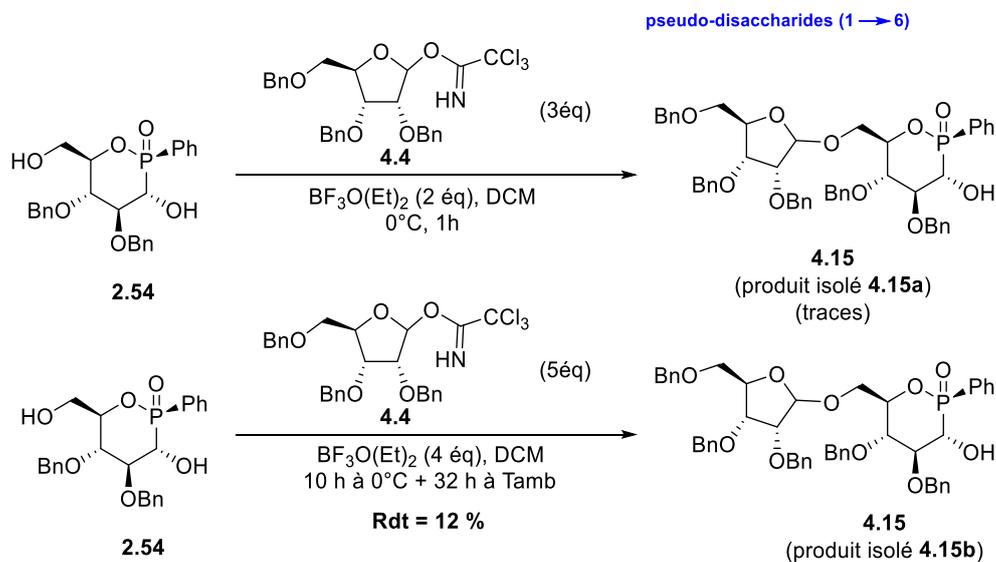


Schéma 4.12 : Couplage entre la phosphite **2.54** et le sucre donneur **4.4** catalysé par le trifluorure de bore.

Bien qu'il y ait une différence dans les conditions réactionnelles des deux manipulations, on peut conclure que, durant cette réaction, il y a eu formation de deux anomères. En présence d'un large excès d'acide de Lewis, il est possible que la réaction soit partiellement réversible (formation du carbocation en position anomérique). Par conséquent, le premier produit obtenu

4.15a était probablement le composé cinétiquement le plus stable tandis qu'en augmentant le temps de la réaction, on devrait favoriser l'anomère thermodynamiquement le plus stable **4.15b**.

3.2.2 Couplage catalysé par le palladium

a. Réaction entre les phostines et le sucre donneur **4.4**

Puisque la synthèse glycosidique entre le sucre donneur **4.4** avec les deux phostines **3a** et **3b**, accepteurs de glycoside, dans les conditions trichloacétimide en présence de trifluorure de bore n'a pas eu lieu (ou très peu), nous avons décidé de changer le promoteur de la réaction. Notre choix s'est porté sur le complexe de palladium, $\text{Pd}(\text{PhCN})_2(\text{OTf})_2$, généré *in situ*, à partir de $\text{Pd}(\text{PhCN})_2(\text{Cl})_2$ et du triflate d'argent (AgOTf).²³¹

L'utilisation de ce catalyseur nous a permis d'obtenir les pseudo-disaccharides attendus **4.13** et **4.14**, chacun sous forme de deux anomères. Le composé **4.13** a été obtenu avec un rendement global de 62 % et un ratio de 62/38 pour les deux anomères, alors que le produit de couplage **4.14** a été obtenu avec un rendement de 36 % (schéma 4.13).

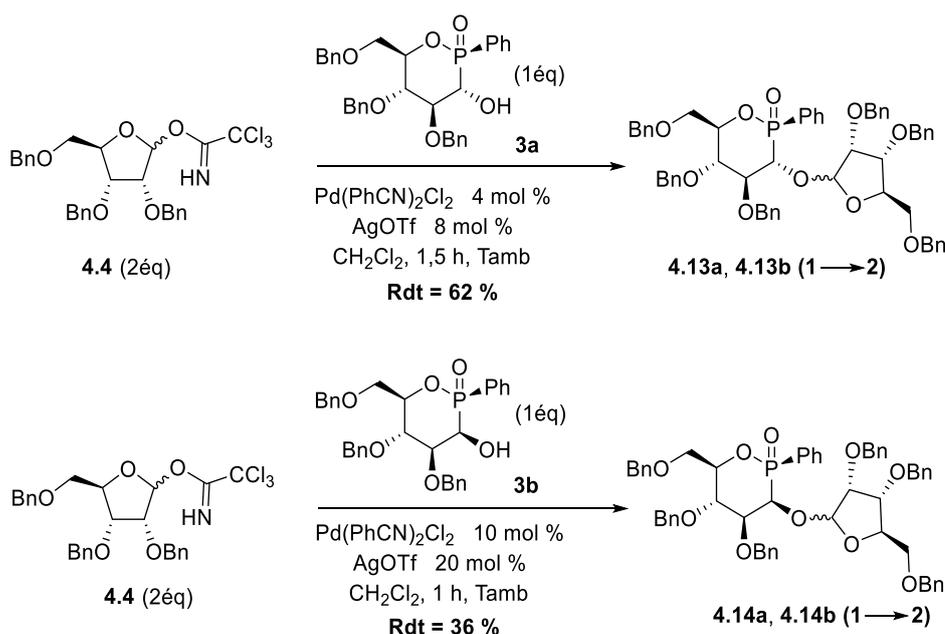


Schéma 4.13 : Synthèse des pseudo-disaccharides **4.13** (1→2) et **4.14** (1→2).

Les résultats obtenus avec ce catalyseur montrent que l'encombrement stérique, dû à la présence des groupements benzyles, ne semble avoir qu'une très faible influence sur la réactivité.

²³¹ E.-A. Mensah, J.-M. Azzarelli, H.-M. Nguyen, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 1650-1657.

Nous avons donc appliqué les mêmes conditions aux différents sucres donneurs et tout d'abord refait les deux réactions avec l'acétimidate **4.2** afin d'améliorer le rendement et/ou d'augmenter la sélectivité de la réaction, soit vers la formation des pseudo-disaccharides **4.9** et **4.11**, soit vers celle des pseudo-disaccharides semi-déprotégés **4.10** et **4.12**.

b. Réaction entre les phostines et le sucre donneur **4.2**

La réaction à partir de la phostine **3a** a permis la formation d'un seul produit **4.9** (**1**→**2**) et sous forme d'un seul anomère avec un excellent rendement de 90 %, alors que la phostine **3b** a donné le composé **4.11** (**1**→**2**), avec un rendement de 77 %, après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (schéma 4.14).

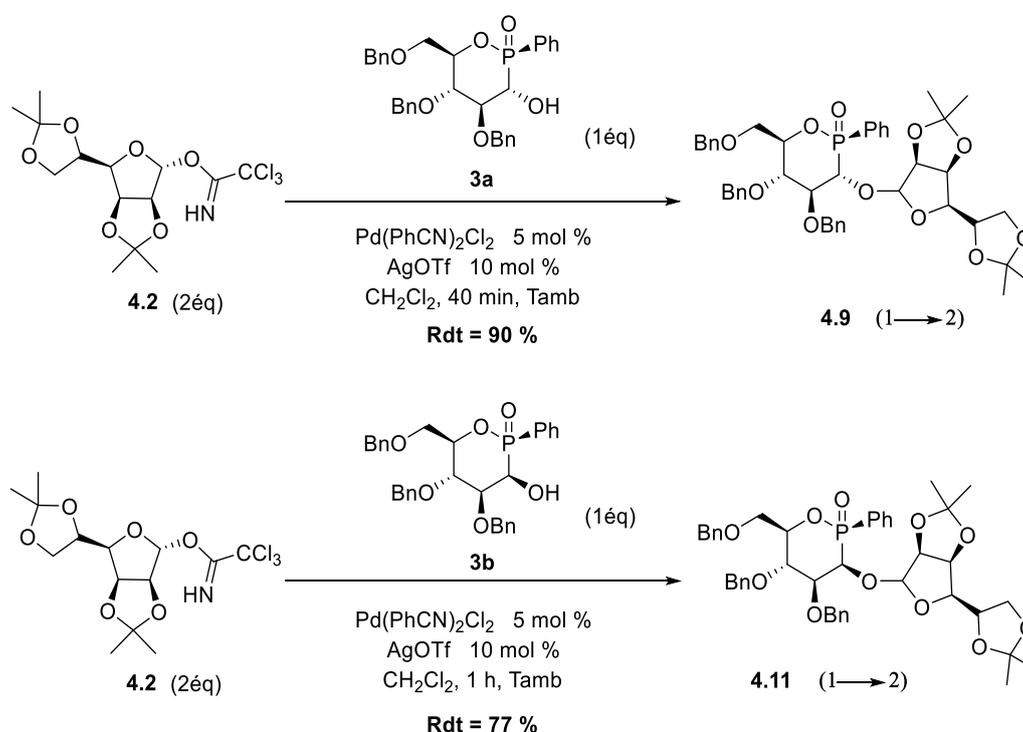


Schéma 4.14 : Synthèse des pseudo-disaccharides **4.9** (**1**→**2**) et **4.11** (**1**→**2**).

c. Réaction entre les phostines et le sucre donneur **4.6**

Une excellente réaction a été observée entre le donneur de glycosyle **4.6** ($\alpha/\beta = 91/9$) et le phosphinosucre **3a**. Au bout d'une heure de réaction à température ambiante, on obtient la formation du pseudodisaccharide souhaité avec un taux de formation supérieur à 99 %. Le pseudo-disaccharide **4.16** est obtenu sous forme de deux anomères α/β avec un ratio de 92/8. Après purification par colonne chromatographique sur gel de silice, nous avons pu obtenir l'anomère majoritaire **4.16a** α (**1**→**2**) avec un rendement de 84 %, et quelques traces de

l'anomère **4.16b** β (**1**→**2**). Le rendement global pour les deux anomères est de 97 % (schéma 4.15).

Un taux de formation de 27 % est noté lors de la réaction de couplage de sucre donneur **4.6** avec la phostine **3b**, donnant ainsi, le composé **4.17** avec un rendement global de 23 %, sous forme de deux anomères. L'anomère majoritaire **4.17a** α (**1**→**2**) est obtenu pur après purification par colonne chromatographique avec un rendement de 21 % (schéma 4.15).

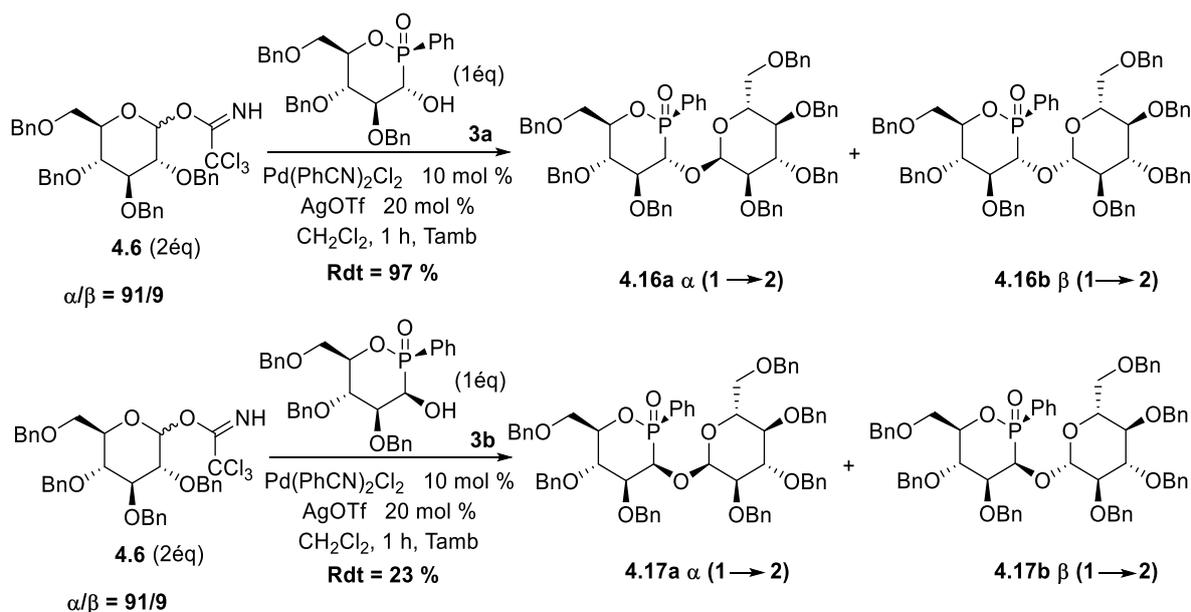


Schéma 4.15 : Synthèse des pseudo-disaccharides **4.16a** α (**1**→**2**), **4.16b** β (**1**→**2**) et **4.17a** α (**1**→**2**).

d. Réaction entre les phostines et le sucre donneur **4.8**

Le couplage entre le phosphinosucre **3a** et l'acétimide **4.8** a été réalisé avec succès et le produit attendu **4.18**, a été obtenu avec un rendement de 56 %, sous forme d'un seul anomère β (**1**→**2**) (schéma 4.16). La structure a été confirmée par diffraction des rayons X (figure 4.8, page 163).

La réaction avec l'accepteur **3b** a généré un milieu complexe, et il n'a pas été possible d'isoler le produit de couplage **4.19** (schéma 4.16).

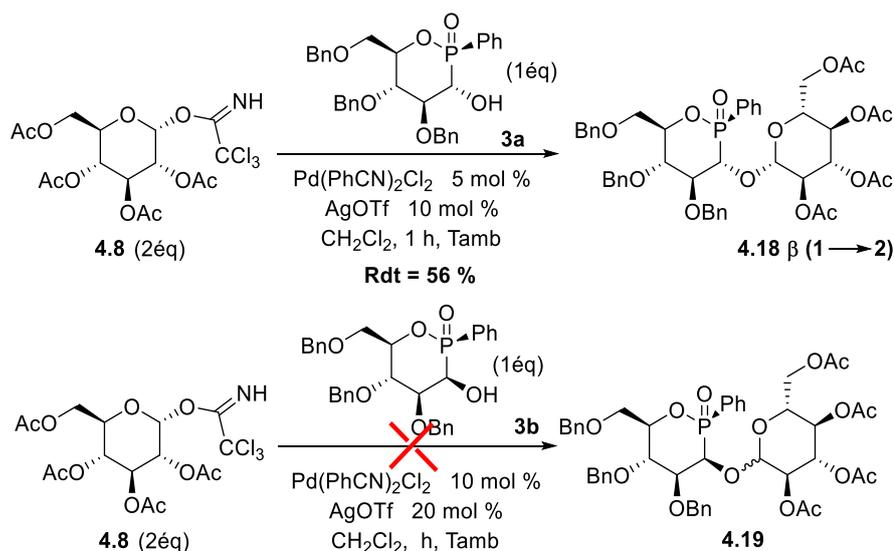


Schéma 4.16 : Synthèse de pseudo-disaccharide **4.18 β (1→2)**.

La stéréosélectivité observée lors de cette réaction est principalement due à l'effet anchimérique du groupement participant, l'acétoxy en position 2 du sucre donneur, favorisant ainsi la formation de l'anomère β (schéma 4.17).

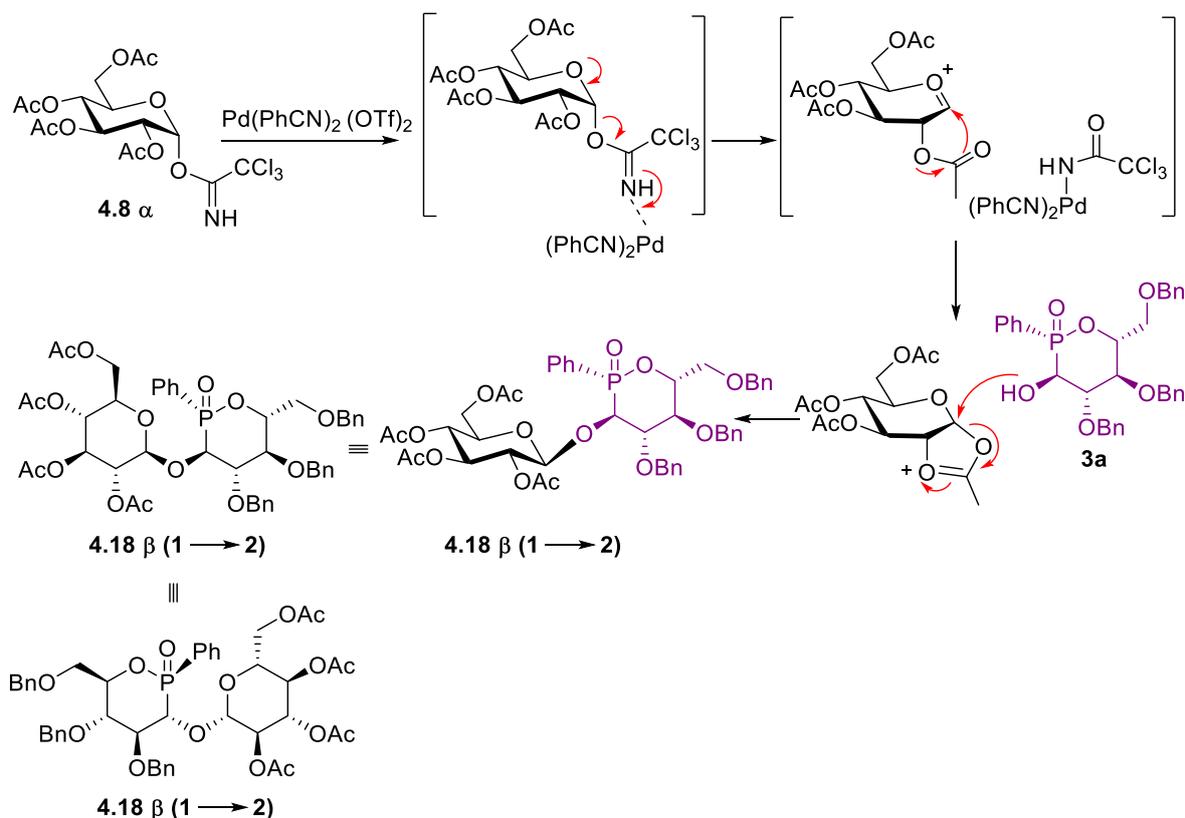


Schéma 4.17 : Mécanisme pour la formation de pseudo-disaccharide **4.18 β (1→2)**.

La présence d'autres produits dans le milieu réactionnel (spectre ^{31}P -RMN du brut réactionnel) peut s'expliquer par les réactions secondaires qui se produisent lors de l'utilisation

de groupements acétates. Il faut signaler la réaction d'orthoestérification qui peut se produire lors de l'attaque de l'alcool sur le carbone électrophile du groupement carbonyle du participant, plutôt que sur le carbone anomérique, durant l'état de transition cyclique, ainsi que les réactions de transestérification sur les différents groupements acétates de sucre donneur.^{232,233}

3.3 Déprotection des pseudo-disaccharides

Parmi les pseudo-disaccharides synthétisés, certains ont été sélectionnés pour réaliser des déprotections partielles ou totales des groupements protecteurs.

3.3.1 Déprotection de pseudo-disaccharide 4.13a

Parmi les méthodes les plus utilisées pour la débenzylation d'un éther benzylique, on peut citer l'hydrogénolyse catalytique. Le choix du catalyseur dépend de la nature des substituants, et des groupements fonctionnels présents sur la molécule. Le catalyseur le plus fréquent est le palladium, l'utilisation d'acides est aussi possible.²³⁴

La débenzylation des groupements hydroxyles de l'anomère pur **4.13a** a été réalisée, sous atmosphère d'hydrogène, en présence de palladium sur charbon 10 %, dans un mélange acétate d'éthyle/éthanol et à température ambiante.

Après une nuit de réaction, le pseudo-disaccharide totalement déprotégé **4.20** a été obtenu, avec un rendement de 92 % et une pureté supérieure à 95 %, estimé par ³¹P-RMN, directement après traitement (schéma 4.18).

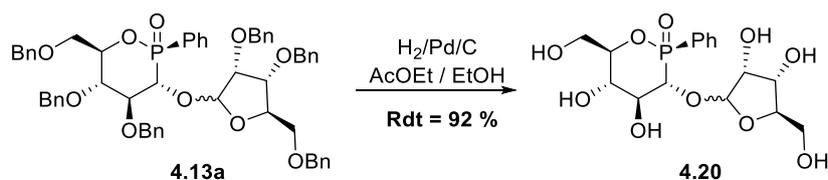


Schéma 4.18 : Déprotection à partir du pseudo-disaccharide **4.13a**.

²³² F.-J. Urban, B.-S. Moore, R. Breitenbach, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 4421-4424.

²³³ N.-L. Uvarova, L.-N. Atophina, G.-B. Elyakov, *Carbohydrate Res.*, **1980**, 83, 33-42.

²³⁴ P.-G.M. Wuts, T.-W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, **2007**.

3.3.2 Déprotection de pseudo-disaccharides 4.9

a. Déprotection des groupements benzyle

La réaction d'hydrogénolyse des positions benzyliques du pseudo-disaccharide **4.9**, en utilisant le palladium sur charbon a permis l'obtention de pseudo-disaccharide **4.21**, avec un rendement de 43 % et le composé **4.22**, avec un rendement de 8 %, après purification sur colonne chromatographique (schéma 4.19).

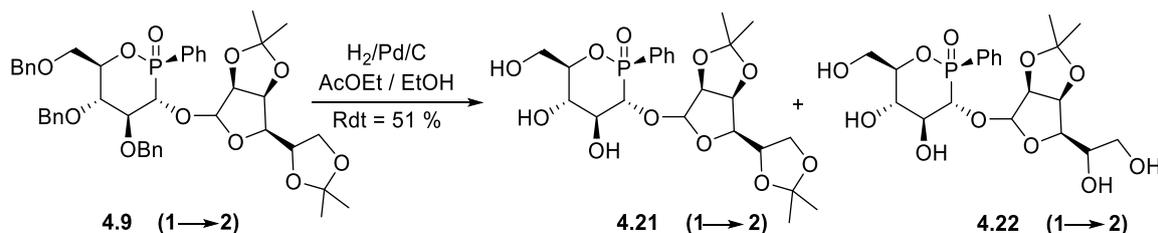


Schéma 4.19 : Hydrogénation catalytique du pseudo-disaccharide **4.9** (1→2).

b. Déprotection des groupements isopropylidènes

Le premier essai de déacétalysation a été réalisé en présence d'amberlyst 15 dans un mélange acétate d'éthyle/méthanol. Après une nuit de réaction à température ambiante, un profil de brut en ³¹P-RMN a été obtenu, à savoir :

- 4 nouveaux signaux respectivement à 37,4 ; 34,8 ; 34,2 et 34,1 ppm, avec des taux de formation respectifs de 3,6/6,6/4/16.
- 1 signal à 34,4 ppm, correspondant au réactif **4.9** (1→2).

Le pseudo-disaccharide **4.10** est le seul produit obtenu pur, avec un rendement de 15 %, à côté du réactif **4.9**, après purification par chromatographie sur gel de silice (schéma 4.20).

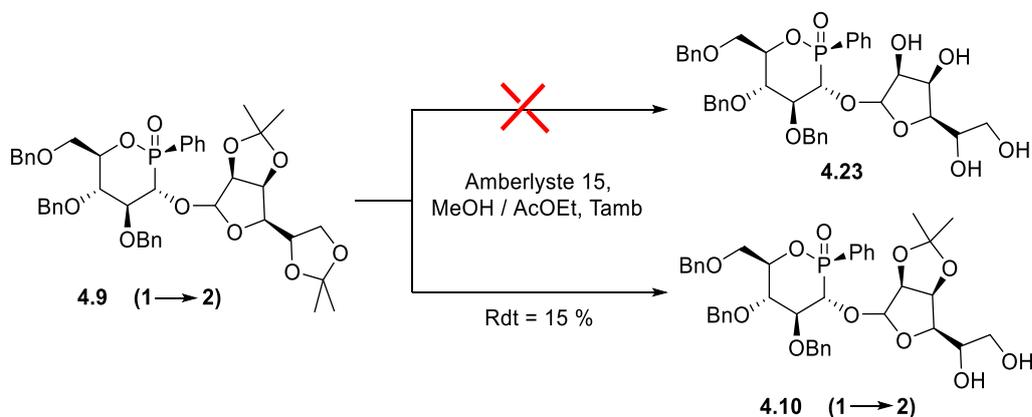


Schéma 4.20 : Hydrolyse des groupements isopropylidène du pseudo-disaccharide **4.9** (1→2).

Un autre essai a été réalisé dans les mêmes conditions, en chauffant à 55°C toute la nuit, puis à 64°C pendant 8 heures et dans ce cas, la liaison glycosidique a été rompue.

3.3.3 Déprotection de pseudo-disaccharide 4.18

Une seule réaction de déacétalysation a été réalisée sur le composé **4.18** β (**1**→**2**). La réaction a été effectuée dans une solution de méthanolate de sodium, pendant une heure à température ambiante et permet d'obtenir le produit **4.24** β (**1**→**2**), avec un bon rendement de 75 % directement après traitement (schéma 4.21).

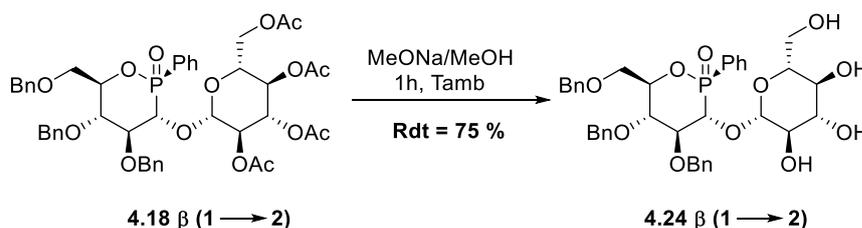


Schéma 4.21 : Déacétalysation à partir du pseudo-disaccharide **4.18** β (**1**→**2**).

4. Caractérisations des pseudo-disaccharides synthétisés

Les pseudo-disaccharides synthétisés ont été caractérisés par résonance magnétique nucléaire (^1H -RMN et ^{13}C -RMN). Les spectres ^1H -RMN sont relativement complexes et cette complexité est due à la superposition de nombreux signaux, les couplages proton-proton, phosphore-proton et aussi à la diastéréotopie des protons portés par le même carbone. Malgré cela, nous avons pu attribuer la plupart des signaux, confirmant ainsi, avec les spectres de masse de chaque produit, les structures formées. Il reste aussi à déterminer la nature de la liaison glycosidique (α ou β). Pour cette raison, la détermination des constantes de couplages $^3J_{\text{H}^1-\text{H}^2}$ est nécessaire.

Pour les pseudo-disaccharides contenant une entité pyranose, on peut facilement distinguer les deux formes α et β , selon la disposition des protons. Par exemple en série glucose (notre cas) la constante de couplage $J_{\text{ax-ax}}$ qui caractérise la forme β est environ de 7,9 Hz, alors qu'une valeur $J_{\text{ax-eq}} = 3,7$ Hz est caractéristique de la forme α .²³⁵ Nous nous sommes donc basés sur les constantes de couplage $^3J_{\text{H}^1-\text{H}^2}$, présentées dans le tableau 4.1, pour déterminer la configuration du carbone anomérique des pseudo-disaccharides obtenus. Les constantes de

²³⁵ J.-E. Gurst, *J. Chem. Educ.*, **1991**, 68, 1003.

couplage $^2J_{H1-P}$ et $^3J_{H1-H2}$ sont aussi présentées, juste pour différencier entre les pseudo-disaccharides possédant l'entité phostine à configuration glucose-like et mannose-like.

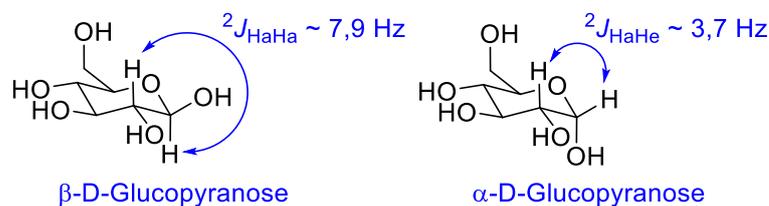


Tableau 4.1 : Caractéristique RMN des pseudo-disaccharides

Composé	Structure	δ^{31-P} RMN	$^3J_{H1'-H2'}$	$^2J_{H1-P}$	$^3J_{H1-H2}$
4.16a α (1→2)		32,20	3,5	-	-
4.16b β (1→2)		33,78	7,7	-	-
4.17a α (1→2)		36,43	3,6	9,1	2,0
4.18 β (1→2)		33,13	7,8	4,8	10,4
4.24 β (1→2)		35,04	7,7	4,1	10,2

Le pseudo-disaccharide **4.18** a pu être cristallisé après plusieurs essais de cristallisation, la structure RX (figure 4.8) confirme que la nature de la liaison glycosidique établie entre le phoshinosucre **3a** et le glucose-*O*-acétylé **4.8**, est de type β. De plus, les deux entités saccharidiques adoptent une conformation chaise.

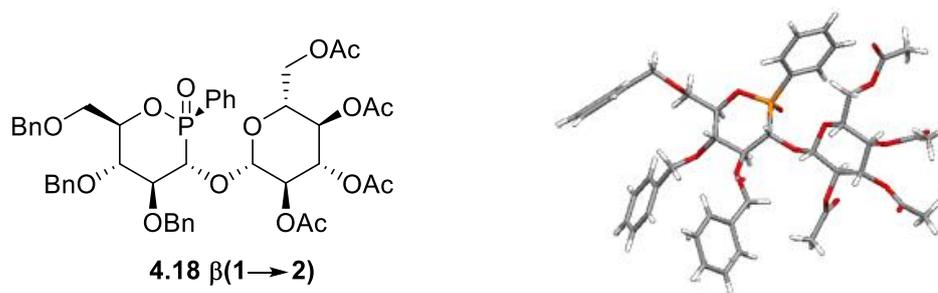


Figure 4.8 : Structure cristallographique de pseudo-disaccharide **4.18** $\beta(1\rightarrow 2)$.

Concernant les pseudo-disaccharides, contenant un glucide à 5 chaînons, il existe un faible nombre d'études qui traitent la relation entre les valeurs $^3J_{H-H}$ et leur disposition dans l'espace. Selon les calculs DFT les valeurs calculées des constantes de couplage proton-proton indiquent que, les petites valeurs $^3J_{H-H}$ sont seulement possibles en relation trans. Les valeurs de constante de couplage varient entre 0 et 2 Hz quand les deux carbones porteurs de ces protons, sont liés à un ou deux atomes d'oxygène.^{236,237} Ces informations restent insuffisantes pour déterminer la configuration du carbone anomérique. Pour cela, des analyses NOESY ont été tentées, mais n'ont pas donné de résultats concluants.

5. Conclusion

Les phostines sont des molécules fortement hydrophobes, alors qu'un caractère amphiphile est fortement demandé pour assurer une biodisponibilité élevée d'une substance bioactive. Cette dernière doit être suffisamment hydrosoluble pour être dissoute, en même temps, elle doit être suffisamment liposoluble pour franchir les barrières biologiques lipophiles. La stratégie de glycoconjugaison des phostines (**3a** et **3b**) a été donc programmée, dans l'optique de répondre à un compromis entre solubilité et interactions avec les membranes.

Pour cela, des réactions de couplage ont été réalisées entre les phostines et quatre sucres donneurs (**4.2**, **4.4**, **4.6**, **4.8**), en suivant la méthode au trichloroacétimide. L'utilisation de trifluorure de bore comme catalyseur pour les premiers essais, effectués avec les sucres donneurs furanosés **4.2** et **4.4**, s'est révélé moins efficace aux termes de réactivité et/ou de sélectivité. Le changement de promoteur par un complexe de palladium, exactement le $\text{Pd}(\text{PhCN})_2(\text{OTf})_2$, était un bon choix. Les différents produits de couplage ont été préparés avec

²³⁶ M. Gomes Constantino, G.V.J. da Silva, *Tetrahedron.*, **1998**, 54, 11363-11374.

²³⁷ V. Constantino, E. Fattorusso, C. Imperatone, A. Mangoni, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 6158-6165.

succès, que ce soit avec les sucres à 5 ou à 6 chaînons. Cependant, une différence de réactivité a été notée entre la phostine de configuration glucose *like* (**3a**) et celle de configuration mannose *like* (**3b**).

Par la suite, la libération des fonctions hydroxyles a été réalisée, à partir de quelques pseudo-disaccharides synthétisés, par des réactions de déprotection totale et partielle. Cette stratégie, qui consiste à réaliser une déprotection partielle, puis une déprotection totale, a pour but de préparer toute une série de pseudo-disaccharides, avec une grande variété structurale, pour permettre par la suite de réaliser une étude structure-activité de ces composés complète.

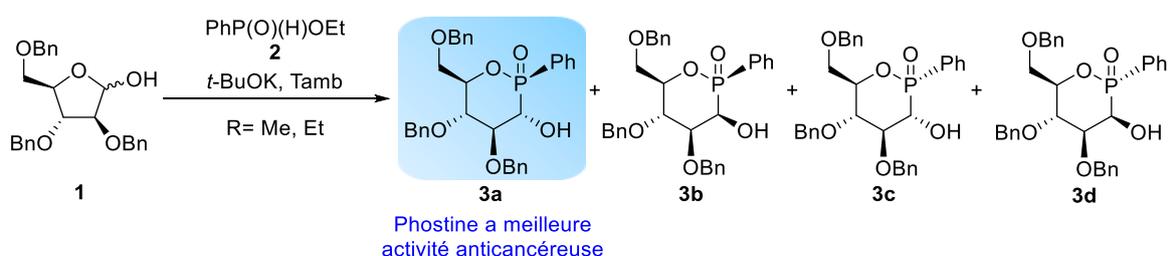
Conclusion générale

Conclusion générale

Les phosphinosucres, ou « phostines », constituent une nouvelle famille de composés hétérocycliques phosphorés polyhydroxylés qui possèdent une fonction phosphinate à la place de la fonction hémiacétal des sucres. Ils ont été élaborés par notre laboratoire dans l'optique de préparer des mimes de sucres qui pourraient intervenir sur les mécanismes de glycosylation. Cette dernière est l'une des modifications post-traductionnelles les plus importantes que peuvent subir les protéines, et les lipides. L'activité antiproliférative des phostines s'est révélée très prometteuse sur différents types de cellules cancéreuses tels que les glioblastomes de rats et humains.

Le sujet de cette thèse s'inscrit dans le cadre de nos travaux de diversification moléculaire afin d'optimiser l'activité biologique des phostines, et concerne celles issues de 2,3,5-tri-*O*-benzyl-*D*-arabinofuranose.

La synthèse de ces phostines a été réalisée par la condensation du sucre *D*-arabinofuranose *O*-benzylé et l'hydrogénophénylphosphinate d'éthyle, en milieu basique. Au cours de cette réaction, quatre diastéréoisomères (**3a**, **3b**, **3c**, **3d**) sont formés avec une diastéréosélectivité modeste. L'activité antiproliférative des phosphinosucres testés **3a** et **3b** s'est avérée être stéréo-dépendante. Le phosphinosucre **3a** de configuration *glucose-like*, a été plus actif que son diastéréomère **3b**, de configuration *mannose-like*.



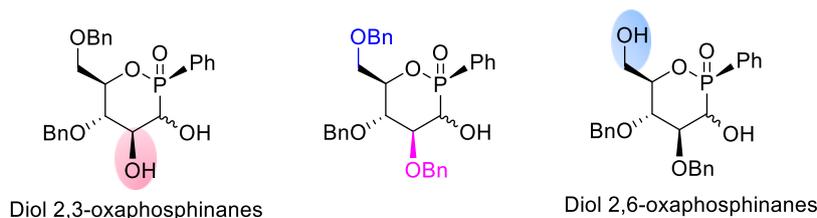
De ce fait, nous avons commencé nos travaux par des essais de synthèse diastéréosélective, pour accéder, préférentiellement, au phosphinosucre le plus actif.

Pour atteindre cet objectif, nous avons réalisé les réactions de condensation en présence de catalyseurs chiraux. Aucune réaction n'a été observée avec les catalyseurs testés. Les mêmes résultats ont été obtenus avec des catalyseurs de type acides de Lewis non chiraux. Comme seconde approche, l'effet du contre-ion de la base utilisée a été étudié. Une très légère amélioration a été notée en utilisant le méthylate de césium, au profit du dérivé de type glucose. L'ensemble des essais effectués n'ont pas apporté une amélioration significative dans la diastéréosélectivité de la réaction. A cet égard, il n'est pas exclu de pouvoir obtenir

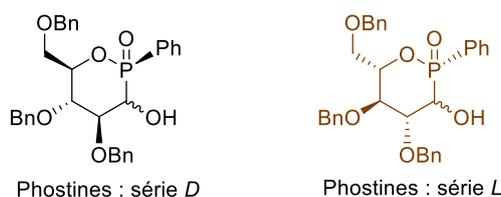
majoritairement le phosphinosucre le plus actif, dans des études prochaines, en testant d'autres catalyseurs ou d'autres approches.

Par la suite, différentes modifications structurales ont été effectuées :

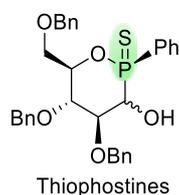
Nous avons synthétisé les dérivés de 2,3- et 2,6-dihydroxyoxaphosphinanes afin d'avoir une idée plus précise sur les métabolites formés lors de l'incubation des phostines avec les cytochromes P450, par des réactions de débenzylation régiosélective.



Les analogues des phosphinosucres **3a** et **3b** de la série *L* ont été synthétisés, en utilisant la séquence réactionnelle classique, pour la synthèse des phostines, à partir du sucre précurseur, *L*-arabinofuranose-*O*-benzylé.

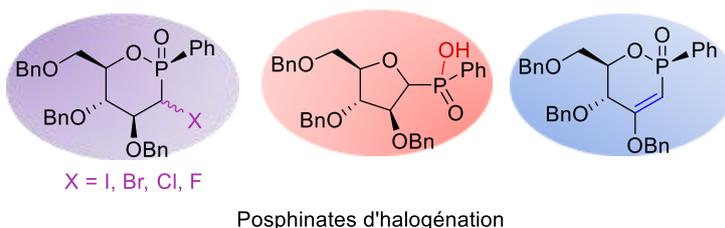


Il semblait aussi utile, de remplacer la double liaison exocyclique phosphore-carbone par une double liaison phosphore-soufre, donnant ainsi de nouvelles thiophostines. Ces dernières ont pu être obtenues en une seule étape, par réaction de thionation des phostines en présence d'une fonction alcool libre, avec le réactif de Lawesson.

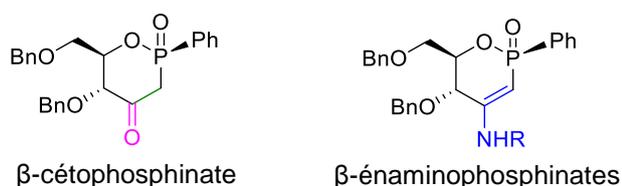


Dans le but de pouvoir faire de l'imagerie, *in vivo*, pour une meilleure compréhension des mécanismes d'action et de la biodistribution de cette famille de composés, l'obtention de phostines marquées est nécessaire. La synthèse des oxaphosphinanes halogénés en α de l'atome de phosphore a alors été programmée. Les phostines halogénées : iodées, bromées et chlorées ont été synthétisés en deux étapes par des réactions de substitutions nucléophiles, à partir des

dérivés triflates. La réaction d'échange par les anions fluorures dépend fortement de la stéréochimie du dérivé triflate utilisé. Un réarrangement inattendu a été observé avec le triflate de configuration *glucose-like*, donnant un acide furanosylphosphinique, alors qu'une réaction d'élimination a eu lieu avec le triflate de configuration *mannose-like*, permettant dans ce cas la formation d'une phosphine α,β -insaturée. Finalement, l'analogue fluoré de l'oxaphosphinane **3a** a pu être synthétisé par réaction de fluoration directe, en utilisant le DAST.



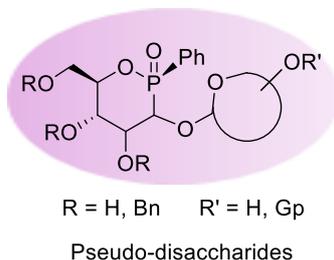
La grande réactivité chimique caractéristique de la fonction éther d'énol présente dans le phosphinosucre α,β -insaturé nous a incité à porter un intérêt particulier à ce composé, et nous a offert l'opportunité d'introduire des modulations, pour la première fois, sur le carbone en β de l'atome de phosphore. Ainsi, à partir de la phosphine α,β -insaturée, nous avons pu accéder au β -cétophosphinate, *via* une réaction d'hydrolyse. Nous avons également effectué des réactions d'addition-élimination avec des amines primaires, afin de synthétiser les dérivés β -aminophosphinates. Dans ce cas, aucune réaction n'a été observée. Cependant, nous avons pu obtenir des β -énaminophosphinates à partir du β -cétophosphinate.



Pour finir et afin d'améliorer la biodisponibilité de nos phosphines, des pseudo-disaccharides ont été construits par l'ajout d'un motif sucre supplémentaire, à noyau furanique ou pyranique, aux phosphinosucres, par des réactions de glycosylation. Le catalyseur de palladium, $\text{Pd}(\text{PhCN})_2(\text{OTf})_2$ s'est révélé être efficace comparativement au trifluorure de bore et a permis l'obtention de pseudo-disaccharides avec de bons rendements, notamment avec la phosphine de configuration *glucose like*. Par la suite, les fonctions hydroxyles ont été libérées en faisant des réactions de déprotection totale et/ou partielle.

Conclusion générale

La synthèse de ces premières nouvelles structures pseudo-disaccharidiques a permis également d'élargir la famille des phosphinosucres, pour une étude relation structure-activité.



L'activité anticancéreuse des phostines testées a été étudiée *in vitro*, une très bonne activité a été observée avec la plupart de ces phostines, à des concentrations nanomolaires, confirmant l'importance biologique de cette nouvelle classe de composés et ouvrant des nouvelles perspectives pour l'évolution de ce sujet. Les phostines représentent donc un des premiers exemples permettant de valider une preuve de concept, à savoir, assimiler le motif phosphinolactone à un motif lactol. Ces résultats prometteurs obtenus par l'équipe sont valorisés par la société Phost'in.

Chapitre 5

Partie expérimentale

Generalities

Unless stated otherwise, all air and/or water sensitive reactions were carried out under nitrogen atmosphere with dry, freshly distilled solvents and reagents when possible. The corresponding glassware was carefully dried under vacuum with a flameless heat gun.

Chromatography:

Thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated plates of silica gel 60 F254 Merck. Visualisation was performed with UV light or using different revealing followed by heating.

Flash Chromatography was performed manually with silica gel 60 A° 35-70 µm SDS or using a CombiFlash Companion/TS with prepacked column (6 to 800 g scale) with 15-70 µm.

Analytic HPLC analyses were performed with Shimadzu Prominence instrument.

NMR spectra:

¹H NMR spectra were recorded on a BRUKER Ultra shield 400 plus (400.13 MHz) instrument. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) referenced to residual chloroform-*d*1 (7.27 ppm), DMSO-*d*6 (2.50 ppm), acetone-*d*6 (2.05 ppm), D₂O (4.79 ppm) or methanol-*d*4 (3.31 ppm).

¹³C NMR spectra were recorded at the same instrument at 100.61 MHz. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm), reported from the central of chloroform-*d*1 (77.16 ppm), DMSO-*d*6 (39.52 ppm), acetone-*d*6 (29.84 ppm) or methanol-*d*4 (49.00 ppm).

³¹P NMR spectra were recorded at the same instrument at 161.97 MHz. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm), reported from H₃PO₄ 85 %.

¹⁹F NMR spectra were recorded at the same instrument at 376.50 MHz, or on a BRUKER Ultra shield 250 (235.35 MHz) instrument. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm), reported from CFC_l₃.

For all NMR spectra, coupling constant are noted ⁿJ_{xx} and expressed in Hertz (Hz). The abbreviations used to describe the multiplicity of the signals are: s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), bs (broad signal).

The assignment were obtained using one dimension NMR techniques (^1H , ^{13}C APT, ^{31}P CPD, ^{31}P , ^{19}F CPD) or two dimension (^1H - ^1H : COSY, ^1H - ^{13}C : HMQC and HMBC). The assignment was made according to the numbering indicated in each figure.

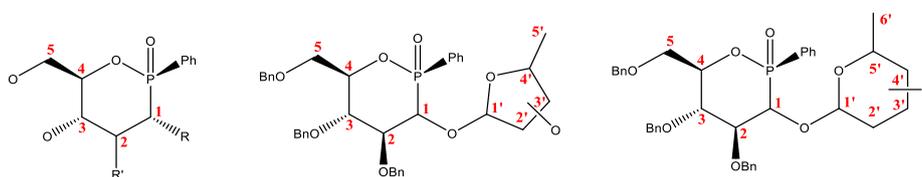
Masse Spectra (MS): For low and high resolution spectra, the spectrometers used were electrospray ionization (ESI) WATERS Micromass Q-ToF spectrometer with as internal reference H_3PO_4 (0.1 % in $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, 1/1).

Melting points: were recorded with a Büch Melting Point B-540 apparatus, using capillary tubes.

Optical rotation: The optical rotations were measured with ADP440+ Polarimeter Bellingham and Stanley, in 1mL cells, at room temperature.

The classic numbering for phostines is that used for natural sugars (the phosphorus atom in anomeric position takes the number 1). Nevertheless, in order to facilitate descriptions, only carbon atoms were numbered for NMR description (So, carbon atom in α position of phosphorus was noted 1).

Therefore, we will use the following numbers to describe NMR spectra of obtained phostines and pseudo-disaccharides.

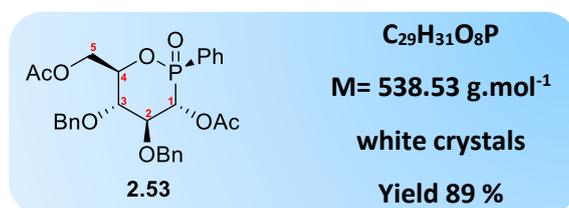


NMR numberings of phostines and pseudo-disaccharides

Partie expérimentale du chapitre 2

• **(2*S*_p,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-acetoxymethyl-3-acetoxy-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 2.53.**

Under N₂, to a stirred solution of phostine **3a** (1g, 1.84 mmol, 1 eq) in 6 mL Ac₂O/AcOH (2/1), was added a solution of freshly fused ZnCl₂ (2.5 g, 18.4 mmol, 10 eq) in 6 mL Ac₂O/AcOH (2/1). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h. Water was added, and the mixture was extracted with dichloromethane three times, washed with saturated sodium carbonate, then water, dried with MgSO₄, and then concentrated under vacuum. The pure product **2.53** was obtained as fine crystals after washing with a mixture of pentane/acetone (7/3) in 89 % yield.



³¹P RMN (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 32.23 (s).

¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.92 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 3.92 (dd, ³J_{HH} = 9.1 Hz, ³J_{HP} = 10.2 Hz, 1H, ³CH), 4.37 (ddd, ⁴J_{HP} = 1.7 Hz, ³J_{HH} = 4.0 Hz, ²J_{HH} = 12.3 Hz, 1H, ⁵CH), 4.40 (ddd, ³J_{HP} = 3.2 Hz, ³J_{HH} = 9.1 Hz, ³J_{HH} = 10.5 Hz, 1H, ²CH), 4.45 (ddd, ⁴J_{HP} = 0.5 Hz, ³J_{HH} = 2.3 Hz, ²J_{HH} = 12.3 Hz, 1H, ⁵CH), 4.65 (d, ²J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, PhCH₂), 4.69 (m, ³J_{HH} = 2.3 Hz, ³J_{HH} = 4.0 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, 1H, ⁴CH), 4.78 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, PhCH₂), 4.92 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, PhCH₂), 4.94 (d, ²J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, PhCH₂), 5.54 (dd, ²J_{HP} = 1.1 Hz, ³J_{HH} = 10.5 Hz, 1H, ¹CH), 7.26-7.39 (m, 10H, CH_{ar}), 7.49-7.54 (m, 2H, CH_{ar}), 7.61-7.65 (m, 1H, CH_{ar}), 7.80-7.85 (m, 2H, CH_{ar}).

¹³C RMN (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 20.45 (s, 1C, CH₃), 20.80 (s, 1C, CH₃), 62.83 (d, ³J_{CP} = 9.5 Hz, 1C, ⁵CH₂), 70.39 (d, ¹J_{CP} = 101.8 Hz, 1C, ¹CH), 73.42 (d, ²J_{CP} = 5.2 Hz, 1C, ⁴CH), 75.64 (s, 1C, PhCH₂), 76.30 (s, 1C, PhCH₂), 78.00 (s, 1C, ³CH), 81.82 (d, ²J_{CP} = 5.0 Hz, 1C, ²CH), 126.35 (d, ¹J_{CP} = 140.2 Hz, 1C, C_qar), 127.59, 127.95, 128.16, 128.27, 128.56, 128.63, 128.85 (d, ³J_{CP} = 13.8 Hz, 1C, CH_m), 131.76 (d, ²J_{CP} = 10.7 Hz, 1C, CH_o), 133.83 (d, ⁴J_{CP} = 2.9 Hz, 1C, CH_p), 137.03 (s, 1C, C_qBn), 137.70 (s, 1C, C_qBn), 169.57 (d, ³J_{CP} = 3.8 Hz, 1C, C_q(OAc)), 170.38 (s, 1C, C_q(OAc)).

MS (ES+) $m/z = 539.18$ (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES+): Calculated mass for C₂₉H₃₂O₈P [M+H]⁺: 539.1835 g.mol⁻¹, experimental mass: 539.1841 g.mol⁻¹.

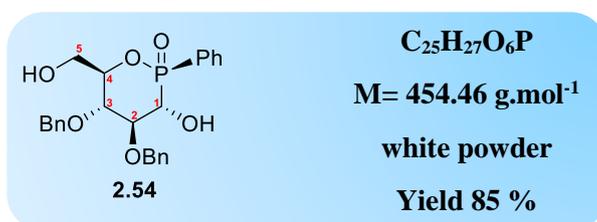
• (2*S*_p,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-hydroxymethyl-3-hydroxy-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane **2.54**.

Protocol 1

Under N₂, to a stirred solution of diester **2.53** (0.54 g, 1 mmol, 1 eq) in MeOH (22 mL), was added potassium *ter*-butoxide (22.5 mg, 0.2 mmol, 0.2 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. HCl (1 M) was added to neutralize the base. The pure product **2.54** was obtained, after filtration and washing with cooled DCM, in 85 % yield.

Protocol 2

Under N₂, to a stirred solution of diester **2.53** (0.1 g, 0.185 mmol, 1 eq) in MeOH (2 mL), was added a solution of sodium (0.043 g, 1.85 mmol, 10 eq) in MeOH (2 mL) at 0°C. The desired product was precipitated in the reaction mixture after 10 min. At this temperature, HCl (1 M) was added to neutralize the base. The pure product **2.54** was obtained, after filtration and washing with cooled DCM, in 57 % yield.



³¹P RMN (161.97 MHz, DMSO) δ (ppm): 35.62 (s).

¹H RMN (400.13 MHz, DMSO) δ (ppm): 3.70-3.78 (m, 2H, ⁵CH₂), 3.80 (dd, ³J_{HH} = 9.1 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, 1H, ³CH), 3.97 (ddd, ³J_{HP} = 2.6 Hz, ³J_{HH} = 9.1 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, 1H, ²CH), 4.07 (d, ³J_{HH} = 10.2 Hz, 1H, ¹CH), 4.14-4.19 (m, 1H, ⁴CH), 4.67 (d, ²J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, PhCH₂), 4.78 (d, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, PhCH₂), 4.80 (d, ²J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, PhCH₂), 4.93 (d, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, PhCH₂), 5.06 (bs, 1H, OH), 5.91 (bs, 1H, OH), 7.24-7.36 (m, 10H, CH_{ar}), 7.56-7.60 (m, 2H, CH_{ar}), 7.66-7.70 (m, 1H, CH_{ar}), 7.85-7.90 (m, 2H, CH_{ar}).

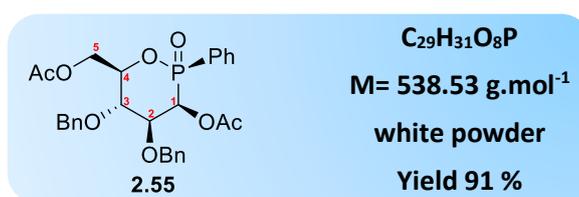
^{13}C RMN (100.61 MHz, DMSO) δ (ppm): 60.54 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9.2$ Hz, 1C, $^5\text{CH}_2$), 70.40 (d, $^1J_{\text{CP}} = 102.6$ Hz, 1C, ^1CH), 74.45 (s, 1C, PhCH_2), 74.87 (s, 1C, PhCH_2), 75.92 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5.0$ Hz, 1C, ^4CH), 77.51 (s, 1C, ^3CH), 83.47 (d, $^2J_{\text{CP}} = 8.1$ Hz, 1C, ^2CH), 127.33, 127.59, 127.69, 128.05, 128.24, 128.43 (d, $^1J_{\text{CP}} = 130.1$ Hz, 1C, C_{qar}), 128.54 (d, $^3J_{\text{CP}} = 12.7$ Hz, 1C, CH_m), 131.79 (d, $^2J_{\text{CP}} = 10.1$ Hz, 1C, CH_o), 132.98 (d, $^4J_{\text{CP}} = 2.1$ Hz, 1C, CH_p), 138.12 (s, 1C, C_{qBn}), 138.72 (s, 1C, C_{qBn}).

MS (ES+) $m/z = 455.16$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

HRMS (Q-TOF MS ES+): Calculated mass for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 455.1632 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, experimental mass: 455.1624 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

• (2*S*_p,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-acetoxymethyl-3-acetoxy-2-phenyl-2-oxo-2 λ^5 -[1,2]oxaphosphinane **2.55**.

Under N_2 , to a stirred solution of phostine **3b** (0.5 g, 0.92 mmol, 1 eq) in 3 mL $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$ (2/1), was added a solution of freshly fused ZnCl_2 (1.25 g, 9.2 mmol, 10 eq) in 3 mL $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$ (2/1). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. Water was added, and the mixture was extracted with dichloromethane three times, washed with saturated sodium carbonate, then water, dried with MgSO_4 , and then concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel eluted with *n*-heptane/ethyl acetate (60/40 to 00/100) affording pure **2.55** in 91 % yield.



^{31}P RMN (161.97 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 33.92 (s).

^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.90 (s, 3H, CH_3), 2.11 (s, 3H, CH_3), 3.98 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, 1H, ^3CH), 4.46 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 2.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, 1H, ^2CH), 4.50 (dd, $^4J_{\text{HP}} = 1.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ Hz, 1H, ^5CH), 4.50 (dd, $^4J_{\text{HP}} = 1.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$ Hz, 1H, ^5CH), 4.57 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10.9$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.62 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.70 (ddt, $^3J_{\text{HP}} = 3.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, 1H, ^4CH), 4.76 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10.9$ Hz, 1H,

PhCH₂), 4.98 (d, $^2J_{HH} = 10.8$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 5.94 (dd, $^3J_{HH} = 2.9$ Hz, $^2J_{HP} = 4.9$ Hz, 1H, **¹CH**), 7.28-7.40 (m, 10H, **CH_{ar}**), 7.49-7.54 (m, 2H, **CH_{ar}**), 7.62-7.67 (m, 1H, **CH_{ar}**), 7.83-7.88 (m, 2H, **CH_{ar}**).

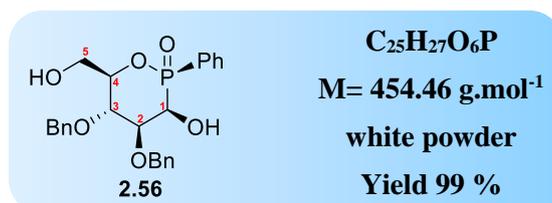
¹³C RMN(100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 20.46 (s, 1C, **CH₃**), 20.79 (s, 1C, **CH₃**), 63.45 (d, $^3J_{CP} = 9.2$ Hz, 1C, **⁵CH₂**), 66.10 (d, $^1J_{CP} = 99.9$ Hz, 1C, **¹CH**), 71.87 (s, 1C, **PhCH₂**), 74.08 (d, $^3J_{CP} = 2.2$ Hz, 1C, **³CH**), 74.18 (d, $^2J_{CP} = 5.3$ Hz, 1C, **⁴CH**), 75.63 (s, 1C, **PhCH₂**), 79.46 (d, $^2J_{CP} = 4.3$ Hz, 1C, **²CH**), 125.49 (d, $^1J_{CP} = 142.6$ Hz, 1C, **C_{qar}**), 128.06, 128.32, 128.51, 128.51 (d, $^3J_{CP} = 13.6$ Hz, 1C, **CH_m**), 132.53 (d, $^2J_{CP} = 10.1$ Hz, 1C, **CH_o**), 133.73 (d, $^4J_{CP} = 2.9$ Hz, 1C, **CH_p**), 137.07 (s, 1C, **C_{qBn}**), 137.49 (s, 1C, **C_{qBn}**), 168.85 (d, $^3J_{CP} = 4.1$ Hz, 1C, **C_{q(OAc)}**), 170.52 (s, 1C, **C_{q(OAc)}**).

MS (ES⁺) $m/z = 539.18$ (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₂₉H₃₂O₈P [M+H]⁺: 539.1835 g.mol⁻¹, experimental mass: 539.1840 g.mol⁻¹.

• **(2*S*_p,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-hydroxymethyl-3-hydroxy-2-phenyl-2-oxo-2 λ^5 -[1,2]oxaphosphinane 2.56.**

Under N₂, to a stirred solution of diester **2.55** (0.1g, 0.185 mmol, 1 eq) in MeOH (2 mL), was added a solution of sodium (0.043 g, 1.85 mmol, 10 eq) in MeOH (2 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 10 min. At this temperature, HCl (1 M) was added to neutralize the base, and the methanol was evaporated. Water was added, the aqueous phase was extracted with chloroform, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to give pure **2.56** in 99 % yield.



³¹P RMN (161.97 MHz, DMSO) δ (ppm): 38.59 (s).

¹H RMN (400.13 MHz, DMSO) δ (ppm): 3.71-3.80 (m, 2H, ⁵CH₂), 4.02-4.15 (m, 3H, ²CH, ³CH, ⁴CH), 4.43 (ddd, ³J_{HH} = 2.1 Hz, ²J_{HP} = 4.8 Hz, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 1H, ¹CH), 4.59 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, PhCH₂), 4.65 (d, ²J_{HH} = 10.9 Hz, 1H, PhCH₂), 4.75 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, PhCH₂), 4.86 (d, ²J_{HH} = 10.9 Hz, 1H, PhCH₂), 5.03 (dd, ³J_{HH} = 5.4 Hz, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 1H, OH), 5.71 (dd, ³J_{HH} = 5.8 Hz, ³J_{HP} = 14.4 Hz, 1H, OH), 7.26-7.40 (m, 10H, CH_{ar}), 7.53-7.57 (m, 2H, CH_{ar}), 7.64-7.68 (m, 1H, CH_{ar}), 7.86-7.91 (m, 2H, CH_{ar}).

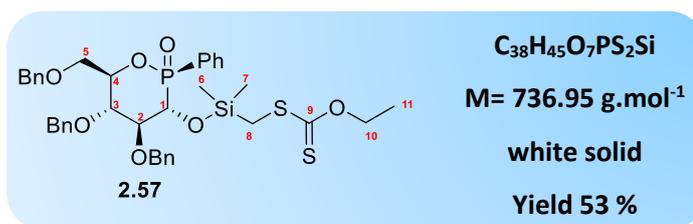
¹³C RMN(100.61 MHz, DMSO) δ (ppm): 60.97 (d, ³J_{CP} = 9.0 Hz, 1C, ⁵CH₂), 65.06 (d, ¹J_{CP} = 103.9 Hz, 1C, ¹CH), 70.03 (s, 1C, PhCH₂), 73.77 (d, ³J_{CP} = 2.1 Hz, 1C, ³CH), 74.46 (s, 1C, PhCH₂), 76.79 (d, ²J_{CP} = 5.4 Hz, 1C, ⁴CH), 80.54 (d, ²J_{CP} = 6.1 Hz, 1C, ²CH), 127.41, 127.51, 127.67, 127.74, 127.81 (d, ¹J_{CP} = 134.7 Hz, 1C, C_{qar}), 127.94, 128.07, 128.13, 128.19, 132.69, 132.78, 138.27 (s, 1C, C_{qBn}), 138.36 (s, 1C, C_{qBn}).

MS (ES+) m/z = 455.16 (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES+): Calculated mass for C₂₅H₂₈O₆P [M+H]⁺: 455.1624 g.mol⁻¹, experimental mass: 455.1620 g.mol⁻¹.

**• (2*Sp*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-
(dimethylsilylmethyl-*O*-ethylcarbonodithionyl)-2-phenyl-2-oxo-2 λ ⁵-[1,2]-
oxaphosphinane 2.57.**

Under N₂, to a stirred solution of phostine **3a** (0.6 g, 1.1 mmol, 1 eq) in dry dichloromethane (8.5 mL), protected from light and cooled to 0°C, were added triethylamine (0.3 mL, 2.2 mmol, 2 eq) and (bromomethyl)chlorodimethylsilane (0.226 mL, 1.65 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was stirred for 1 h at 0°C and concentrated to dryness under azote flow. The reaction was then diluted with acetone (22 mL) and potassium ethyl xanthate (0.353 g, 2.2 mmol, 2 eq) was added. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. Water and DCM were added to the residual mixture and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel using a mixture of *n*-heptane/ethyl acetate (70/30) as eluent, affording pure **2.57** in 53 % yield.



³¹P RMN (161.97 MHz, Acetone) δ (ppm): 32.85 (s).

¹H RMN (400.13 MHz, Acetone) δ (ppm): 0.00 (s, 3H, **⁶CH₃**), 0.02 (s, 3H, **⁷CH₃**), 1.49 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, **¹¹CH₃**), 2.28 (s, 2H, **⁸CH₂**), 3.95 (d, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, **⁵CH**), 4.11-4.15 (m, 1H, **^{5'}CH**), 4.20-4.27 (m, 2H, **³CH**, **²CH**), 4.53-4.55 (m, 1H, **¹CH**), 4.57-4.65 (m, 1H, **⁴CH**), 4.72 (q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, **¹⁰CH₂**), 4.73 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.79 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.86 (d, ²J_{HH} = 10.6 Hz, 1H, **PhCH₂**), 5.02 (d, ²J_{HH} = 10.6 Hz, 1H, **PhCH₂**), 5.06 (d, ²J_{HH} = 11.8 Hz, 1H, **PhCH₂**), 5.14 (d, ²J_{HH} = 11.8 Hz, 1H, **PhCH₂**), 7.31-7.55 (m, 15H, **CH_{ar}**), 7.73-7.77 (m, 2H, **CH_{ar}**), 7.83-7.87 (m, 1H, **CH_{ar}**), 8.10-8.15 (m, 2H, **CH_{ar}**).

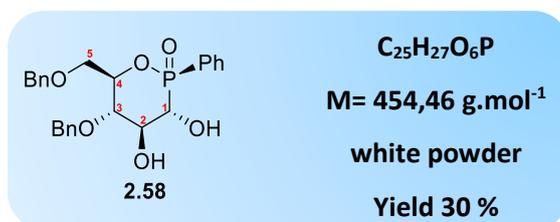
¹³C RMN (100.61 MHz, Acetone) δ (ppm): 0.00 (s, 1C, **⁶CH₃**), 0.05 (s, 1C, **⁷CH₃**), 15.55 (s, 1C, **¹¹CH₃**), 23.76 (s, 1C, **⁸CH₂**), 71.32 (d, ³J_{CP} = 9.2 Hz, 1C, **⁵CH₂**), 72.56 (s, 1C, **¹⁰CH₂**), 75.05 (d, ¹J_{CP} = 105.5 Hz, 1C, **¹CH**), 75.35 (s, 1C, **PhCH₂**), 77.31 (d, ²J_{CP} = 4.9 Hz, 1C, **⁴CH**), 77.49 (s, 1C, **PhCH₂**), 78.06 (s, 1C, **PhCH₂**), 80.83 (s, 1C, **³CH**), 86.02 (d, ²J_{CP} = 6.5 Hz, 1C, **²CH**), 129.33, 129.62, 129.90, 129.98, 130.08, 130.20, 130.58, 130.61, 130.61 (d, ¹J_{CP} = 132.7 Hz, 1C, **C_{qar}**), 130.68, 131.16 (d, ³J_{CP} = 13.0 Hz, 1C, **CH_m**), 134.91 (d, ²J_{CP} = 10.0 Hz, 1C, **CH_o**), 135.86 (d, ⁴J_{CP} = 2.7 Hz, 1C, **CH_p**), 140.60 (s, 1C, **C_{qBn}**), 140.84 (s, 1C, **C_{qBn}**), 141.17 (s, 1C, **C_{qBn}**), 207.71 (s, 1C, **⁹C_q**).

MS (ES+) m/z = 737.22 (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES+): Calculated mass for **C₃₈H₄₆O₇PS₂Si** [M+H]⁺: 737.2192 g.mol⁻¹, experimental mass: 737.2186 g.mol⁻¹.

• **(2*S*_p,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3,4-dihydroxy-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 2.58.**

Under N₂, to a stirred solution of silyl xanthate **2.57** (0.22 g, 0.3 mmol, 1 eq) in dry 1-2, dichloroethane (5 mL), was added dilauroyl peroxide (0.24 g, 0.6 mmol, 2 eq). The reaction mixture was refluxed for 2 h before cooling to room temperature. A mixture of H₂O/AcOH (1/1; 0.5mL) was added. The resulting mixture was vigorously stirred for additional 1.5 h, and a 1 M solution of TBAF in THF (0.6 mL, 0.6 mmol, 2 eq) was then added. The reaction was stirred for 1.5 h before diluting with DCM. The organic layer was washed with water. The aqueous layer was extracted three times with DCM and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and the solvent was evaporated to give a solid that was washed with a mixture of *n*-heptane/ethyl acetate (8/2) and then with *n*-heptane/acetone (1/1) to give the pure product **2.58** in 30 % yield.



³¹P RMN (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 36.18 (s).

¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.74 (dd, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, ⁵CH), 3.89 (dd, ²J_{HP} = 1.0 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, 1H, ¹CH), 3.89 (dd, ³J_{HH} = 9.4 Hz, ³J_{HH} = 10.1 Hz, 1H, ³CH), 3.93 (dt, ³J_{HH} = 2.8 Hz, ⁴J_{HP} = 2.8 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, ^{5'}CH), 4.33 (ddd, ³J_{HP} = 2.5 Hz, ³J_{HH} = 9.4 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, 1H, ²CH), 4.48-4.53 (m, 1H, ⁴CH), 4.54 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.63 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.70 (d, ²J_{HH} = 11.0 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.95 (d, ²J_{HH} = 11.0 Hz, 1H, **PhCH₂**), 7.28-7.35 (m, 10H, **CH_{ar}**), 7.46-7.51 (m, 2H, **CH_{ar}**), 7.59-7.63 (m, 1H, **CH_{ar}**), 7.83-7.88 (m, 2H, **CH_{ar}**).

¹³C RMN (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 68.56 (d, ³J_{CP} = 8.9 Hz, 1C, ⁵CH₂), 71.66 (d, ¹J_{CP} = 100.4 Hz, 1C, ¹CH), 73.42 (s, 1C, **PhCH₂**), 75.31 (s, 1C, **PhCH₂**), 75.36 (s, 1C, ⁴CH), 76.03 (d, ²J_{CP} = 6.2 Hz, 1C, ²CH), 77.41 (s, 1C, ³CH), 127.70, 127.79, 127.90, 127.96 (1 transition, 1C, **C_{qar}**), 128.07, 128.44, 128.48, 128.73 (d, ³J_{CP} = 13.4 Hz, 1C, **CH_m**), 131.92 (d, ²J_{CP} = 10.4 Hz, 1C, **CH_o**), 133.36 (d, ⁴J_{CP} = 2.4 Hz, 1C, **CH_p**), 137.87 (s, 1C, **C_{qBn}**), 138.01 (s, 1C, **C_{qBn}**).

MS (ES⁺) *m/z* = 455.16 (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₂₅H₂₆O₅P [M+H]⁺ : 455.1629 g.mol⁻¹, experimental mass : 455.1624 g.mol⁻¹.

• **(2*Sp*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-bromomethyldimethylsilyl-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane 2.59a.**

Under N₂, to a stirred solution of phostine **3b** (0.3 g, 0.55 mmol, 1 eq) in dry dichloromethane (4.25 mL), protected from light and cooled to 0°C, were added triethylamine (0.15 mL, 1.1 mmol, 2 eq) and (bromomethyl)chlorodimethylsilane (0.113 mL, 0.83 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was stirred for 1 h at 0°C and concentrated to dryness under azote flow. The reaction was then diluted with acetone (11 mL) and potassium ethyl xanthate (0.176 g, 1.1 mmol, 2 eq) was added. The resulting mixture was stirred 9 days at room temperature. Water and DCM were added to the residual mixture and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of *n*-heptane/ethyl acetate (60/40 to 20/80) as eluent, affording **2.59a** in 24 % yield and 80 % purity.



³¹P RMN (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 37.45 (s).

¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.00 (s, 3H, **⁶CH₃**), 0.01 (s, 3H, **⁷CH₃**), 2.11 (d, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H, **⁸CH**), 2.17 (d, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H, **^{8'}CH**), 3.85 (dd, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, **⁵CH**), 4.03 (ddd, ⁴J_{HP} = 2.6 Hz, ³J_{HH} = 3.3 Hz, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, **^{5'}CH**), 4.32 (dd, ³J_{HH} = 2.1 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, **²CH**), 4.39 (t, ³J_{HH} = 9.7 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, **³CH**), 4.52 (dd, ³J_{HH} = 2.1 Hz, ²J_{HP} = 3.6 Hz, 1H, **¹CH**), 4.58 (dddd, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ³J_{HP} = 3.2 Hz, ³J_{HH} = 3.3 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, **⁴CH**), 4.64 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.72 (d, ²J_{HH} = 11.0 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.76 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.78 (d, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.85

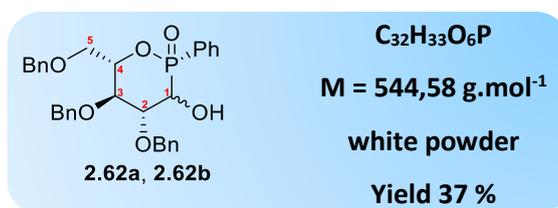
(d, $^2J_{HH} = 11.2$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.98 (d, $^2J_{HH} = 11.0$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 7.26-7.45 (m, 15H, **CH_{ar}**), 7.49-7.55 (m, 2H, **CH_{ar}**), 7.63-7.68 (m, 1H, **CH_{ar}**), 7.92-7.97 (m, 2H, **CH_{ar}**).

^{13}C RMN (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -3.40 (s, 1C, **⁶CH₃**), -3.04 (s, 1C, **⁷CH₃**), 16.13 (s, 1C, **⁸CH₂**), 69.13 (d, $^3J_{CP} = 9.1$ Hz, 1C, **⁵CH₂**), 70.14 (d, $^1J_{CP} = 104.5$ Hz, 1C, **¹CH**), 73.27 (s, 1C, **PhCH₂**), 73.99 (s, 1C, **PhCH₂**), 74.11 (d, $^3J_{CP} = 1.6$ Hz, 1C, **³CH**), 75.39 (s, 1C, **PhCH₂**), 76.58 (d, $^2J_{CP} = 5.7$ Hz, 1C, **⁴CH**), 81.27 (d, $^2J_{CP} = 5.8$ Hz, 1C, **²CH**), 126.56 (d, $^1J_{CP} = 139.9$ Hz, 1C, **C_{qar}**), 127.37, 127.57, 127.75, 127.83, 127.87, 127.95, 128.02, 128.10, 128.23, 128.38, 128.40, 128.48, 133.25 (d, $^4J_{CP} = 2.8$ Hz, 1C, **CH_p**), 133.35 (d, $^2J_{CP} = 9.6$ Hz, 1C, **CH_o**), 137.47 (s, 1C, **C_{qBn}**), 138.05 (s, 1C, **C_{qBn}**), 138.38 (s, 1C, **C_{qBn}**).

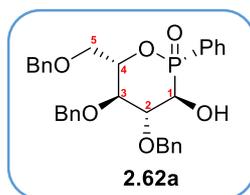
• **3-hydroxy-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-2-phenyl-2-oxo-2 λ^5 -[1,2]-oxaphosphinane 2.62a and 2.62b.**

Under N₂, to a stirred solution of 2,3,5-tri-*O*-benzyl-*L*-arabinofuranose (10 g, 23.78 mmol, 1.00 eq), in THF (33 mL), was added ethyl phenylhydrogenophosphate (3.713 g, 23.78 mmol, 1.00 eq), and then, freshly sublimated potassium *ter*-butoxide (0.534 g, 4.76 mmol, 0.2 eq) was added to the solution. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15h. After evaporation of the solvent under vacuum, chloroform (60 mL) was added to the crude oil. The organic solution was washed with a saturated aqueous solution of ammonium chloride (20mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was evaporated under vacuum to give a mixture of four diastereoisomers as a yellow oil. Diethyl ether was added to the crude mixture to form a white precipitate that was filtered to give a mixture of **2.62a/2.62b** (65/35) as a white powder in 37 % yield.

The mixture **2.62a/2.62b** (65/35) was purified by flash column chromatography on silica gel eluted with CHCl₃/Et₂O/Toluene (60/30/10) affording pure **2.62a** and pure **2.62b**.



• **(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-3-hydroxy-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane 2.62a.**



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 36.56 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.80 (dd, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ²J_{HH} = 11.1 Hz, 1H, ⁵CH), 4.00 (m, 1H, ⁵CH), 4.02 (dd, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, 1H, ³CH), 4.09 (ddd, ²J_{HP} = 1.5 Hz, ³J_{HH} = 9.0 Hz, ³J_{HH} = 9.8 Hz, 1H, ¹CH), 4.32 (ddd, ³J_{HP} = 2.6 Hz, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ³J_{HH} = 9.8 Hz, 1H, ²CH), 4.54-4.58 (m, 1H, OH), 4.57 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, PhCH₂), 4.57-4.61 (m, 1H, ⁴CH), 4.65 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, PhCH₂), 4.71 (d, ²J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, PhCH₂), 4.95 (d, ²J_{HH} = 11.1 Hz, 1H, PhCH₂), 4.97 (d, ²J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, PhCH₂), 5.09 (d, ²J_{HH} = 11.1 Hz, 1H, PhCH₂), 7.24-7.42 (m, 15H, CH_{ar}), 7.49-7.53 (m, 2H, CH_{ar}), 7.61-7.65 (m, 1H, CH_{ar}), 7.88-7.93 (m, 2H, CH_{ar}).

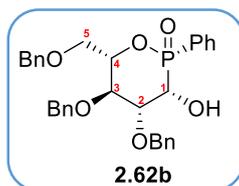
¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 68.68 (d, ³J_{CP} = 9.2 Hz, 1C, ⁵CH₂), 72.34 (d, ¹J_{CP} = 96.9 Hz, 1C, ¹CH), 73.45 (s, 1C, PhCH₂), 75.23 (d, ²J_{CP} = 5.1 Hz, 1C, ⁴CH), 75.52 (s, 1C, PhCH₂), 76.30 (s, 1C, PhCH₂), 77.68 (s, 1C, ³CH), 84.34 (d, ²J_{CP} = 7.2 Hz, 1C, ²CH), 127.50 (d, ¹J_{CP} = 135.2 Hz, 1C, C_{qar}), 127.65, 127.77, 127.81, 127.85, 128.21, 128.43, 128.45, 128.72 (d, ³J_{CP} = 13.3 Hz, 1C, CH_m), 131.95 (d, ²J_{CP} = 10.4 Hz, 1C, CH_o), 133.29 (d, ⁴J_{CP} = 2.6 Hz, 1C, CH_p), 137.95 (s, 1C, C_{qBn}), 138.05 (s, 1C, C_{qBn}), 138.50 (s, 1C, C_{qBn}).

MS (ES⁺) *m/z* = 545.21 (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₃₂H₃₄O₆P [M+H]⁺: 545.2093 g.mol⁻¹, experimental mass: 545.2089 g.mol⁻¹.

Optical rotatory power (T= 24.2°C, EtOAc, C = 5mg /mL): [α] = -32.

• **(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3-hydroxy-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl -2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane 2.62b.**



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 36.81 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.90 (dd, ³*J*_{HH} = 1.9 Hz, *J*_{HP} = 24.4 Hz, 1H, OH), 3.79 (dd, ³*J*_{HH} = 2.0 Hz, ²*J*_{HH} = 11.3 Hz, 1H, ⁵CH), 4.00 (ddd, ⁴*J*_{HP} = 2.5 Hz, ³*J*_{HH} = 3.2 Hz, ²*J*_{HH} = 11.3 Hz, 1H, ⁵CH), 4.30 (dd, ³*J*_{HH} = 9.4 Hz, ³*J*_{HH} = 9.6 Hz, 1H, ³CH), 4.35 (dd, ³*J*_{HH} = 2.8 Hz, ³*J*_{HH} = 9.4 Hz, 1H, ²CH), 4.42 (m, 1H, ¹CH), 4.55 (dddd, ³*J*_{HH} = 2.0, ³*J*_{HP} = 3.2, ³*J*_{HH} = 3.3, ³*J*_{HH} = 9.6, 1H, ⁴CH), 4.59 (d, ²*J*_{HH} = 12.0 Hz, 1H, PhCH₂), 4.66 (d, ²*J*_{HH} = 10.8 Hz, 1H, PhCH₂), 4.70 (d, ²*J*_{HH} = 11.3 Hz, 1H, PhCH₂), 4.72 (d, ²*J*_{HH} = 12.0 Hz, 1H, PhCH₂), 4.74 (d, ²*J*_{HH} = 11.3 Hz, 1H, PhCH₂), 4.93 (d, ²*J*_{HH} = 10.8 Hz, 1H, PhCH₂), 7.24-7.41 (m, 15H, CH_{ar}), 7.49-7.53 (m, 2H, CH_{ar}), 7.60-7.65 (m, 1H, CH_{ar}), 7.96-8.02 (m, 2H, CH_{ar}).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 66.76 (d, ¹*J*_{CP} = 105.0 Hz, 1C, ¹CH), 68.92 (d, ³*J*_{CP} = 8.8 Hz, 1C, ⁵CH₂), 72.44 (s, 1C, PhCH₂), 73.42 (s, 1C, PhCH₂), 73.76 (d, ³*J*_{CP} = 2.2 Hz, 1C, ³CH), 75.51 (d, ²*J*_{CP} = 5.5 Hz, 1C, ⁴CH), 75.62 (s, 1C, PhCH₂), 81.39 (d, ²*J*_{CP} = 2.7 Hz, 1C, ²CH), 126.53 (d, ¹*J*_{CP} = 139.4 Hz, 1C, C_q_{ar}), 127.70, 127.80, 127.85, 128.00, 128.17, 128.23, 128.36, 128.42, 128.64, 133.02 (d, ²*J*_{CP} = 9.9 Hz, 1C, CH_o), 133.33 (d, ⁴*J*_{CP} = 2.8 Hz, 1C, CH_p), 137.36 (s, 1C, C_q_{Bn}), 138.09 (s, 2C, C_q_{Bn}).

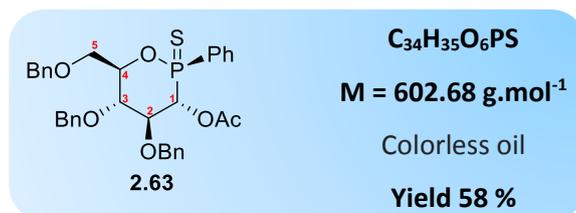
MS (ES⁺) *m/z* = 545.21 (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₃₂H₃₄O₆P [M+H]⁺: 545.2093 g.mol⁻¹, experimental mass: 545.2090 g.mol⁻¹.

Optical rotatory power (T= 24.2°C, EtOAc, C = 5mg /mL): [α] = -16.

• **(2*R*_p,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-hydroxymethyl-3-acetoxy-2-phenyl-2-thioxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 2.63.**

Under N₂, to a stirred solution of phostine **2.52** (0.1 g, 0.17 mmol, 1.00 eq) in toluene (3 mL), was added Lawesson's reagent (0.081 g, 0.2 mmol, 1.2 eq). The resulting mixture was stirred for 1.5 h at 70°C and then concentrated under vacuum. The crude was purified on silica gel using a mixture of n-heptane/ethyl acetate (80/20 to 40/60) as eluent, affording pure **2.63** in 58 % yield.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 83.08 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.91 (s, 3H, **CH₃**), 3.79 (dd, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, **5'CH**), 4.02 (dt, ⁴J_{HP} = 2.7 Hz, ³J_{HH} = 2.7 Hz, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, **5'CH**), 4.13 (dd, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, 1H, **3CH**), 4.40 (ddd, ³J_{HP} = 3.9 Hz, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, 1H, **2CH**), 4.57 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.65 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.67-4.72 (m, 1H, **4CH**), 4.70 (d, ²J_{HH} = 10.7 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.80 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.91 (d, ²J_{HH} = 10.7 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.92 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, **PhCH₂**), 5.63 (dd, ²J_{HP} = 2.6 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, 1H, **1CH**), 7.21-7.38 (m, 15H, **CH_{ar}**), 7.51-7.55 (m, 2H, **CH_{ar}**), 7.61-7.64 (m, 1H, **CH_{ar}**), 7.97-8.03 (m, 2H, **CH_{ar}**).

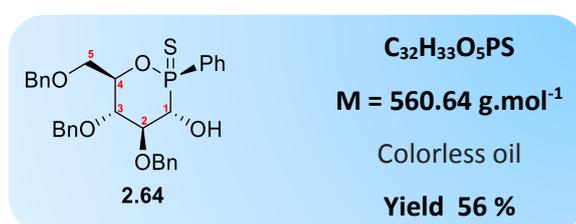
¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 20.49 (s, 1C, **CH₃**), 68.53 (d, ³J_{CP} = 10.7 Hz, 1C, **5'CH₂**), 72.37 (d, ¹J_{CP} = 78.3 Hz, 1C, **1CH**), 73.44 (s, 1C, **PhCH₂**), 74.56 (d, ²J_{CP} = 5.3 Hz, 1C, **4CH**), 75.59 (s, 1C, **PhCH₂**), 76.24 (s, 1C, **PhCH₂**), 78.25 (s, 1C, **3CH**), 82.11 (d, ²J_{CP} = 8.0 Hz, 1C, **2CH**), 127.45, 127.63, 127.73, 127.75, 127.86, 127.89, 128.46, 128.56 (d, ³J_{CP} = 14.0 Hz, 1C, **CH_m**), 129.79 (d, ¹J_{CP} = 111.7 Hz, 1C, **C_{qar}**), 131.68 (d, ²J_{CP} = 12.0 Hz, 1C, **CH_o**), 133.30 (d, ⁴J_{CP} = 3.0 Hz, 1C, **CH_p**), 137.83 (s, 1C, **C_{qBn}**), 137.91 (s, 1C, **C_{qBn}**), 138.12 (s, 1C, **C_{qBn}**), 169.32 (d, ³J_{CP} = 3.0 Hz, 1C, **C_{q(OAc)}**).

MS (ES⁺) *m/z* = 603.20 (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES+): Calculated mass for $C_{34}H_{36}O_6PS$ $[M+H]^+$: 603.1970 $g \cdot mol^{-1}$, experimental mass: 603.1970 $g \cdot mol^{-1}$.

• **(2*R*_p,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-hydroxymethyl-3-hydroxy-2-phenyl-2-thioxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 2.64.**

Under N_2 , to a stirred solution of phostine **3a** (0.1 g, 0.18 mmol, 1.00 eq) in toluene (3 mL), was added Lawesson's reagent (0.089 g, 0.22 mmol, 1.2 eq). The resulting mixture was stirred for 1.5 h at 70°C and then concentrated under vacuum. The crude was purified on silica gel using a mixture of n-heptane/ethyl acetate (90/20 to 60/40) as eluent, affording **2.64** in 56 % yield.



^{31}P NMR (161.97 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 89.95 (s).

1H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.59 (dd, $^3J_{HH} = 10.0$ Hz, $J_{HP} = 11.1$ Hz, 1H, OH), 3.81 (dd, $^3J_{HH} = 2.0$ Hz, $^2J_{HH} = 11.2$ Hz, 1H, 5CH), 3.98 (dd, $^3J_{HH} = 9.2$ Hz, $^3J_{HH} = 9.8$ Hz, 1H, 3CH), 4.02 (dt, $^4J_{HP} = 2.7$ Hz, $^3J_{HH} = 2.7$ Hz, $^2J_{HH} = 11.2$ Hz, 1H, $^5'CH$), 4.06 (td, $^3J_{HP} = 2.6$ Hz, $^3J_{HH} = 9.2$ Hz, $^3J_{HH} = 9.2$ Hz, 1H, 2CH), 4.14 (ddd, $^2J_{HP} = 4.1$ Hz, $^3J_{HH} = 9.2$ Hz, $^3J_{HH} = 10.0$ Hz, 1H, 1CH), 4.59 (d, $^2J_{HH} = 12.1$ Hz, 1H, $PhCH_2$), 4.60-4.65 (m, 1H, 4CH), 4.65 (d, $^2J_{HH} = 12.1$ Hz, 1H, $PhCH_2$), 4.69 (d, $^2J_{HH} = 10.7$ Hz, 1H, $PhCH_2$), 4.89 (d, $^2J_{HH} = 10.9$ Hz, 1H, $PhCH_2$), 4.94 (d, $^2J_{HH} = 10.7$ Hz, 1H, $PhCH_2$), 5.01 (d, $^2J_{HH} = 10.9$ Hz, 1H, $PhCH_2$), 7.23-7.40 (m, 15H, CH_{ar}), 7.51-7.56 (m, 2H, CH_{ar}), 7.61-7.66 (m, 1H, CH_{ar}), 7.95-8.00 (m, 2H, CH_{ar}).

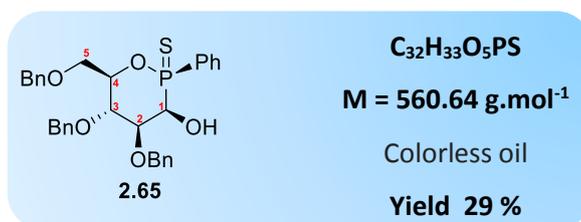
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 68.67 (d, $^3J_{CP} = 10.4$ Hz, 1C, 5CH_2), 72.96 (d, $^1J_{CP} = 68.7$ Hz, 1C, 1CH), 73.45 (s, 1C, $PhCH_2$), 74.79 (d, $^2J_{CP} = 5.2$ Hz, 1C, 4CH), 75.56 (s, 1C, $PhCH_2$), 76.32 (s, 1C, $PhCH_2$), 77.29 (s, 1C, 3CH), 85.09 (d, $^2J_{CP} = 10.0$ Hz, 1C, 2CH), 127.62, 127.76, 127.83, 128.07, 128.43, 128.45, 128.67 (d, $^3J_{CP} = 13.7$ Hz, 1C, CH_m), 129.82 (d, $^1J_{CP} = 109.1$ Hz, 1C, C_{qar}), 131.56 (d, $^2J_{CP} = 11.7$ Hz, 1C, CH_o), 133.20 (d, $^4J_{CP} = 3.1$ Hz, 1C, CH_p), 137.94 (s, 1C, $CqBn$), 137.97 (s, 1C, $CqBn$), 138.28 (s, 1C, $CqBn$).

MS (ES+) $m/z = 561.19$ ($M+H^+$).

HRMS (Q-TOF MS ES+): Calculated mass for $C_{32}H_{34}O_5PS$ $[M+H]^+$: 561.1865 $g.mol^{-1}$, experimental mass: 561.1869 $g.mol^{-1}$.

• **(2*R*_p,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-hydroxymethyl-3-hydroxy-2-phenyl-2-thioxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 2.65.**

Under N_2 , to a stirred solution of phostine **3b** (0.1 g, 0.18 mmol, 1.00 eq) in toluene (3 mL), was added Lawesson's reagent (0.089 g, 0.22 mmol, 1.2 eq). The resulting mixture was stirred for 1.5 h at $70^\circ C$ and then concentrated under vacuum. The crude was purified on silica gel using a mixture of n-heptane/ethyl acetate (80/20 to 50/50) as eluent, affording **2.65** in 29 % yield.



^{31}P NMR (161.97 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 84.09 (s).

1H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.72 (dd, $^3J_{HH} = 1.9$ Hz, $J_{HP} = 21.8$ Hz, 1H, OH), 3.80 (dd, $^3J_{HH} = 2.0$ Hz, $^2J_{HH} = 11.3$ Hz, 1H, 5CH), 4.04 (dt, $^4J_{HP} = 2.9$ Hz, $^3J_{HH} = 2.9$ Hz, $^2J_{HH} = 11.3$ Hz, 1H, 5CH), 4.26 (dd, $^3J_{HH} = 9.5$ Hz, $^3J_{HH} = 10.0$ Hz, 1H, 3CH), 4.38 (m, $^3J_{HH} = 1.9$ Hz, $^3J_{HH} = 2.8$ Hz, 1H, 1CH), 4.61 (d, $^2J_{HH} = 12.1$ Hz, 1H, PhCH₂), 4.65 (dd, $^3J_{HH} = 2.8$ Hz, $^3J_{HH} = 9.5$ Hz, 1H, 2CH), 4.67 (d, $^2J_{HH} = 10.7$ Hz, 1H, PhCH₂), 4.67-4.72 (m, 1H, 4CH), 4.71 (d, $^2J_{HH} = 11.2$ Hz, 1H, PhCH₂), 4.72 (d, $^2J_{HH} = 12.1$ Hz, 1H, PhCH₂), 4.76 (d, $^2J_{HH} = 11.2$ Hz, 1H, PhCH₂), 4.92 (d, $^2J_{HH} = 10.7$ Hz, 1H, PhCH₂), 7.25-7.41 (m, 15H, CH_{ar}), 7.52-7.57 (m, 2H, CH_{ar}), 7.61-7.66 (m, 1H, CH_{ar}), 8.08-8.14 (m, 2H, CH_{ar}).

^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 68.93 (d, $^3J_{CP} = 9.7$ Hz, 1C, 5CH_2), 72.52 (s, 1C, PhCH₂), 72.73 (d, $^1J_{CP} = 78.3$ Hz, 1C, 1CH), 73.40 (s, 1C, PhCH₂), 73.79 (s, 1C, 3CH), 74.89 (d, $^2J_{CP} = 5.3$ Hz, 1C, 4CH), 75.67 (s, 1C, PhCH₂), 81.05 (d, $^2J_{CP} = 4.4$ Hz, 1C, 2CH), 127.68,

127.79, 127.87, 128.08, 128.12, 128.19, 128.26, 128.42, 128.64, 128.49 (d, $^1J_{CP} = 112.3$ Hz, 1C, **Cq_{ar}**), 132.98, 133.09, 137.32 (s, 1C, **CqBn**), 138.13 (s, 1C, **CqBn**).

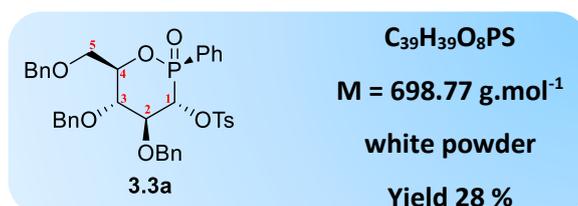
MS (ES+) $m/z = 561.19$ (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES+): Calculated mass for C₃₂H₃₄O₅PS [M+H]⁺: 561.1865 g.mol⁻¹, experimental mass: 561.1865 g.mol⁻¹.

Partie expérimentale du chapitre 3

• **(*S_p,S,S,S,R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-O-4-methylbenzenesulfonyl-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 3.3a.**

Under N₂, to a stirred solution of **3a/3b** (3/1) (1.32 g, 2.4 mmol, 1.00 eq) in THF (14 mL) cooled at -45°C was added p-TsCl (0.51 g, 2.67 mmol, 1.11 eq), Et₃N (0.57 mL, 4.22 mmol, 1.76 eq) and DMAP (2.5 mg, 0.021 mmol, 0.009 eq). The reaction mixture was stirred for 20 min at -45°C and consecutively for 3 days at room temperature and 7 days at 50°C. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was chromatographed on silica gel using a mixture of n-heptane/ethyl acetate (60:40 to 40:60) as eluent, afforded **3.3a** in 28 % yield.



³¹P CPD NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 30.42 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.16 (s, 3H, **CH₃**), 3.59 (dd, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, **⁵CH**), 3.81 (dt, ³J_{HH} = 2.5 Hz, ⁴J_{HP} = 2.5 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, **^{5'}CH**), 4.02 (dd, ³J_{HH} = 9.4 Hz, ³J_{HH} = 10.1 Hz, 1H, **³CH**), 4.25 (ddd, ³J_{HP} = 2.7 Hz, ³J_{HH} = 9.4 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, 1H, **²CH**), 4.37 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.45 (m, 1H, **⁴CH**), 4.46 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.52 (d, ²J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.66 (d, ²J_{HH} = 10.5 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.77 (d, ²J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.82 (d, ²J_{HH} = 10.5 Hz, 1H, **PhCH₂**), 5.04 (d, ³J_{HH} = 10.3 Hz, 1H, **¹CH**), 6.80-6.8 (m, 2H, **CH_{ar} tosyl**), 7.00-7.02 (m, 2H, **CH_{ar}**), 7.11-7.31 (m, 17H, **CH_{ar}**), 7.45-7.50 (m, 1H, **CH_{ar}**), 7.56-7.61 (m, 2H, **CH_{ar}**).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21.63 (s, 1C, **CH₃**), 68.25 (d, ³J_{CP} = 9.3 Hz, 1C, **⁵CH₂**), 73.42 (s, 1C, **PhCH₂**), 75.21 (d, ²J_{CP} = 5.5 Hz, 1C, **⁴CH**), 75.71 (s, 1C, **PhCH₂**), 76.28 (s, 1C, **PhCH₂**), 77.82 (d, ¹J_{CP} = 98.9 Hz, 1C, **¹CH**), 78.20 (s, 1C, **³CH**), 81.30 (d, ²J_{CP} = 5.2 Hz, 1C, **²CH**), 126.26 (d, ¹J_{CP} = 141.2 Hz, 1C, **C_q_{ar}**), 127.39, 127.66, 127.73, 127.80, 127.85, 127.95, 128.03, 128.33, 128.50, 128.51, 128.75 (d, ³J_{CP} = 13.8 Hz, 1C, **CH_m**), 129.62, 132.36 (d, ²J_{CP} = 10.6 Hz, 1C, **CH_o**), 133.61 (d, ⁴J_{CP} = 2.5 Hz, 1C, **CH_p**), 133.80 (s, 1C, **C_q**), 137.69 (s, 1C, **C_qBn**), 137.78 (s, 1C, **C_qBn**), 137.81 (s, 1C, **C_qBn**), 144.48 (s, 1C, **C_q**).

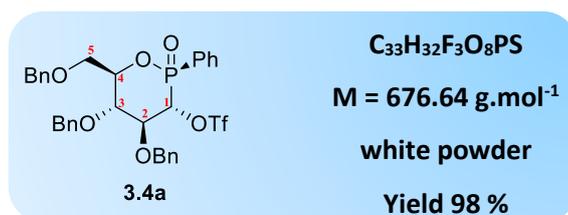
MS (ES⁺) $m/z = 699.22$ (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₃₉H₄₀O₈PS [M + H]⁺: 699.2182 g.mol⁻¹, experimental mass: 699.2177 g.mol⁻¹.

Melting point (°C): 130.5-131.4

• **(S_p,S,S,S,R)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-O-trifluoromethanesulfonyl-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 3.4a.**

Under N₂, to a stirred solution of **3a** (0.6 g, 1.1 mmol, 1.00 eq) and pyridine (178 μL, 2.2 mmol, 2 eq) in DCM (3.6 mL) at -70°C was added trifluoromethanesulfonic anhydride (222 μL, 1.32 mmol, 1.2 eq) dropwise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h. Organic layer was washed twice with water, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to give pure **3.4a** in 98 % yield.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 28.07 (s).

¹⁹F NMR (376.49 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -75.03 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.78 (dd, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, ⁵CH), 3.98 (ddd, ³J_{HH} = 2.4 Hz, ⁴J_{HP} = 2.6 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, ^{5'}CH), 4.19 (dd, ³J_{HH} = 9.5 Hz, ³J_{HH} = 9.8 Hz, 1H, ³CH), 4.45 (ddd, ³J_{HP} = 3.1 Hz, ³J_{HH} = 9.5 Hz, ³J_{HH} = 10.5 Hz, 1H, ²CH), 4.53 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, PhCH₂), 4.62 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, PhCH₂), 4.64 (dddd, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ³J_{HH} = 2.4 Hz, ³J_{HP} = 4.2 Hz, ³J_{HH} = 9.8 Hz, 1H, ⁴CH), 4.68 (d, ²J_{HH} = 10.7 Hz, 1H, PhCH₂), 4.89 (d, ²J_{HH} = 10.7 Hz, 1H, PhCH₂), 4.90 (d, ²J_{HH} = 10.4 Hz, 1H, PhCH₂), 4.98 (d, ²J_{HH} = 10.4 Hz, 1H, PhCH₂), 5.08 (dd, ²J_{HP} = 1.2 Hz, ³J_{HH} = 10.5 Hz, 1H, ¹CH), 7.15-7.17 (m, 2H, CH_{ar}), 7.29-7.37 (m, 13H, CH_{ar}), 7.56-7.61 (m, 2H, CH_{ar}), 7.70-7.74 (m, 1H, CH_{ar}), 7.87-7.92 (m, 2H, CH_{ar}).

^{13}C NMR (100.61 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 67.88 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9.4$ Hz, 1C, $^5\text{CH}_2$), 73.50 (s, 1C, PhCH_2), 75.51 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5.9$ Hz, 1C, ^4CH), 75.64 (s, 1C, PhCH_2), 76.39 (s, 1C, PhCH_2), 78.48 (s, 1C, ^3CH), 80.32 (d, $^2J_{\text{CP}} = 4.3$ Hz, 1C, ^2CH), 81.42 (d, $^1J_{\text{CP}} = 96.5$ Hz, 1C, ^1CH), 117.96 (q, $^1J_{\text{CF}} = 319.6$ Hz, 1C, CF_3), 124.82 (d, $^1J_{\text{CP}} = 145.1$ Hz, 1C, C_{qar}), 127.58, 127.67, 127.92, 128.02, 128.37, 128.52, 129.03 (d, $^3J_{\text{CP}} = 14.2$ Hz, 1C, CH_m), 132.42 (d, $^2J_{\text{CP}} = 10.8$ Hz, 1C, CH_o), 134.49 (d, $^4J_{\text{CP}} = 2.9$ Hz, 1C, CH_p), 137.01 (s, 1C, C_{qBn}), 137.31 (s, 1C, C_{qBn}), 137.54 (s, 1C, C_{qBn}).

MS (ES+) $m/z = 677.16$ ($\text{M} + \text{H}^+$).

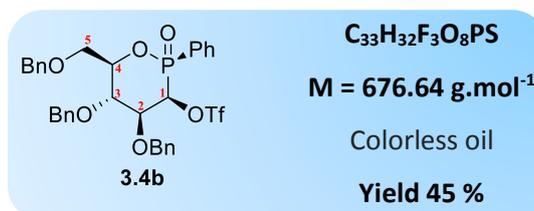
HRMS (Q-TOF MS ES+): Calculated mass for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{O}_8\text{PS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 677.1586 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, experimental mass : 677.1590 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Rotatory power (T= 23.5°C, EtOAc, C = 5mg/mL): $[\alpha] = 8$

Melting point (°C): 135.8-136.4

- **(*S*_p,*R*,*S*,*S*,*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-O-trifluoromethanesulfonyl-2-phenyl-2-oxo-2 λ^5 -[1,2]oxaphosphinane 3.4b.**

Under N_2 , to a stirred solution of **3b** (0.6 g, 1.1 mmol, 1.00 eq) and pyridine (178 μL , 2.2 mmol, 2 eq) in DCM (3.6 mL) at -70°C was added trifluoromethanesulfonic anhydride (222 μL , 1.32 mmol, 1.2 eq) dropwise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h. Organic layer was washed twice with water, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. Normal phase chromatography on silica gel using a mixture of n-heptane/ethyl acetate (60:40) as eluent, afforded pure **3.4b** in 45 % yield.



^{31}P NMR (161.97 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 29.36 (s).

^{19}F NMR (376.49 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -75.21 (s).

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.68 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 2.0$, $^2J_{\text{HH}} = 11.2$, 1H, ^5CH), 3.83 (ddd, $^4J_{\text{HP}} = 2.9$, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$, $^2J_{\text{HH}} = 11.2$, 1H, ^5CH), 4.13 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.9$, $J_{\text{HH}} = 9.8$, 1H, ^3CH), 4.38 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.8$, $^3J_{\text{HH}} = 2.4$, 1H, ^2CH), 4.48 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.3$, 1H, PhCH_2), 4.50 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.00$, 1H, PhCH_2), 4.51 (dddd, $^3J_{\text{HH}} = 9.9$, $^3J_{\text{HP}} = 3.1$, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$, $^3J_{\text{HH}} = 2.0$, 1H, ^4CH), 4.53 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.4$, 1H, PhCH_2), 4.55 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.3$, 1H, PhCH_2), 4.80 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.0$, 1H, PhCH_2), 4.83 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.4$, 1H, PhCH_2), 5.37 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 2.4$, $^2J_{\text{HP}} = 4.7$, 1H, ^1CH), 7.04-7.06 (m, 2H, CH_{ar}), 7.14-7.30 (m, 13H, CH_{ar}), 7.41-7.46 (m, 2H, CH_{ar}), 7.57-7.61 (m, 1H, CH_{ar}), 7.79-7.84 (m, 2H, CH_{ar}).

^{13}C NMR (100.61 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 68.46 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9.0$ Hz, 1C, $^5\text{CH}_2$), 73.12 (s, 1C, PhCH_2), 73.21 (d, $^2J_{\text{CP}} = 1.6$ Hz, 1C, ^3CH), 73.37 (s, 1C, PhCH_2), 75.86 (s, 1C, PhCH_2), 76.55 (d, $^3J_{\text{CP}} = 6.2$ Hz, 1C, ^4CH), 79.05 (d, $^2J_{\text{CP}} = 3.4$ Hz, 1C, ^2CH), 79.73 (d, $^1J_{\text{CP}} = 93.3$ Hz, 1C, ^1CH), 117.88 (q, $^1J_{\text{CF}} = 319.6$ Hz, 1C, CF_3), 124.03 (d, $^1J_{\text{CP}} = 147.5$ Hz, 1C, C_{qar}), 127.60, 127.83, 127.92, 128.07, 128.25, 128.42, 128.48, 128.52, 128.85 (d, $^3J_{\text{CP}} = 14.2$ Hz, 1C, CH_{m}), 133.21 (d, $^2J_{\text{CP}} = 10.5$ Hz, 1C, CH_{o}), 134.51 (d, $^4J_{\text{CP}} = 2.9$ Hz, 1C, CH_{p}), 136.65 (s, 1C, C_{qBn}), 137.54 (s, 1C, C_{qBn}), 137.87 (s, 1C, C_{qBn}).

MS (ES+) m/z = 677.16 (M+H⁺).

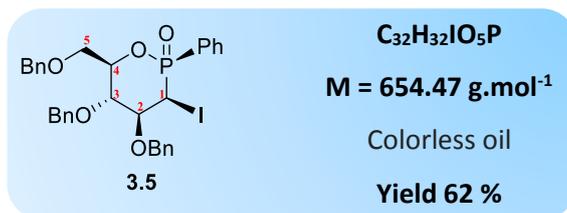
HRMS (Q-TOF MS ES+): Calculated mass for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{O}_8\text{PS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 677.1586 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, experimental mass: 677.1592 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Rotatory power (T= 23.5°C, EtOAc, C = 5mg /mL): $[\alpha] = -8$

• ***(S_p,S,S,S,R)*-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-iodo-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 3.5.**

Under N_2 , potassium iodine (0.068 g, 0.41 mmol, 4.00 eq) was added to a solution of **3.4a** (0.07 g, 0.10 mmol, 1 eq) in acetonitrile (3 mL). The reaction mixture was stirred at 80°C for 2 h. The solvent was evaporated under vacuum, ethyl acetate (9 mL) was added, and organic solution washed with water (3 mL). Organic layer was dried over sodium sulfate, filtered through cotton and solvent was concentrated under vacuum. A normal phase chromatography

on silica gel using a mixture of n-heptane/ethyl acetate (60:40) as eluent, afforded pure **3.5** in 62 % yield.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 35.87 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.80 (ddd, ³J_{HP} = 2.3 Hz, ³J_{HH} = 3.7 Hz, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, ²CH), 3.82 (dd, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, ⁵CH), 3.99 (ddd, ⁴J_{HP} = 2.6 Hz, ³J_{HH} = 3.3 Hz, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, ^{5'}CH), 4.27 (dd, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, 1H, ³CH), 4.56 (dd, ³J_{HH} = 3.7 Hz, ²J_{HP} = 8.6 Hz, 1H, ¹CH), 4.59 (d, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, PhCH₂), 4.61 (d, ²J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, PhCH₂), 4.62 (d, ²J_{HH} = 12.2 Hz, 1H, PhCH₂), 4.68 (dddd, J = 2.0 Hz, J = 3.3 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, 1H, ⁴CH), 4.73 (d, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, PhCH₂), 4.76 (d, ²J_{HH} = 12.2 Hz, 1H, PhCH₂), 4.93 (d, ²J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, PhCH₂), 7.21-7.23 (m, 2H, CH_{ar}), 7.28-7.44 (m, 13H, CH_{ar}), 7.50-7.54 (m, 2H, CH_{ar}), 7.61-7.66 (m, 1H, CH_{ar}), 7.92-7.97 (m, 2H, CH_{ar}).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 22.60 (d, ¹J_{CP} = 80.0 Hz, 1C, ¹CH), 68.98 (d, ³J_{CP} = 9.1 Hz, 1C, ⁵CH₂), 71.34 (s, 1C, CH₂), 73.36 (s, 1C, CH₂), 75.46 (s, 1C, CH₂), 75.99 (d, ²J_{CP} = 1.1 Hz, 1C, ³CH), 76.25 (d, ²J_{CP} = 5.7 Hz, 1C, ⁴CH), 78.28 (s, 1C, ²CH), 126.61 (1 transition, 1C, C_{qar}), 127.56, 127.76 (d, ³J_{CP} = 13.9 Hz, 1C, CH_m), 128.01, 128.03, 128.06, 128.21, 128.40, 128.45, 128.52, 133.12 (d, ²J_{CP} = 9.6 Hz, 1C, CH_o), 133.46 (d, ⁴J_{CP} = 2.7 Hz, 1C, CH_p), 137.22 (s, 1C, C_{qBn}), 137.89 (s, 1C, C_{qBn}), 138.18 (s, 1C, C_{qBn}).

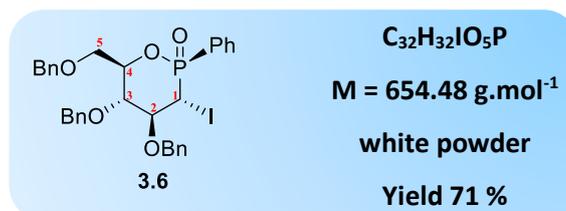
MS (ES⁺) m/z = 655.11 (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₃₂H₃₃IO₅P [M + H]⁺: 655.1110 g.mol⁻¹, experimental mass: 655.1113 g.mol⁻¹.

Rotatory power (T= 23.5°C, EtOAc, C = 5mg/mL): [a] = -56.

• **(*S_p*,*R*,*S*,*S*,*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-iodo-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 3.6.**

Under N₂, potassium iodine (0.077 g, 0.46 mmol, 4 eq) was added to a solution of **3.4b** (0.078 g, 0.12 mmol, 1 eq) in acetonitrile (3 mL). The reaction mixture was stirred at 80°C for 1.5 h. Then, the solvent was evaporated under vacuum. A normal phase chromatography on silica gel using a mixture of n-heptane/ethyl acetate (60:40) as eluent afforded pure **3.6** in 71 % yield.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 34.52 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.69 (dd, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, **⁵CH**), 3.81 (dd, ²J_{HP} = 4.2 Hz, ³J_{HH} = 11.5 Hz, 1H, **¹CH**), 3.91 (dt, ⁴J_{HP} = 2.6 Hz, ³J_{HH} = 2.6 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, **⁵CH**), 3.98 (dd, ³J_{HH} = 9.2 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, 1H, **³CH**), 4.20 (ddd, ³J_{HP} = 2.3 Hz, ³J_{HH} = 9.2 Hz, ³J_{HH} = 11.5 Hz, 1H, **²CH**), 4.46 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.55 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.56 (m, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ³J_{HH} = 2.6 Hz, ³J_{HP} = 4.1 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, 1H, **⁴CH**), 4.62 (d, ²J_{HH} = 10.9 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.83 (d, ²J_{HH} = 10.9 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.85 (d, ²J_{HH} = 10.1 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.94 (d, ²J_{HH} = 10.1 Hz, 1H, **PhCH₂**), 7.13-7.15 (m, 2H, **CH_{ar}**), 7.19-7.33 (m, 13H, **CH_{ar}**), 7.42-7.47 (m, 2H, **CH_{ar}**), 7.56-7.59 (m, 1H, **CH_{ar}**), 7.81-7.86 (m, 2H, **CH_{ar}**).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 20.63 (d, ¹J_{CP} = 81.2 Hz, 1C, **¹CH**), 68.40 (d, ³J_{CP} = 9.3 Hz, 1C, **⁵CH₂**), 73.47 (s, 1C, **CH₂**), 75.47 (s, 1C, **CH₂**), 75.53 (d, ²J_{CP} = 5.5 Hz, 1C, **⁴CH**), 76.28 (s, 1C, **CH₂**), 79.30 (s, 1C, **³CH**), 82.22 (d, ²J_{CP} = 1.2 Hz, 1C, **²CH**), 126.61 (d, ¹J_{CP} = 146.9 Hz, 1C, **C_{qar}**), 127.60, 127.61, 127.79, 127.94, 128.04, 128.09, 128.45, 128.53, 128.73 (d, ³J_{CP} = 13.9 Hz, 1C, **CH_m**), 132.36 (d, ²J_{CP} = 10.1 Hz, 1C, **CH_o**), 133.64 (d, ⁴J_{CP} = 2.9 Hz, 1C, **CH_p**), 137.48 (s, 1C, **C_{qBn}**), 137.64 (s, 1C, **C_{qBn}**), 137.84 (s, 1C, **C_{qBn}**).

MS (ES⁺) m/z = 655.11 (M+H⁺).

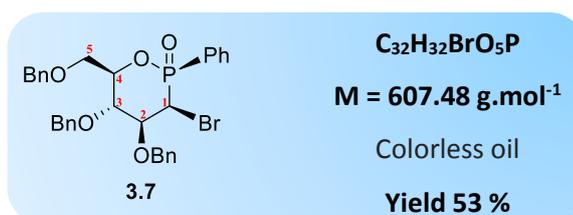
HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₃₂H₃₃IO₅P [M + H]⁺: 655.1110 g.mol⁻¹, experimental mass: 655.1116 g.mol⁻¹.

Rotatory power (T= 23.5°C, EtOAc, C = 5mg /mL): [α] = 56.

Melting point (°C): 127-128

• **(S_p,S,S,S,R)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-bromo-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 3.7.**

Under N₂, tetraethylammonium bromide (0.0315 g, 0.15 mmol, 1.00 eq) was added to a solution of **3.4a** (0.104 g, 0.15 mmol, 1 eq) in acetonitrile (3 mL). The reaction mixture was stirred at 80°C for 3 h. The solvent was evaporated under vacuum. A normal phase chromatography on silica gel using a mixture of n-heptane/ethyl acetate (60:40) as eluent afforded pure **3.7** in 53 % yield.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 34.46 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.72 (dd, ³J_{HH} = 1.9 Hz, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, ⁵CH), 3.91 (dt, ⁴J_{HP} = 3.0 Hz, ³J_{HH} = 3.0 Hz, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, ⁵CH), 4.25 (dd, ³J_{HH} = 9.0 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, 1H, ³CH), 4.37 (ddd, ³J_{HP} = 0.9 Hz, ³J_{HH} = 3.3 Hz, ³J_{HH} = 9.0 Hz, 1H, ²CH), 4.41 (dd, ³J_{HH} = 3.3 Hz, ²J_{HP} = 6.9 Hz, 1H, ¹CH), 4.52 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, PhCH₂), 4.53 (d, ²J_{HH} = 10.7 Hz, 1H, PhCH₂), 4.56 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, PhCH₂), 4.56 (dddd, ³J_{HH} = 1.9 Hz, ³J_{HH} = 3.0 Hz, ³J_{HP} = 3.2 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, 1H, ⁴CH), 4.65 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, PhCH₂), 4.66 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, PhCH₂), 4.85 (d, ²J_{HH} = 10.7 Hz, 1H, PhCH₂), 7.11-7.14 (m, 2H, CH_{ar}), 7.21-7.33 (m, 13H, CH_{ar}), 7.41-7.45 (m, 2H, CH_{ar}), 7.53-7.58 (m, 1H, CH_{ar}), 7.84-7.90 (m, 2H, CH_{ar}).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 43.40 (d, ¹J_{CP} = 83.9 Hz, 1C, ¹CH), 68.88 (d, ³J_{CP} = 9.2 Hz, 1C, ⁵CH₂), 71.62 (s, 1C, PhCH₂), 73.37 (s, 1C, PhCH₂), 74.54 (d, ³J_{CP} = 1.7 Hz, 1C,

³CH), 75.63 (s, 1C, **PhCH₂**), 76.23 (d, ²J_{CP} = 5.8 Hz, 1C, ⁴CH), 78.71 (d, ²J_{CP} = 1.7 Hz, 1C, ²CH), 126.24 (d, ¹J_{CP} = 149.8 Hz, 1C, **C_qar**), 127.57, 127.71, 127.83, 127.97, 127.99, 128.03, 128.22 (d, ³J_{CP} = 14.0 Hz, 1C, **CH_m**), 128.41, 128.45, 128.55, 133.20 (d, ²J_{CP} = 9.7 Hz, 1C, **CH_o**), 133.57 (d, ⁴J_{CP} = 2.9 Hz, 1C, **CH_p**), 137.23 (s, 1C, **C_qBn**), 137.91 (s, 1C, **C_qBn**), 138.11 (s, 1C, **C_qBn**).

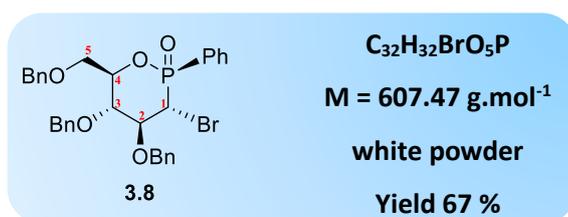
MS (ES⁺) *m/z* = 607.12 (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₃₂H₃₃BrO₅P [M + H]⁺: 607.1249 g.mol⁻¹
Experimental mass: 607.1255 g.mol⁻¹.

Rotatory power (T= 23.5°C, EtOAc, C = 5mg /mL): [α] = -36

• **(S_p,R,S,S,R)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-bromo-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 3.8.**

Under N₂, tetraethylammonium bromide (0.0310 g, 0.147 mmol, 1.00 eq) was added to a solution of **3.4b** (0.100 g, 0.147 mmol, 1 eq) in acetonitrile (3 mL). The reaction mixture was stirred at 80°C for 2 h. The solvent was evaporated under vacuum. A normal phase chromatography on silica gel using a mixture of n-heptane/ethyl acetate (60:40) as eluent afforded pure **3.8** in 67 % yield.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 32.42 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.69 (dd, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, ⁵CH), 3.84 (dd, ²J_{HP} = 3.1 Hz, ³J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, ¹CH), 3.90 (dt, ⁴J_{HP} = 2.6 Hz, ³J_{HH} = 2.6 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, ⁵CH), 3.97 (dd, ³J_{HH} = 9.2 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, 1H, ³CH), 4.23 (ddd, ³J_{HP} = 2.3 Hz, ³J_{HH} = 9.2 Hz, ³J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, ²CH), 4.45 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.54 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.56 (m, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ³J_{HH} = 2.6 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, 1H, ⁴CH), 4.61 (d, ²J_{HH} = 10.9 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.83 (d, ²J_{HH} = 10.2 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.83 (d, ²J_{HH} =

10.9 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.93 (d, $^2J_{HH} = 10.2$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 7.12-7.14 (m, 2H, **CH_{ar}**), 7.20-7.30 (m, 13H, **CH_{ar}**), 7.42-7.47 (m, 2H, **CH_{ar}**), 7.54-7.59 (m, 1H, **CH_{ar}**), 7.80-7.85 (m, 2H, **CH_{ar}**).

^{13}C NMR (100.61 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 44.29 (d, $^1J_{\text{CP}} = 85.4$ Hz, 1C, **¹CH**), 68.39 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9.3$ Hz, 1C, **⁵CH₂**), 73.50 (s, 1C, **PhCH₂**) 75.34 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5.4$ Hz, 1C, **⁴CH**), 75.60 (s, 1C, **PhCH₂**), 76.79 (s, 1C, **PhCH₂**), 79.32 (s, 1C, **³CH**), 82.54 (d, $^2J_{\text{CP}} = 2.1$ Hz, 1C, **²CH**), 126.36 (d, $^1J_{\text{CP}} = 146.3$ Hz, 1C, **C_{qar}**), 127.63, 127.67, 127.82, 127.94, 128.02, 128.07, 128.46, 128.47, 128.51, 128.78 (d, $^3J_{\text{CP}} = 13.9$ Hz, 1C, **CH_m**), 132.22 (d, $^2J_{\text{CP}} = 10.2$ Hz, 1C, **CH_o**), 133.73 (d, $^4J_{\text{CP}} = 2.9$ Hz, 1C, **CH_p**), 137.62 (s, 1C, **C_{qBn}**), 137.67 (s, 1C, **C_{qBn}**), 137.81 (s, 1C, **C_{qBn}**).

MS (ES+) $m/z = 607.12$ (M+H⁺).

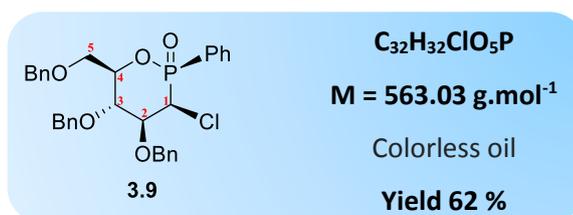
HRMS (Q-TOF MS ES+): Calculated mass for $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{BrO}_5\text{P}$ [M + H]⁺: 607.1249 g.mol⁻¹, experimental mass : 607.1246 g.mol⁻¹.

Rotatory power (T= 23.5°C, EtOAc, C = 5mg/mL): $[\alpha] = 32$

Melting point (°C): 138.5-140.6

• **(S_p,S,S,S,R)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-chloro-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 3.9.**

Under N₂, tetraethylammonium chloride (0.0248 g, 0.15 mmol, 1.00 eq) was added to a solution of **3.4a** (0.104 g, 0.15 mmol, 1 eq) in acetonitrile (3 mL). The reaction mixture was stirred at 80°C for 1 h. The solvent was evaporated under vacuum. A normal phase chromatography on silica gel using a mixture of n-heptane/ethyl acetate (60:40) as eluent afforded pure **3.9** in 62 % yield.



^{31}P NMR (161.97 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 34.76 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.83 (dd, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, ⁵CH), 4.01 (ddd, ⁴J_{HP} = 2.7 Hz, ³J_{HH} = 3.3 Hz, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, ⁵CH), 4.37 (dd, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, 1H, ³CH), 4.52 (dd, ³J_{HH} = 3.2 Hz, ²J_{HP} = 6.9 Hz, 1H, ¹CH), 4.62 (d, ²J_{HH} = 12.6 Hz, 1H, PhCH₂), 4.64 (d, ²J_{HH} = 10.7 Hz, 1H, PhCH₂), 4.64 (ddd, ³J_{HP} = 0.7 Hz, ³J_{HH} = 3.2 Hz, ³J_{HH} = 9.3 Hz 1H, ²CH), 4.65 (m, 1H, ⁴CH) 4.70 (d, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, PhCH₂), 4.75 (d, ²J_{HH} = 12.6 Hz, 1H, PhCH₂), 4.78 (d, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, PhCH₂), 4.97 (d, ²J_{HH} = 10.7 Hz, 1H, PhCH₂), 7.23-7.25 (m, 2H, CH_{ar}), 7.30-7.43 (m, 13H, CH_{ar}), 7.52-7.57 (m, 2H, CH_{ar}), 7.65-7.69 (m, 1H, CH_{ar}), 7.95-8.00 (m, 2H, CH_{ar}).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 52.37 (d, ¹J_{CP} = 87.2 Hz, 1C, ¹CH), 68.85 (d, ³J_{CP} = 9.1 Hz, 1C, ⁵CH₂), 71.87 (s, 1C, PhCH₂), 73.39 (s, 1C, PhCH₂), 73.74 (d, ³J_{CP} = 1.8 Hz, 1C, ³CH), 75.70 (s, 1C, PhCH₂), 76.21 (d, ²J_{CP} = 5.8 Hz, 1C, ⁴CH), 79.38 (d, ²J_{CP} = 2.0 Hz, 1C, ²CH), 125.66 (d, ¹J_{CP} = 148.4 Hz, 1C, C_qar), 127.59, 127.73, 127.84, 127.95, 127.98, 128.06, 128.32 (d, ³J_{CP} = 13.9 Hz, 1C, CH_m), 128.42, 128.46, 128.57, 133.24 (d, ²J_{CP} = 9.8 Hz, 1C, CH_o), 133.65 (d, ⁴J_{CP} = 2.9 Hz, 1C, CH_p), 137.27 (s, 1C, C_qBn), 137.94 (s, 1C, C_qBn), 137.09 (s, 1C, C_qBn).

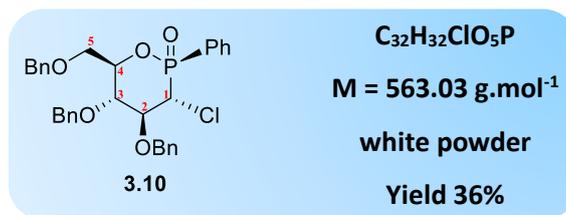
MS (ES⁺) *m/z* = 563.18 (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₃₂H₃₃ClO₅P [M + H]⁺: 563.1754 g.mol⁻¹
Experimental mass: 563.1755 g.mol⁻¹.

Rotatory power (T= 23.5°C, EtOAc, C = 5mg /mL): [α] = -40

• **(S_p,R,S,S,R)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-chloro-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 3.10.**

Under N₂, tetraethylammonium chloride (0.025 g, 0.15 mmol, 1.15 eq) was added to a solution of **3.4b** (0.088 g, 0.13mmol, 1 eq) in acetonitrile (3 mL). The reaction mixture was stirred at 80°C for 3 h. The solvent was evaporated under vacuum. A normal phase chromatography on silica gel using a mixture of n-heptane/ethyl acetate (60:40) as eluent afforded pure **3.10** in 36 % yield.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 32.37 (s).

¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.79 (dd, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, ⁵CH), 4.00 (dd, ²J_{HP} = 3.1 Hz, ³J_{HH} = 10.9 Hz, 1H, ¹CH), 3.98-4.03 (m, 1H, ^{5'}CH), 4.06 (dd, ³J_{HH} = 9.1 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, 1H, ³CH), 4.30 (ddd, ³J_{HP} = 2.4 Hz, ³J_{HH} = 9.1 Hz, ³J_{HH} = 10.9 Hz, 1H, ²CH), 4.56 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, PhCH₂), 4.65 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, PhCH₂), 4.64-4.69 (m, 1H, ⁴CH), 4.70 (d, ²J_{HH} = 10.9 Hz, 1H, PhCH₂), 4.92 (d, ²J_{HH} = 10.3 Hz, 1H, PhCH₂), 4.94 (d, ²J_{HH} = 10.9 Hz, 1H, PhCH₂), 5.02 (d, ²J_{HH} = 10.3 Hz, 1H, PhCH₂), 7.22-7.24 (m, 2H, CH_{ar}), 7.30-7.39 (m, 13H, CH_{ar}), 7.54-7.58 (m, 2H, CH_{ar}), 7.66-7.70 (m, 1H, CH_{ar}), 7.90-7.95 (m, 2H, CH_{ar}).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 55.19 (d, ¹J_{CP} = 88.9 Hz, 1C, ¹CH), 68.36 (d, ³J_{CP} = 9.3 Hz, 1C, ⁵CH₂), 73.49 (s, 1C, PhCH₂), 75.26 (d, ²J_{CP} = 5.4 Hz, 1C, ⁴CH), 75.64 (s, 1C, PhCH₂), 77.01 (s, 1C, PhCH₂), 78.89 (s, 1C, ³CH), 83.05 (d, ²J_{CP} = 2.4 Hz, 1C, ²CH), 126.25 (d, ¹J_{CP} = 144.9 Hz, 1C, C_qar), 127.65, 127.70, 127.83, 127.94, 128.01, 128.08, 128.46, 128.47, 128.51, 128.83 (d, ³J_{CP} = 13.9 Hz, 1C, CH_m), 132.14 (d, ²J_{CP} = 10.2 Hz, 1C, CH_o), 133.78 (d, ⁴J_{CP} = 2.8 Hz, 1C, CH_p), 137.69 (s, 1C, C_qBn), 137.70 (s, 1C, C_qBn), 137.79 (s, 1C, C_qBn).

MS (ES⁺) *m/z* = 563.18 (M+H⁺).

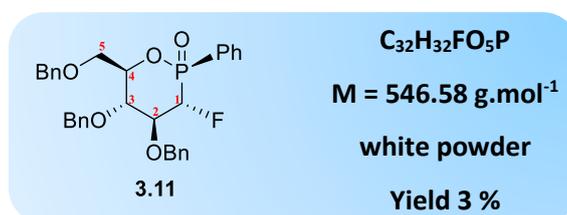
HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₃₂H₃₃ClO₅P [M + H]⁺: 563.1754 g.mol⁻¹, experimental mass: 563.1755 g.mol⁻¹.

Rotatory power (T= 23.5°C, EtOAc, C = 5mg /mL): [α] = 44

Melting point (°C): 127.1-129.3

• **(*S_p,S,S,S,R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-fluoro-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 3.11.**

Under N₂, oxaphosphinane **3b** (0.82 g, 1.5 mmol, 1 eq) in DCM (6 mL), was added slowly at -78°C to a solution of DAST (0.99 mL, 7.5 mmol, 5 eq) in DCM (6 mL). The reaction mixture was stirred for 1 hour at -78°C, and then overnight at 40°C. The reaction mixture was hydrolyzed at 0°C with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The aqueous phase was extracted with DCM, and the organic phase was dried over MgSO₄, and concentrated. The pure product **3.11** was obtained in 3 % yield, after two successive purifications by column chromatography using a mixture of n-heptane/ethyl acetate (60:40) as eluent.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 29.46 (d, ²J_{PF} = 66.0 Hz).

¹⁹F NMR (235.35 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -212.54 (d, ²J_{FP} = 66.0 Hz).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.69 (dd, ³J_{HH} = 2.1 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, ⁵CH), 3.89 (ddd, ³J_{HH} = 2.4 Hz, ⁴J_{HP} = 2.5 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, ⁵CH), 3.94 (dd, ³J_{HH} = 9.7 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, 1H, ³CH), 4.35 (dddd, ³J_{HP} = 2.2 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, ³J_{HP} = 9.7 Hz, ³J_{HF} = 11.8 Hz, 1H, ²CH), 4.45 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, PhCH₂), 4.52 (dddd, ³J_{HH} = 2.1 Hz, ³J_{HH} = 2.4 Hz, ³J_{HP} = 4.4 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, 1H, ⁴CH), 4.54 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, PhCH₂), 4.57 (d, ²J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, PhCH₂), 4.75 (d, ²J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, PhCH₂), 4.78 (ddd, ²J_{HP} = 3.8 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, ²J_{HF} = 49.4 Hz, 1H, ¹CH), 4.85 (d, ²J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, PhCH₂), 4.85 (d, ²J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, PhCH₂), 7.11-7.13 (m, 2H, CH_{ar}), 7.19-7.27 (m, 13H, CH_{ar}), 7.44-7.49 (m, 2H, CH_{ar}), 7.56-7.60 (m, 1H, CH_{ar}), 7.78-7.83 (m, 2H, CH_{ar}).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 68.31 (d, ³J_{CP} = 9.2 Hz, 1C, ⁵CH₂), 73.48 (s, 1C, PhCH₂), 74.94 (d, ³J_{CP} = 5.3 Hz, 1C, ⁴CH), 75.73 (s, 1C, PhCH₂), 76.04 (d, ⁴J_{CP} = 2.5 Hz, 1C, PhCH₂), 77.10 (d, ²J_{CP} = 7.1 Hz, 1C, ³CH), 82.15 (dd, J = 4.8 Hz, J = 15.8 Hz, 1C, ²CH), 91.35 (dd, ¹J_{CP} = 101.7 Hz, ¹J_{CF} = 194.1 Hz, 1C, ¹CH), 126.70 (d, ¹J_{CP} = 140.1 Hz, 1C, C_{qar}), 127.65,

127.78, 127.82, 127.88, 127.91, 128.11, 128.42, 128.44, 128.45, 128.91 (d, $^3J_{CP} = 13.7$ Hz, 1C, **CH_m**), 131.88 (d, $^2J_{CP} = 10.5$ Hz, 1C, **CH_o**), 133.75 (d, $^4J_{CP} = 2.8$ Hz, 1C, **CH_p**), 137.76 (s, 1C, **CqBn**), 137.77 (s, 1C, **CqBn**), 137.86 (s, 1C, **CqBn**).

MS (ES+) $m/z = 547.20$ (M+H⁺).

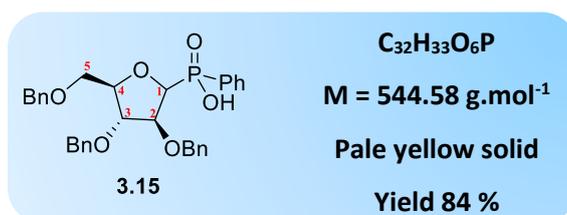
HRMS (Q-TOF MS ES+): Calculated mass for C₃₂H₃₃FO₅P [M + H]⁺: 547.2050 g.mol⁻¹, experimental mass: 547.2039 g.mol⁻¹.

Rotatory power (T= 23.5°C, EtOAc, C = 1mg /mL): [α] = -120

Melting point (°C): 93.1-94.5

• **(S,R,R)-3,4-bis-benzyloxy-5-benzyloxymethyl-tetrahydrofuran-2yl-phenyl-phosphinic acid 3.15.**

Under N₂, potassium fluoride (0.0348 g, 0.6 mmol, 4.00 eq) was added to a solution of **3.4a** (0.104 g, 0.15 mmol, 1 eq) in acetonitrile (3 mL). The reaction mixture was stirred at 80°C for 5 h and, the solvent was evaporated. A solution KOH (9 mL, 1M) was added to the residue and the mixture was extracted with DCM (3 x 3 mL). Organic layer was dried over sodium sulfate, filtered through cotton and concentrated under vacuum to give pure **3.15** in 84 % yield.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21.37 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.13 (dd, $J_{HH} = 5.4$, $^2J_{HH} = 10.0$, 1H, **⁵CH**), 3.21 (dd, $^3J_{HH} = 7.4$, $^2J_{HH} = 10.0$, 1H, **⁵CH**), 3.61 (dd, $^3J_{HH} = 2.5$, $J_{HH} = 3.9$, 1H, **³CH**), 3.82 (d, $^2J_{HH} = 11.5$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 3.87 (d, $^2J_{HH} = 11.5$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 3.90 (dd, $^2J_{HP} = 1.7$ Hz, $^3J_{HH} = 5.6$ Hz, 1H, **¹CH**), 4.02 (ddd, $^3J_{HH} = 2.5$ Hz, $^3J_{HH} = 5.6$ Hz, $^3J_{HP} = 11.5$ Hz, 1H, **²CH**), 4.10 (bs, 1H, **⁴CH**), 4.13 (d, $^2J_{HH} = 12.4$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.19 (d, $^2J_{HH} = 12.5$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.22 (d,

$^2J_{HH} = 12.5$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.24 (d, $^2J_{HH} = 12.4$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.51 (s, 1H, OH), 6.78-6.80 (m, 2H, **CH_{ar}**), 6.99-7.16 (m, 16H, **CH_{ar}**), 7.75-7.79 (m, 2H, **CH_{ar}**).

^{13}C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 68.52 (bs, 1C, **⁵CH₂**), 71.16 (s, 1C, **CH₂**), 71.63 (s, 1C, **CH₂**), 72.90 (s, 1C, **CH₂**), 81.42 (d, $^3J_{CP} = 5.0$ Hz, 1C, **⁴CH**), 82.65 (d, $^1J_{CP} = 110.3$ Hz, 1C, **¹CH**), 85.06 (d, $^3J_{CP} = 5.1$ Hz, 1C, **³CH**), 85.67 (d, $^2J_{CP} = 5.0$ Hz, 1C, **²CH**), 127.29, 127.49, 127.60, 127.62, 127.77, 127.95, 128.06, 128.07, 128.30, 128.33, 130.19, 132.50 (d, $J_{CP} = 8.5$ Hz, 1C), 137.44 (d, $^1J_{CP} = 122.5$ Hz, 1C, **C_{qar}**), 137.63 (s, 1C, **C_{qBn}**), 137.98 (s, 1C, **C_{qBn}**), 138.13 (s, 1C, **C_{qBn}**).

MS (ES+) $m/z = 545.21$ (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES+): Calculated mass for C₃₂H₃₄O₆P [M + H]⁺: 545.2093 g.mol⁻¹, experimental mass: 545.2093 g.mol⁻¹.

Melting point (°C): 74.5-77

• **(*R_p,R,R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-ene-2-phenyl-2-oxo-2 λ^5 -[1,2]oxaphosphinane 3.12.**

Under N₂, cesium fluoride (0.245 g, 1.61 mmol, 4 eq) was added to a solution of compound **3.5** (0.264 g, 0.4 mmol, 1.00 eq) in DMSO (8 mL). The reaction mixture was stirred at 95°C for 75 min. The solvent was evaporated, and DCM was added. The organic layer was washed with water, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel with ethyl acetate/ n-heptane (70/30) to give the pure product **3.12** in 80 % yield.



^{31}P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 27.96 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.72 (dd, ³J_{HH} = 2.1 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, ⁵CH), 3.87 (dt, ³J_{HH} = 2.5 Hz, ⁴J_{HP} = 2.5 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, ^{5'}CH), 4.41 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, PhCH₂), 4.47 (d, ²J_{HH} = 10.4 Hz, 1H, PhCH₂), 4.54 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, PhCH₂), 4.58 (ddd, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, ⁴J_{HP} = 2.0 Hz, ³J_{HH} = 9.6 Hz, 1H, ³CH), 4.66 (dddd, ³J_{HH} = 2.1 Hz, ³J_{HH} = 2.5 Hz, ³J_{HP} = 4.9 Hz, ³J_{HH} = 9.6 Hz, 1H, ⁴CH), 4.74 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, PhCH₂), 4.79 (d, ²J_{HH} = 10.4 Hz, 1H, PhCH₂), 4.86 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, PhCH₂), 4.90 (dd, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, ²J_{HP} = 12.2 Hz, , 1H, ¹CH), 7.05-7.09 (m, 2H, CH_{ar}), 7.14-7.30 (m, 13H, CH_{ar}), 7.35-7.39 (m, 2H, CH_{ar}), 7.45-7.49 (m, 1H, CH_{ar}), 7.72-7.77 (m, 2H, CH_{ar}).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 68.70 (d, ³J_{CP} = 8.6 Hz, 1C, ⁵CH₂), 70.43 (d, ⁴J_{CP} = 1.6 Hz 1C, PhCH₂), 72.25 (d, ³J_{CP} = 4.1 Hz, 1C, ³CH), 73.56 (s, 1C, PhCH₂), 74.64 (d, ²J_{CP} = 6.4 Hz, 1C, ⁴CH), 75.44 (s, 1C, PhCH₂), 87.58 (d, ¹J_{CP} = 133.5 Hz, 1C, ¹CH), 127.74, 127.78, 127.93, 127.99, 128.33, 128.36, 128.40, 128.50, 128.57, 128.72, 131.84 (d, ²J_{CP} = 10.7 Hz, 1C, CH_o), 131.86 (d, ¹J_{CP} = 152.3 Hz, 1C, C_{qar}), 132.39 (d, ⁴J_{CP} = 2.8 Hz, 1C, CH_p), 134.95 (s, 1C, C_{qBn}), 137.42 (s, 1C, C_{qBn}), 137.97 (s, 1C, C_{qBn}), 169.18 (d, ²J_{CP} = 11.8 Hz, 1C, ²C_q).

MS (ES⁺) *m/z* = 527.20 (M+H⁺).

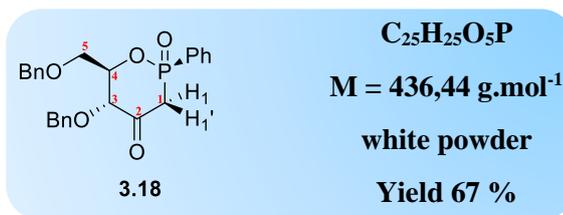
HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₃₂H₃₂O₅P [M + H]⁺: 527.1987 g.mol⁻¹, experimental mass: 527.1986 g.mol⁻¹.

Rotatory power (T= 23.5°C, EtOAc, C = 5mg /mL): [α] = 100°

Melting point (°C): 95.8 – 96.6

• **(2*R*,5*R*,6*R*)-5-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinan-4-one 3.18.**

Under N₂, to a stirred solution of **3.12** (0.104 g, 0.2 mmol, 1.00 eq) in acetone (2 mL) was added hydrochloric acid (0.05 mL, 37 %). The reaction mixture was stirred at 50°C for 1 h. The acetone was removed under reduced pressure, and ethyl acetate was added to the crude mixture. The organic layer was washed three times with a saturated aqueous solution of potassium bicarbonate and then with water, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The obtained solid was triturated in diethyl ether to give pure **3.18** in 67 % yield after filtration.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 35.93 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.25 (ddd, $^4J_{HH} = 1.0$ Hz, $^2J_{HH} = 13.4$ Hz, 1H, $^2J_{HP} = 15.4$ Hz, **¹CH**), 3.37 (dd, $^2J_{HP} = 11.9$ Hz, $^2J_{HH} = 13.4$ Hz, 1H, **^{1'}CH**), 3.85 (dd, $^3J_{HH} = 2.0$ Hz, $^2J_{HH} = 11.0$ Hz, 1H, **⁵CH**), 3.99 (dt, $^4J_{HP} = 2.5$ Hz, $^3J_{HH} = 2.5$ Hz, $^2J_{HH} = 11.0$ Hz, 1H, **^{5'}CH**), 4.51 (d, $^2J_{HH} = 11.1$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.54 (m, $^4J_{HH} = 1.0$ Hz, $^3J_{HH} = 9.6$ Hz, 1H, **³CH**), 4.55 (d, $^2J_{HH} = 12.1$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.63 (d, $^2J_{HH} = 12.1$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.74 (dddd, $^3J_{HH} = 2.0$ Hz, $^3J_{HH} = 2.5$ Hz, $^3J_{HP} = 3.8$ Hz, $^3J_{HH} = 9.6$ Hz, 1H, **⁴CH**), 4.90 (d, $^2J_{HH} = 11.1$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 7.30-7.39 (m, 10H, **CH_{ar}**), 7.52-7.57 (m, 2H, **CH_{ar}**), 7.63-7.68 (m, 1H, **CH_{ar}**), 7.88-7.93 (m, 2H, **CH_{ar}**).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 46.09 (d, $^1J_{CP} = 72.2$ Hz, 1C, **¹CH₂**), 68.50 (d, $^3J_{CP} = 9.4$ Hz, 1C, **⁵CH₂**), 73.44 (s, 1C, **PhCH₂**), 73.52 (s, 1C, **PhCH₂**), 75.82 (d, $^2J_{CP} = 7.1$ Hz, 1C, **⁴CH**), 79.61 (s, 1C, **⁴CH**), 127.65, 127.85, 128.19, 128.30, 128.46, 128.49, 128.91 (d, $^3J_{CP} = 14.0$ Hz, 1C, **CH_m**), 129.71 (1 transition, 1C, **C_q_{ar}**), 131.51 (d, $^2J_{CP} = 10.9$ Hz, 1C, **CH_o**), 133.54 (d, $^4J_{CP} = 2.9$ Hz, 1C, **CH_p**), 136.86 (s, 1C, **C_q_{Bn}**), 137.79 (s, 1C, **C_q_{Bn}**), 197.82 (s, 1C, **²C=O**).

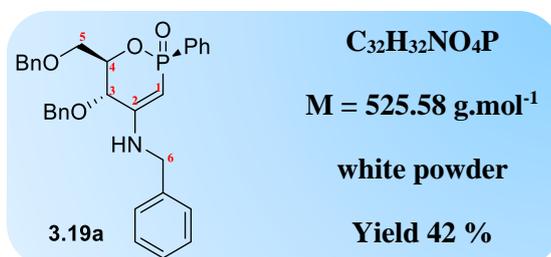
MS (ES⁺) $m/z = 437.15$ (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₂₅H₂₆O₅P [M + H]⁺: 437.1518 g.mol⁻¹, experimental mass: 437.1519 g.mol⁻¹.

- **(2*R*,5*S*,6*R*)-4-benzylamino-5-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-5,6-dihydro-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 3.19a.**

Under N₂, benzylamine (30 μ L, 0.28 mmol, 1.2 eq) was added to a solution of phostine **3.18** (0.1 g, 0.23 mmol, 1.0 eq) in titanium isopropoxide (0.4 mL). After 2 h at room temperature, NaBH₃CN (15.8 mg, 0.25 mmol, 1.1 eq) and EtOH (1.2 mL) were added, and the reaction mixture was stirred overnight. Water was added, the resulting precipitate was filtered over

Celite and washed with ethanol and DCM, and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography over silica using a mixture of *n*-heptane/ethyl acetate (40/60 to 00/100) as eluent, affording **3.19a** in 42 % yield.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 30.42 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.94 (dd, ³J_{HH} = 1.8 Hz, ²J_{HH} = 11.6 Hz, 1H, **⁵CH**), 4.07 (ddd, ³J_{HH} = 1.9 Hz, ⁴J_{HP} = 3.0 Hz, ²J_{HH} = 11.6 Hz, 1H, **^{5'}CH**), 4.01-4.11 (m, 2H, **⁶CH₂**), 4.27 (dd, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, ²J_{HP} = 13.5 Hz, 1H, **¹CH**), 4.58 (d, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.62 (d, ²J_{HH} = 11.7 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.60-4.63 (m, 1H, **³CH**), 4.67 (dddd, ³J_{HH} = 1.8 Hz, ³J_{HH} = 1.9 Hz, ³J_{HP} = 3.6 Hz, ³J_{HH} = 10.1 Hz, 1H, **⁴CH**), 4.74 (d, ²J_{HH} = 11.7 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.81 (d, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, **PhCH₂**), 5.24 (m, 1H, **-NH**), 7.11-7.18 (m, 4H, **CH_{ar}**), 7.23-7.35 (m, 11H, **CH_{ar}**), 7.40-7.45 (m, 2H, **CH_{ar}**), 7.48-7.53 (m, 1H, **CH_{ar}**), 7.80-7.86 (m, 2H, **CH_{ar}**).

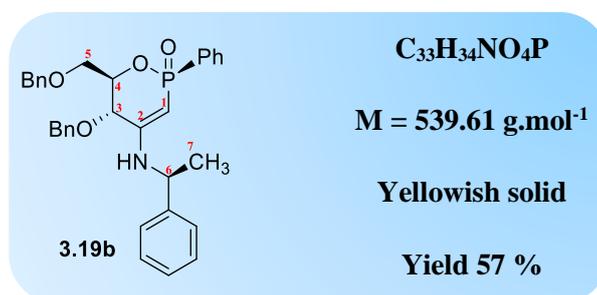
¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 47.03 (s, 1C, **⁶CH₂**), 68.85 (d, ³J_{CP} = 8.3 Hz, 1C, **⁵CH₂**), 72.73 (d, ³J_{CP} = 5.6 Hz, 1C, **³CH**), 73.86 (s, 1C, **PhCH₂**), 74.51 (d, ²J_{CP} = 6.6 Hz, 1C, **⁴CH**), 74.61 (s, 1C, **PhCH₂**), 75.55 (d, ¹J_{CP} = 145.9 Hz, 1C, **¹CH**), 127.74, 127.78, 127.85, 128.11, 128.25, 128.41, 128.44, 128.59, 128.76, 128.87, 131.87 (d, ²J_{CP} = 10.7 Hz, 1C, **CH_o**), 131.49 (d, ⁴J_{CP} = 2.8 Hz, 1C, **CH_p**), 134.22 (d, ¹J_{CP} = 151.5 Hz, 1C, **C_{qar}**), 136.64 (s, 1C, **C_{qBn}**), 136.71 (s, 1C, **C_{qBn}**), 137.87 (s, 1C, **C_q**), 157.54 (d, ²J_{CP} = 10.9 Hz 1C, **²C_q**).

MS (ES⁺) *m/z* = 526.21 (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₃₂H₃₃NO₄P [M + H]⁺: 526.2147 g.mol⁻¹, experimental mass: 526.2145 g.mol⁻¹.

• **(2*R*,5*S*,6*R*)-5-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-4-(1-phenylethyl)amino-5,6-dihydro-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 3.19b.**

Under N₂, methylbenzylamine (60 μL, 0.46 mmol, 2 eq) was added to a solution of phostine **3.18** (0.1 g, 0.23 mmol, 1.0 eq) in titanium isopropoxide (0.4 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. Water was added, the resulting precipitate was filtered over Celite and washed with ethanol and DCM, and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography over silica using a mixture of *n*-heptane/ethyl acetate (60/40 to 00/100) as eluent, affording **3.19b** in 57 % yield.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 30.39(s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.21 (d, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 3H, **⁷CH₃**), 3.93 (dd, ³J_{HH} = 1.5 Hz, ²J_{HH} = 11.5 Hz, 1H, **⁵CH**), 4.05-4.10 (m, 2H, **^{5'}CH**, **¹CH**), 4.26 (m, 1H, **⁶CH**), 4.59-4.65 (m, 2H, **³CH**, **⁴CH**), 4.63 (d, ²J_{HH} = 11.5 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.63 (d, ²J_{HH} = 11.9 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.75 (d, ²J_{HH} = 11.9 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.88 (d, ²J_{HH} = 11.5 Hz, 1H, **PhCH₂**), 5.26 (dd, ⁴J_{HP} = 4.3 Hz, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 1H, **-NH**), 7.10-7.13 (m, 2H, **CH_{ar}**), 7.22-7.53 (m, 16H, **CH_{ar}**), 7.82-7.88 (m, 2H, **CH_{ar}**).

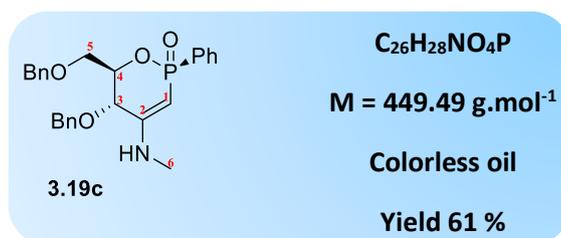
¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 23.20 (s, 1C, **⁷CH₃**), 52.20 (s, 1C, **⁶CH₂**), 68.89 (d, ³J_{CP} = 8.3 Hz, 1C, **⁵CH₂**), 73.01 (d, ³J_{CP} = 5.7 Hz, 1C, **CH**), 73.85 (s, 1C, **PhCH₂**), 74.37 (d, ²J_{CP} = 6.5 Hz, 1C, **CH**), 74.55 (s, 1C, **PhCH₂**), 76.06 (d, ¹J_{CP} = 146.5 Hz, 1C, **¹CH**), 125.55, 127.44, 127.78, 127.83, 128.10, 128.24, 128.42, 128.60, 128.72, 128.86, 129.05, 131.35, 131.42, 131.45, 134.40 (d, ¹J_{CP} = 151.6 Hz, 1C, **C_{qar}**), 136.96 (s, 1C, **C_{qBn}**), 137.92 (s, 1C, **C_{qBn}**), 142.59 (s, 1C, **C_q**), 156.30 (d, ²J_{CP} = 10.9 Hz 1C, **²C_q**).

MS (ES⁺) m/z = 540.23 (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₃₃H₃₅NO₄P [M + H]⁺: 540.2304 g.mol⁻¹, experimental mass: 540.2302 g.mol⁻¹.

• **(2*R*,5*S*,6*R*)-5-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-4-methylamino-5,6-dihydro-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 3.19c.**

Under N₂, methylamine (230 μL, 0.46 mmol, 2 eq) was added to a solution of phostine **3.18** (0.1 g, 0.23 mmol, 1.0 eq) in titanium isopropoxide (0.4 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. Water was added, the resulting precipitate was filtered over Celite and washed with methanol and ethyl acetate, and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography over silica using a mixture of *n*-heptane/ethyl acetate/EtOH (80/20/00 to 00/95/05) as eluent, leading to **3.19c** in 61 % yield.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 30.75 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.56 (d, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 3H, **⁶CH₃**), 3.83 (dd, ³J_{HH} = 1.7 Hz, ²J_{HH} = 11.6 Hz, 1H, **⁵CH**), 3.96 (ddd, ³J_{HH} = 1.9 Hz, ⁴J_{HP} = 3.0 Hz, ²J_{HH} = 11.6 Hz, 1H, **⁵CH**), 4.08 (dd, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, ²J_{HP} = 13.6 Hz, 1H, **¹CH**), 4.48-4.56 (m, 2H, **³CH**, **⁴CH**), 4.51 (d, ²J_{HH} = 11.8 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.53 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.63 (d, ²J_{HH} = 11.8 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.76 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, **PhCH₂**), 5.03 (m, 1H, **-NH**), 7.16-7.44 (m, 13H, **CH_{ar}**), 7.76-7.81 (m, 2H, **CH_{ar}**).

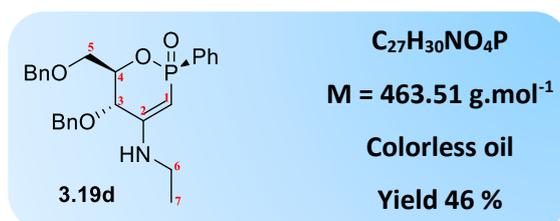
¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 29.31 (s, 1C, **⁶CH₃**), 68.91 (d, ³J_{CP} = 8.3 Hz, 1C, **⁵CH₂**), 73.08 (d, ³J_{CP} = 5.5 Hz, 1C, **CH**), 73.85 (s, 1C, **PhCH₂**), 74.31 (d, ¹J_{CP} = 146.8 Hz, 1C, **¹CH**), 74.53 (d, ²J_{CP} = 6.7 Hz, 1C, **CH**), 74.75 (s, 1C, **PhCH₂**), 127.73, 127.78, 127.90, 128.03, 128.10, 128.24, 128.38, 128.50, 128.83, 131.32, 131.43, 134.40 (d, ¹J_{CP} = 151.8 Hz, 1C, **C_{qar}**), 136.94 (s, 1C, **C_{qBn}**), 137.91 (s, 1C, **C_{qBn}**), 159.02 (d, ²J_{CP} = 11.2 Hz 1C, **²C_q**).

MS (ES+) $m/z = 450.18$ ($M+H^+$).

HRMS (Q-TOF MS ES+): Calculated mass for $C_{26}H_{29}NO_4P$ [$M + H$] $^+$: 450.1834 $g \cdot mol^{-1}$, experimental mass: 450.1838 $g \cdot mol^{-1}$.

• **(2*R*p,5*S*,6*R*)-5-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-4-ethylamino-5,6-dihydro-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 3.19d.**

Under N_2 , ethylamine (230 μ L, 0.46 mmol, 2 eq) was added to a solution of phostine **3.18** (0.1 g, 0.23 mmol, 1.0 eq) in titanium isopropoxide (0.4 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. Water was added, the resulting precipitate was filtered over Celite and washed with ethanol and DCM, and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography over silica using a mixture of *n*-heptane/ethyl acetate/EtOH (40/60/00 to 00/90/10) as eluent, affording **3.19d** in 46 % yield.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 31.03 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.96 (t, ³ $J_{HH} = 7.2$ Hz, 3H, ⁷CH₃), 2.82 (m, 2H, ⁶CH₂), 3.83 (dd, ³ $J_{HH} = 1.9$ Hz, ² $J_{HH} = 11.5$ Hz, 1H, ⁵CH), 3.96 (ddd, ³ $J_{HH} = 2.0$ Hz, ⁴ $J_{HP} = 3.0$ Hz, ² $J_{HH} = 11.5$ Hz, 1H, ^{5'}CH), 4.05 (dd, ⁴ $J_{HH} = 1.5$ Hz, ² $J_{HP} = 13.8$ Hz, 1H, ¹CH), 4.44-4.57 (m, 2H, ³CH, ⁴CH), 4.50 (d, ² $J_{HH} = 11.4$ Hz, 1H, PhCH₂), 4.52 (d, ² $J_{HH} = 11.8$ Hz, 1H, PhCH₂), 4.63 (d, ² $J_{HH} = 11.8$ Hz, 1H, PhCH₂), 4.75 (d, ² $J_{HH} = 11.4$ Hz, 1H, PhCH₂), 4.77 (m, 1H, -NH), 7.18-7.36 (m, 12H, CH_{ar}), 7.38-7.43 (m, 1H, CH_{ar}), 7.74-7.80 (m, 2H, CH_{ar}).

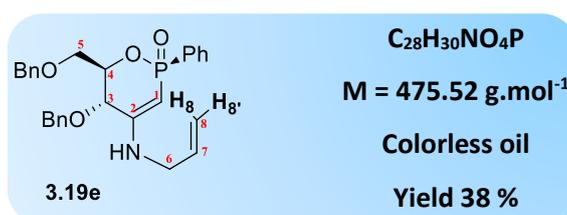
¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13.40 (s, 1C, ⁷CH₃), 37.09 (s, 1C, ⁶CH₂), 68.89 (d, ³ $J_{CP} = 8.3$ Hz, 1C, ⁵CH₂), 72.99 (d, ³ $J_{CP} = 5.6$ Hz, 1C, ³CH), 73.83 (s, 1C, PhCH₂), 74.07 (d, ¹ $J_{CP} = 147.2$ Hz, 1C, ¹CH), 74.48 (d, ² $J_{CP} = 6.6$ Hz, 1C, ⁴CH), 74.76 (s, 1C, PhCH₂), 127.76, 127.81, 128.11, 128.25, 128.40, 128.64, 128.95, 131.32, 131.42, 134.45 (d, ¹ $J_{CP} = 151.6$ Hz, 1C, C_{qar}), 136.95 (s, 1C, C_{qBn}), 137.92 (s, 1C, C_{qBn}), 157.79 (d, ² $J_{CP} = 11.1$ Hz 1C, ²C_q).

MS (ES+) $m/z = 464.20$ (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES+): Calculated mass for C₂₆H₂₉NO₄P [M + H]⁺: 464.1991 g.mol⁻¹, experimental mass: 464.1992 g.mol⁻¹.

• **(2*R*,5*S*,6*R*)-4-allylamino-5-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-5,6-dihydro-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 3.19e.**

Under N₂, allylamine (34.4 μL, 0.46 mmol, 2 eq) was added to a solution of phostine **3.18** (0.1 g, 0.23 mmol, 1.0 eq) in titanium isopropoxide (0.4 mL) and mixture was stirred overnight at room temperature. Water was added, the resulting precipitate was filtered over Celite and washed with ethanol and DCM, and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography over silica using a mixture of *n*-heptane/ethyl acetate (60/40 to 00/100) as eluent, leading to **3.19e** in 38 % yield.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 30.87 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.43-3.47 (m, 2H, ⁶CH₂), 3.83 (dd, ³J_{HH} = 1.9 Hz, ²J_{HH} = 11.6 Hz, 1H, ⁵CH), 3.97 (ddd, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ⁴J_{HP} = 3.0 Hz, ²J_{HH} = 11.6 Hz, 1H, ⁵CH), 4.12 (dd, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, ²J_{HP} = 13.5 Hz, 1H, ¹CH), 4.49-4.58 (m, 2H, ³CH, ⁴CH), 4.52 (d, ²J_{HH} = 11.8 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.53 (d, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.63 (d, ²J_{HH} = 11.8 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.76 (d, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, **PhCH₂**), 5.02 (m, 1H, -NH), 5.02 (dtd, ²J_{HH} = 1.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, 1H, ⁸CH), 5.05 (dq, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, ³J_{HH} = 10.4 Hz, 1H, ⁸CH), 5.62 (ddt, ³J_{HH} = 5.6 Hz, ³J_{HH} = 5.6 Hz, ³J_{HH} = 10.4 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, 1H, ⁷CH), 7.19-7.44 (m, 13H, **CH_{ar}**), 7.74-7.79 (m, 2H, **CH_{ar}**).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 44.99 (s, 1C, ⁶CH₂), 68.90 (d, ³J_{CP} = 8.4 Hz, 1C, ⁵CH₂), 72.97 (d, ³J_{CP} = 5.6 Hz, 1C, **CH**), 73.86 (s, 1C, **PhCH₂**), 74.55 (d, ²J_{CP} = 6.6 Hz, 1C,

CH), 74.73 (s, 1C, **PhCH₂**), 75.18 (d, $^1J_{CP} = 146.3$ Hz, 1C, **¹CH**), 117.44 (s, 1C, **⁸CH₂**), 127.75, 127.80, 128.12, 128.25, 128.28, 128.39, 128.58, 128.89, 131.38 (d, $^2J_{CP} = 10.7$ Hz, 1C, **CH_o**), 131.50 (d, $^4J_{CP} = 2.8$ Hz, 1C, **CH_p**), 132.52 (s, 1C, **⁷CH**), 134.14 (d, $^1J_{CP} = 151.9$ Hz, 1C, **C_{qar}**), 136.85 (s, 1C, **C_{qBn}**), 137.89 (s, 1C, **C_{qBn}**), 157.66 (d, $^2J_{CP} = 11.0$ Hz 1C, **²C_q**).

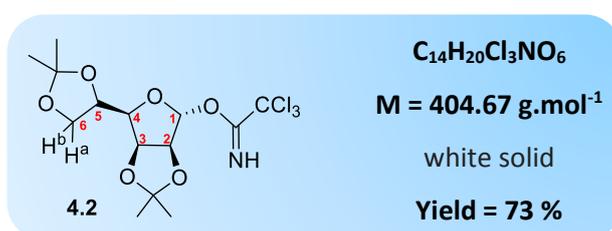
MS (ES⁺) $m/z = 476.20$ (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₂₈H₃₁NO₄P [M + H]⁺: 476.1991 g.mol⁻¹, experimental: 476.1996 g.mol⁻¹.

Partie expérimentale du chapitre 4

- **2,3:5,6-di-*O*-isopropylidene-1-*O*-trichloroacetimidyl- α -D-mannofuranose 4.2.**

In a dried and N₂ flushed 100 mL flask was introduced 2,3:5,6-Di-*O*-isopropylidene- α -D-mannofuranose (1 g, 3.84 mmol, 1 eq), DCM (30 mL), trichloroacetonitrile (3.85 mL, 38.4 mmol, 10 eq) and sodium hydride (0.11 g, 4.6 mmol, 1.2 eq). The resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature. Then, the reaction mixture was filtered on Celite, and the obtained filtrate was evaporated under reduced pressure to produce a slightly colored oil. This oil was then triturated in hexane thus resulting in a white precipitate. After the filtration, the resulting product was evaporated to give an oil that crystallizes spontaneously to give the pure trichloroacetimidate derivative **4.2** in 73 % yield.



¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.39 (s, 3H, CH₃), 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.47 (s, 3H, CH₃), 1.52 (s, 3H, CH₃), 4.05 (dd, ³J_{HH} = 4.2 Hz, ²J_{HH} = 8.9 Hz, 1H, ^{6a}CH), 4.11-4.16 (m, 2H, ⁴CH, ^{6b}CH), 4.45 (ddd, ³J_{HH} = 4.2 Hz, ³J_{HH} = 6.2 Hz, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, ⁵CH), 4.88 (d, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, ²CH), 4.94 (dd, ³J_{HH} = 3.4 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, ³CH), 6.28 (s, 1H, ¹CH), 8.61 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24.76 (s, 1C, CH₃), 25.14 (s, 1C, CH₃), 26.00 (s, 1C, CH₃), 26.95 (s, 1C, CH₃), 67.06 (s, 1C, ⁶CH₂), 72.72 (s, 1C, ⁵CH), 79.26 (s, 1C, ³CH), 82.93 (s, 1C, ⁴CH), 84.81 (s, 1C, ²CH), 104.82 (s, 1C, ¹CH), 109.45 (s, 1C, Cq), 113.45 (s, 1C, Cq), 160.70 (s, 1C, CqNH).

- **2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-ribofuranosyl trichloroacetimidate 4.4.**

Protocol 1:

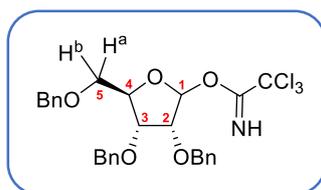
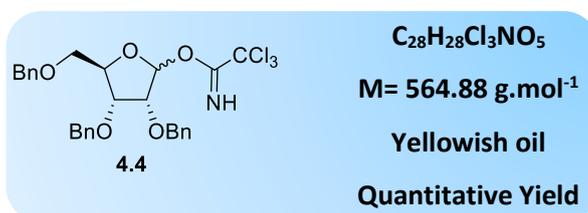
In a dried and N₂ flushed 50 mL flask, to a stirred solution of 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-ribofuranose (1 g, 2.38 mmol, 1 eq) in DCM (20 mL), were added trichloroacetonitrile (4 mL, 40 mmol, 16.8 eq) and potassium carbonate (396 mg, 2.87 mmol, 1.2 eq). The resulting mixture was stirred

overnight at room temperature, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure to give the two anomers with a ratio of 86/14 as a yellowish oil in quantitative yield.

Protocol 2

In a dried and N₂ flushed 50 mL flask, to a stirred solution of 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-ribofuranose (0.5 g, 1.2 mmol, 1 eq) in DCM (15 mL), were added trichloroacetonitrile (1.19 mL, 12 mmol, 10 eq) and potassium hydride (57 mg, 1.43 mmol, 1.2 eq). The resulting mixture was stirred for 30 min at room temperature, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure to give the two anomers with a ratio of 90/10 as a yellowish oil in quantitative yield.

The obtained oil for the two protocol was used in the glycosylation step without purification.



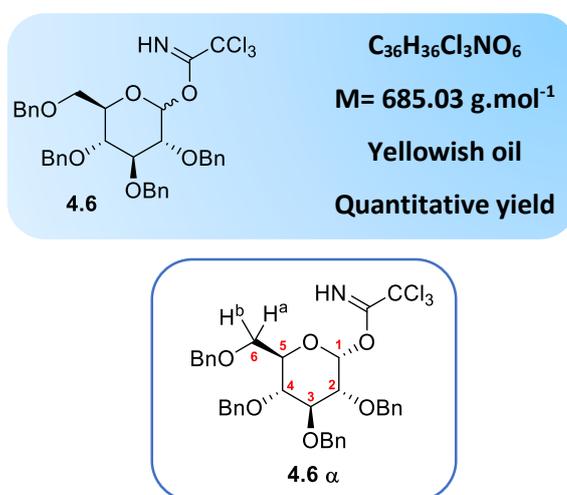
¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.66 (dd, ³J_{HH} = 5.2 Hz, ²J_{HH} = 11.0 Hz, 1H, ^{5a}CH), 3.75 (dd, ³J_{HH} = 3.7 Hz, ²J_{HH} = 11.0 Hz, 1H, ^{5b}CH), 4.11 (d, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 1H, ²CH), 4.18 (dd, ³J_{HH} = 4.6 Hz, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1H, ³CH), 4.49 (d, ²J_{HH} = 11.7 Hz, 1H, PhCH₂), 4.50-4.56 (m, 1H, ⁴CH), 4.59 (d, ²J_{HH} = 11.7 Hz, 1H, PhCH₂), 4.60 (d, ²J_{HH} = 5.1 Hz, 2H, PhCH₂), 4.71 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, PhCH₂), 4.84 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, PhCH₂), 6.37 (s, 1H, ¹CH), 7.27-7.45 (m, 15H, CH_{ar}), 8.51 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 70.19 (s, 1C, ⁵CH₂), 72.18 (s, 1C, PhCH₂), 72.54 (s, 1C, PhCH₂), 73.24 (s, 1C, PhCH₂), 77.21 (s, 1C, CH), 78.46 (s, 1C, CH), 82.14 (s, 1C, CH), 103.41 (s, 1C, ¹CH), 127.52, 127.64, 127.92, 127.96, 127.98, 128.15, 128.30, 128.40, 128.47, 137.47 (s, 2C, CqBn), 138.19 (s, 1C, CqBn), 160.75 (s, 1C, CqNH).

- **2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranosyl trichloroacetimidate 4.6.**

In a dried and N₂ flushed 50 mL flask, to a stirred solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranose (0.54 g, 1 mmol, 1 eq) in DCM (15 mL), were added trichloroacetonitrile (1.0 mL, 10 mmol, 10 eq) and potassium hydride (48 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq). The resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure to afford the two anomers α/β with a ratio of 91/9 as a yellowish oil in quantitative yield.

The obtained oil was used in the glycosylation step without purification.



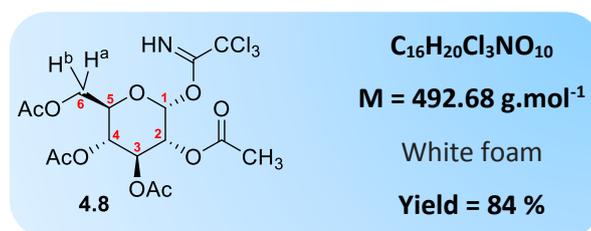
¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.59 (d, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ³J_{HH} = 11.0 Hz, 1H, ^{6a}CH), 3.69 (dd, ³J_{HH} = 3.5 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, ²CH), 3.70 (d, ³J_{HH} = 3.3 Hz, ³J_{HH} = 11.0 Hz, 1H, ^{6b}CH), 3.71 (dd, ³J_{HH} = 9.7 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, 1H, ⁴CH), 3.91 (ddd, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ³J_{HH} = 3.3 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, 1H, ⁵CH), 3.97 (dd, ³J_{HH} = 9.4 Hz, ³J_{HH} = 9.4 Hz, 1H, ³CH), 4.39 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.45 (d, ²J_{HH} = 10.6 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.52 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.60 (d, ²J_{HH} = 11.8 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.67 (d, ²J_{HH} = 11.8 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.75 (d, ²J_{HH} = 11.0 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.78 (d, ²J_{HH} = 10.6 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.88 (d, ²J_{HH} = 11.0 Hz, 1H, **PhCH₂**), 6.44 (d, ³J_{HH} = 3.5 Hz, 1H, ¹CH), 7.05-7.09 (m, 2H, **CH_{ar}**), 7.17-7.24 (m, 18H, **CH_{ar}**) 8.50 (s, 1H, **NH**).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 68.04 (s, 1C, ⁶CH₂), 72.90 (s, 1C, **PhCH₂**), 73.31 (s, 1C, ⁵CH), 73.50 (s, 1C, **PhCH₂**), 75.37 (s, 1C, **PhCH₂**), 75.67 (s, 1C, **PhCH₂**), 76.81 (s, 1C, ⁴CH), 79.37 (s, 1C, ²CH), 81.40 (s, 1C, ³CH), 94.41 (d, ³J_{CP} = 8.4 Hz 1C, ¹CH), 127.64(s), 127.66(s), 127.74(s), 127.77(s), 127.86(s), 127.99(s), 128.03(s), 128.11 (s), 128.38 (s), 128.40

(s), 128.42 (s), 128.44 (s), 137.84 (s, 1C, **CqBn**), 137.97 (s, 1C, **CqBn**), 138.06 (s, 1C, **CqBn**), 138.63 (s, 1C, **CqBn**), 161.36 (s, 1C, **CqNH**).

• **2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyl trichloroacetimidate **4.8**.**

In a dried and N₂ flushed 50 mL flask, to a suspension of 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranose (0.9 g, 2.6 mmol, 1 eq) and activated molecular sieves in dichloromethane (15 mL) was added trichloroacetonitrile (2.6 mL, 26 mmol, 10 eq) at 0°C and the solution was stirred for 1h. At which point, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) (80 μ L, 0.52 mmol, 0.2 eq) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4.5 h, filtered through Celite and the solvent was evaporated under vacuum. A normal phase chromatography on silica gel using a mixture of hexane/ethyl acetate (2/1) as eluent, afforded the pure 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyl trichloroacetimidate **4.8** in 84 % yield.



¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.93 (s, 3H, **CH₃**), 1.94 (s, 3H, **CH₃**), 1.96 (s, 3H, **CH₃**), 1.98 (s, 3H, **CH₃**), 4.03 (dd, ³*J*_{HH} = 2.1 Hz, ²*J*_{HH} = 12.3 Hz, 1H, **^{6a}CH**), 4.13 (ddd, ³*J*_{HH} = 2.1 Hz, ³*J*_{HH} = 4.2 Hz, ³*J*_{HH} = 10.3 Hz, 1H, **⁵CH**), 4.19 (dd, ³*J*_{HH} = 4.2 Hz, ²*J*_{HH} = 12.3 Hz, 1H, **^{6b}CH**), 5.04 (dd, ³*J*_{HH} = 3.7 Hz, ³*J*_{HH} = 10.2 Hz, 1H, **²CH**), 5.09 (dd, ³*J*_{HH} = 9.5 Hz, ³*J*_{HH} = 10.3 Hz, 1H, **⁴CH**), 5.47 (dd, ³*J*_{HH} = 9.5 Hz, ³*J*_{HH} = 10.2 Hz, 1H, **³CH**), 6.46 (d, ³*J*_{HH} = 3.7 Hz, 1H, **¹CH**), 8.69 (s, 1H, **NH**).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 20.32 (s, **CH₃**), 20.47 (s, **CH₃**), 20.55 (s, **CH₃**), 61.27 (s, **⁶CH₂**), 67.65 (s, **CH**), 69.58 (s, **CH**), 69.74 (s, **CH**), 69.92 (s, **CH**), 92.77 (s, **¹CH**), 160.51 (s, **CqNH**), 169.35 (s, **Cq**), 169.67 (s, **Cq**), 169.83 (s, **Cq**), 170.35 (s, **Cq**).

Synthesis of pseudo-disaccharides

- **(2*Sp*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-(2,3:5,6-Di-*O*-isopropylidène-D-mannofuranosyl-2-phenyl-2-oxo-2λ5-[1,2]-oxaphosphinane, **4.9** and **(2*Sp*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-(2,3-*O*-isopropylidène-D-mannofuranosyl-2-phenyl-2-oxo-2λ5-[1,2]-oxaphosphinane **4.10**.****

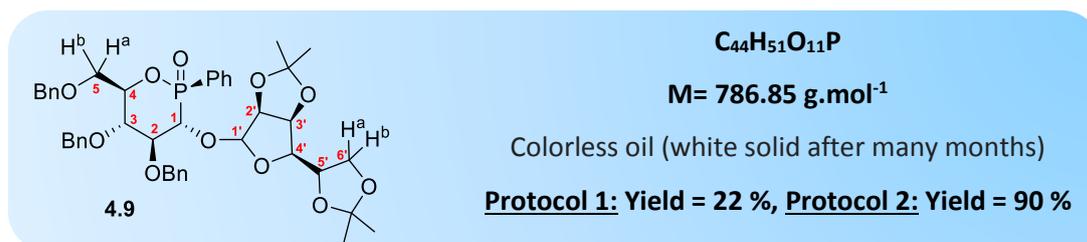
Protocol 1:

In a dried and N₂ flushed 25 mL flask, to a stirred solution of **3a** (125 mg, 0.23 mmol, 1 eq) and 2,3-5,6-di-*O*-isopropylidène-1-*O*-trichloroacetimidoyl-D-mannofuranose **4.2** (149 mg, 0.37 mmol, 1.6 eq) in DCM (5 mL), at 0°C, was added BF₃OEt₂ (46 μL, 0.37 mmol, 1.62 eq) and stirred at 0°C for 1 h. A sodium hydrogenocarbonate saturated solution was added, and the resulting mixture was extracted with diethyl ether. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. A normal phase chromatography on silica gel using a mixture of *n*-heptane/ethyl acetate (60/40 to 00/100) as eluent, afforded pure **4.9** in 22 % yield and pure **4.10** in 58 % yield.

Protocol 2:

In a dried and N₂ flushed 50 mL flask, to a stirred solution of **3a** (289 mg, 0.53 mmol, 1.00 eq) and 2,3-5,6-di-*O*-isopropylidène-1-*O*-trichloroacetimidoyl-D-mannofuranose **4.2** (428 mg, 1.06 mmol, 2 eq) in freshly distilled DCM (9 mL) was added a powder mixture of Pd(PhCN)₂Cl₂ (10.2 mg, 0.026 mmol, 5 mol%) and AgOTf (13.6 mg, 0.053 mmol, 10 mol%). The resulting mixture was stirred at room temperature for 40 min, filtered through Celite, and concentrated under vacuum. A normal phase chromatography on silica gel using a mixture of *n*-heptane/ethyl acetate (60/40) as eluent, afforded the desired disaccharide **4.9** in 90 % yield.

- **(2*Sp*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-(2,3:5,6-Di-*O*-isopropylidène-D-mannofuranosyl-2-phenyl-2-oxo-2λ5-[1,2]-oxaphosphinane **4.9**.**



^{31}P NMR (161.97 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 32.76 (s).

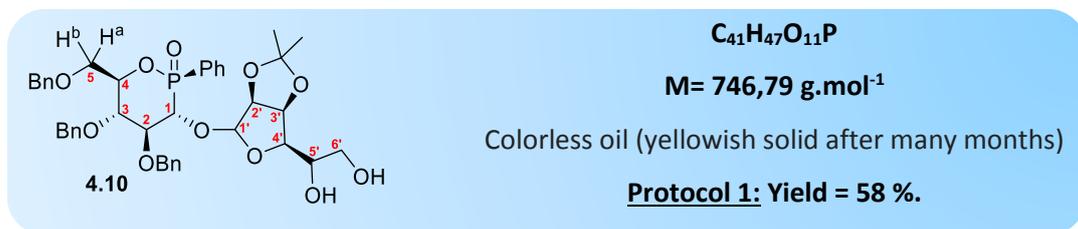
^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.22 (s, 3H, CH_3), 1.29 (s, 3H, CH_3), 1.30 (s, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3), 3.75 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.2$ Hz, 1H, $^{5\text{a}}\text{CH}$), 3.79 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, 1H, $^{6\text{a}}\text{CH}$), 3.89 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 3.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, 1H, $^{4'}\text{CH}$), 3.97 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, 1H, $^{6\text{b}}\text{CH}$), 3.98 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, $^4J_{\text{HP}} = 2.5$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.2$ Hz, 1H, $^{5\text{b}}\text{CH}$), 4.03 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, 1H, ^3CH), 4.18 (m, 1H, $^{5'}\text{CH}$), 4.19 (dd, $^2J_{\text{HP}} = 4.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, 1H, ^1CH), 4.26 (ddd, $^3J_{\text{HP}} = 3.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, 1H, ^2CH), 4.44 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 1H, $^{2'}\text{CH}$), 4.46 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 3.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 1H, $^{3'}\text{CH}$), 4.54 (m, 1H, ^4CH), 4.54 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.1$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.63 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.1$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.67 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.79 (s, 1H, ^1CH), 4.85 (s, 2H, PhCH_2), 4.91 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz, 1H, PhCH_2), 7.15-7.18 (m, 2H, CH_{ar}), 7.26-7.36 (m, 13H, CH_{ar}), 7.52-7.56 (m, 2H, CH_{ar}), 7.62-7.66 (m, 1H, CH_{ar}), 7.88-7.94 (m, 2H, CH_{ar}).

^{13}C NMR (100.61 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 24.40 (s, 1C, CH_3), 25.30 (s, 1C, CH_3), 25.64 (s, 1C, CH_3), 26.64 (s, 1C, CH_3), 66.97 (s, 1C, $^{6'}\text{CH}_2$), 68.47 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9.2$ Hz, 1C, $^{5'}\text{CH}_2$), 72.78 (s, 1C, $^{5'}\text{CH}$), 73.49 (s, 1C, PhCH_2), 73.55 (d, $^1J_{\text{CP}} = 96.3$ Hz, 1C, ^1CH), 74.89 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5.2$ Hz, 1C, ^4CH), 75.50 (s, 1C, PhCH_2), 76.54 (s, 1C, PhCH_2), 77.97 (s, 1C, ^3CH), 79.08 (s, 1C, CH), 81.06 (s, 1C, $^{4'}\text{CH}$), 82.57 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5.3$ Hz, 1C, ^2CH), 85.18 (s, 1C, CH), 104.45 (s, 1C, ^1CH), 109.18 (s, 1C, $\text{Cq}(\text{CH}_3)_2$), 112.53 (s, 1C, $\text{Cq}(\text{CH}_3)_2$), 127.68, 127.72, 127.78, 127.80, 127.82, 128.41, 128.42, 128.44, 128.95 (d, $^1J_{\text{CP}} = 132.8$ Hz, 1C, Cq_{ar}), 128.95 (d, $^3J_{\text{CP}} = 13.2$ Hz, 1C, CH_{m}), 131.87 (d, $^2J_{\text{CP}} = 10.7$ Hz, 1C, CH_{o}), 133.46 (d, $^4J_{\text{CP}} = 2.7$ Hz, 1C, CH_{p}), 137.83 (s, 1C, CqBn), 137.84 (s, 1C, CqBn), 138.23 (s, 1C, CqBn).

MS (ES⁺) m/z = 787.32 (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{O}_{11}\text{P}$ [M + H]⁺: 787.3247 g.mol⁻¹, experimental mass : 787.3249 g.mol⁻¹.

- (2*Sp*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-(2,3-*O*-isopropylidène-*D*-mannofuranosyl-2-phenyl-2-oxo-2λ5-[1,2]-oxaphosphinane **4.10**.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 32.53 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.24 (s, 3H, **CH₃**), 1.29 (s, 3H, **CH₃**), 3.45 (d, ³*J*_{HH} = 4.2 Hz, 2H, **6'^oCH₂**), 3.70-3.78 (m, 3H, **4'^oCH**, **5'^oCH**, **5^aCH**), 3.99 (dt, ³*J*_{HH} = 2.5 Hz, ⁴*J*_{HP} = 2.5 Hz, ²*J*_{HH} = 11.2 Hz, 1H, **5^bCH**), 4.05 (dd, ³*J*_{HH} = 9.0 Hz, ³*J*_{HH} = 10.1 Hz, 1H, **3^oCH**), 4.20 (dd, ²*J*_{HP} = 4.3 Hz, ³*J*_{HH} = 10.4 Hz, 1H, **1^oCH**), 4.26 (ddd, ³*J*_{HP} = 3.3 Hz, ³*J*_{HH} = 9.0 Hz, ³*J*_{HH} = 10.4 Hz, 1H, **2^oCH**), 4.48 (dd, ³*J*_{HH} = 3.3 Hz, ³*J*_{HH} = 5.9 Hz, 1H, **3'^oCH**), 4.53 (d, ³*J*_{HH} = 5.9 Hz, 1H, **2'^oCH**), 4.55 (m, 1H, **4^oCH**), 4.55 (d, ²*J*_{HH} = 12.1 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.59 (s, 1H, **1'^oCH**), 4.65 (d, ²*J*_{HH} = 12.1 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.73 (d, ²*J*_{HH} = 10.7 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.75 (d, ²*J*_{HH} = 11.2 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.95 (d, ²*J*_{HH} = 10.7 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.97 (d, ²*J*_{HH} = 11.2 Hz, 1H, **PhCH₂**), 7.19-7.21 (m, 2H, **CH_{ar}**), 7.29-7.39 (m, 13H, **CH_{ar}**), 7.54-7.59 (m, 2H, **CH_{ar}**), 7.64-7.68 (m, 1H, **CH_{ar}**), 7.89-7.95 (m, 2H, **CH_{ar}**).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24.42 (s, 1C, **CH₃**), 25.68 (s, 1C, **CH₃**), 64.10 (s, 1C, **6'^oCH₂**), 68.43 (d, ³*J*_{CP} = 9.3 Hz, 1C, **5^oCH₂**), 69.90 (s, 1C, **5'^oCH**), 73.18 (d, ¹*J*_{CP} = 98.4 Hz, 1C, **1^oCH**), 73.56 (s, 1C, **PhCH₂**), 74.93 (d, ²*J*_{CP} = 5.2 Hz, 1C, **4^oCH**), 75.53 (s, 1C, **PhCH₂**), 76.59 (s, 1C, **PhCH₂**), 78.46 (s, 1C, **3^oCH**), 79.06 (s, 1C, **4'^oCH**), 79.48 (s, 1C, **3'^oCH**), 82.36 (d, ²*J*_{CP} = 6.0 Hz, 1C, **2^oCH**), 84.69 (s, 1C, **2'^oCH**), 104.25 (s, 1C, **1'^oCH**), 112.62 (s, 1C, **C_q(CH₃)₂**), 127.71, 127.77, 127.84, 127.85, 127.88, 128.02, 128.47, 128.51, 128.60 (d, ¹*J*_{CP} = 133.1 Hz, 1C, **C_{qar}**), 129.10 (d, ³*J*_{CP} = 13.2 Hz, 1C, **CH_m**), 131.87 (d, ²*J*_{CP} = 10.7 Hz, 1C, **CH_o**), 133.62 (d, ⁴*J*_{CP} = 2.7 Hz, 1C, **CH_p**), 137.70 (s, 1C, **C_{qBn}**), 137.78 (s, 1C, **C_{qBn}**), 137.99 (s, 1C, **C_{qBn}**).

MS (ES⁺) *m/z* = 747.29 (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₄₁H₄₈O₁₁P [M + H]⁺: 747.2934 g.mol⁻¹, experimental mass : 747.2933 g.mol⁻¹.

- **(2*Sp*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-(2,3:5,6-Di-*O*-isopropylidène-D-mannofuranosyl-2-phenyl-2-oxo-2λ5-[1,2]-oxaphosphinane 4.11, and (2*Sp*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-(2,3-*O*-isopropylidène-D-mannofuranosyl-2-phenyl-2-oxo-2λ5-[1,2]-oxaphosphinane 4.12.**

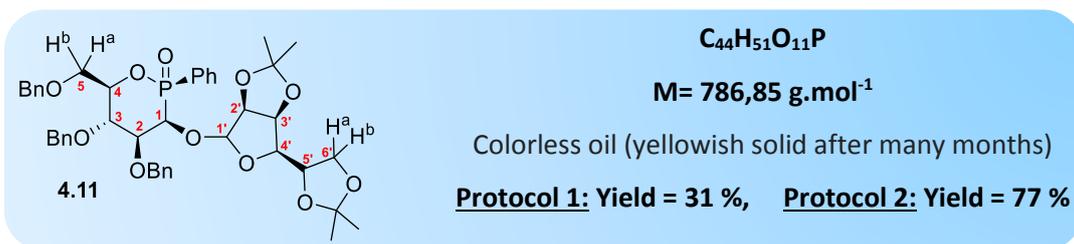
Protocol 1:

In a dried and N₂ flushed 50 mL flask, to a stirred solution of **3b** (400 mg, 0.73 mmol, 1 eq) and 2,3-5,6-di-*O*-isopropylidène-1-*O*-trichloroacetimidoyl-D-mannofuranose **4.2** (474 mg, 1.17 mmol, 1.6 eq) in DCM (22 mL), cooled to 0°C, was added BF₃OEt₂ (147 μL, 1.19 mmol, 1.62 eq). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h. A sodium hydrogenocarbonate saturated solution was added, and the resulting mixture was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. A normal phase chromatography on silica gel using a mixture of *n*-heptane/ethyl acetate (60/40 to 00/100) as eluent, afforded pure **4.11** in 31 % yield and **4.12** in 36 % yield with a purity of 93 %. The product **4.12** was purified by a further column chromatography on silica gel using a mixture of DCM/MeOH (12/1) as eluent, affording the pure product in 12 % yield.

Protocol 2:

In a dried and N₂ flushed 50 mL flask, to a stirred solution of **3b** (289 mg, 0.53 mmol, 1.00 eq) and 2,3-5,6-di-*O*-isopropylidène-1-*O*-trichloroacetimidoyl-D-mannofuranose **4.2** (428 mg, 1.06 mmol, 2 eq) in freshly distilled DCM (9 mL) was added a powder mixture of Pd(PhCN)₂Cl₂ (10.2 mg, 0.026 mmol, 5 mol %) and AgOTf (13.6 mg, 0.053 mmol, 10 mol %). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h, filtered through Celite, and concentrated under vacuum. A normal phase chromatography on silica gel using a mixture of *n*-heptane/ethyl acetate (60/40 to 40/60) as eluent, afforded pure **4.11** in 77 % yield.

- (2*Sp*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-(2,3:5,6-Di-*O*-isopropylidène-*D*-mannofuranosyl-2-phenyl-2-oxo-2λ5-[1,2]-oxaphosphinane **4.11**.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 36.63 (s).

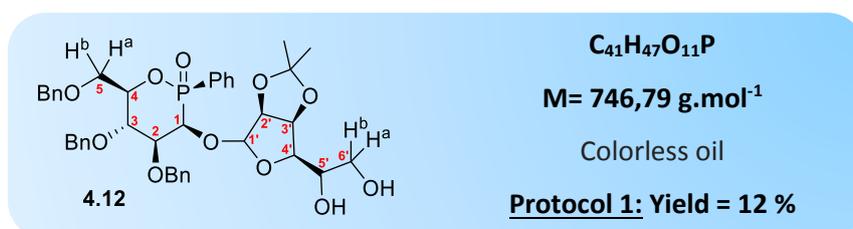
¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.32 (s, 9H, 3 CH₃), 1.41 (s, 3H, CH₃), 2.30 (dd, ³J_{HH} = 3.7 Hz, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 1H, 4^aCH), 3.49 (dd, ³J_{HH} = 5.2 Hz, ¹J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, 6^aCH), 3.80 (dd, ³J_{HH} = 1.9 Hz, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, 5^aCH), 3.97 (dd, ³J_{HH} = 6.4 Hz, ¹J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, 6^bCH), 4.01 (ddd, ³J_{HP} = 2.6 Hz, ⁴J_{HH} = 3.1 Hz, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, 5^bCH), 4.11 (ddd, ³J_{HH} = 5.2 Hz, ³J_{HH} = 6.4 Hz, ²J_{HH} = 8.1 Hz, 1H, 5^cCH), 4.28 (dd, ³J_{HH} = 3.7 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, 3^cCH), 4.35 (dd, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, 3^cCH), .39 (dd, ³J_{HH} = 1.9 Hz, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 1H, 2^cCH), 4.55 (m, 1H, 4^cCH), 4.58 (d, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, 2^cCH), 4.62 (d, ²J_{HH} = 12.3 Hz, 1H, PhCH₂), 4.63 (dd, ²J_{HH} = 1.9 Hz, ³J_{HP} = 9.1 Hz, 1H, 1^cCH), 4.65 (d, ²J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, PhCH₂), 4.70 (d, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, PhCH₂), 4.72 (d, ²J_{HH} = 12.3 Hz, 1H, PhCH₂), 4.81 (d, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, PhCH₂), 4.96 (d, ²J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, PhCH₂), 5.55 (s, 1H, 1^cCH), 7.21-7.24 (m, 2H, CH_{ar}), 7.28-7.42 (m, 13H, CH_{ar}), 7.49-7.54 (m, 2H, CH_{ar}), 7.60-7.65 (m, 1H, CH_{ar}), 7.88-7.94 (m, 2H, CH_{ar}).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24.82 (s, 1C, CH₃), 25.06 (s, 1C, CH₃), 25.98 (s, 1C, CH₃), 26.76 (s, 1C, CH₃), 67.04 (s, 1C, 6^cCH₂), 67.78 (d, ¹J_{CP} = 104.0 Hz, 1C, 1^cCH), 69.02 (d, ³J_{CP} = 8.9 Hz, 1C, 5^cCH₂), 72.44 (s, 1C, PhCH₂), 72.46 (s, 5^cCH), 73.32 (s, 1C, PhCH₂), 74.20 (d, ³J_{CP} = 1.7 Hz 1C, 3^cCH), 75.69 (s, 1C, PhCH₂), 76.28 (d, ²J_{CP} = 5.7 Hz, 1C, 4^cCH), 79.42 (s, 1C, 3^cCH), 81.25 (s, 1C, 4^cCH), 82.04 (d, ²J_{CP} = 5.8 Hz, 1C, 2^cCH), 85.39 (s, 1C, 2^cCH), 106.96 (d, ³J_{CP} = 7.4 Hz, 1C, 1^cCH), 109.10 (s, 1C, Cq(CH₃)₂), 112.70 (s, 1C, Cq(CH₃)₂), 126.60 (d, ¹J_{CP} = 141.9 Hz, 1C, Cq_{ar}), 127.52, 127.65, 127.74, 127.85, 127.88, 128.29, 128.38, 128.41, 128.45, 133.09 (d, ²J_{CP} = 9.7 Hz, 1C, CH_o), 133.50 (d, ⁴J_{CP} = 2.6 Hz, 1C, CH_p), 137.51 (s, 1C, CqBn), 138.11 (s, 1C, CqBn), 138.29 (s, 1C, CqBn).

MS (ES⁺) *m/z* = 787.32 (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES+): Calculated mass for $C_{44}H_{52}O_{11}P$ $[M + H]^+$: 787.3247 $g \cdot mol^{-1}$, experimental mass : 787.3257 $g \cdot mol^{-1}$.

- (2*Sp*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-(2,3-*O*-isopropylidène-D-mannofuranosyl-2-phenyl-2-oxo-2λ5-[1,2]-oxaphosphinane **4.12**.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 37.08 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.30 (s, 3H, **CH₃**), 1.40 (s, 3H, **CH₃**), 2.19 (m, ³*J*_{HH} = 3.7 Hz, ³*J*_{HH} = 8.1 Hz, 1H, **4'CH**), 3.32 (dd, ³*J*_{HH} = 6.2 Hz, ²*J*_{HH} = 11.4 Hz, 1H, **6^aCH**), 3.55 (dd, ³*J*_{HH} = 3.1 Hz, ²*J*_{HH} = 11.4 Hz, 1H, **6^bCH**), 3.72 (m, ³*J*_{HH} = 3.1 Hz, ³*J*_{HH} = 6.2 Hz, 1H, **5'CH**), 3.80 (dd, ³*J*_{HH} = 2.0 Hz, ²*J*_{HH} = 11.3 Hz, 1H, **5^aCH**), 3.98 (dt, ³*J* = 2.9 Hz, ²*J*_{HH} = 11.3 Hz, 1H, **5^bCH**), 4.29 (dd, ³*J*_{HH} = 3.9 Hz, ³*J*_{HH} = 5.9 Hz, 1H, **3'CH**), 4.30-4.36 (m, 2H, **2'CH**, **3'CH**), 4.54 (d, ³*J*_{HH} = 5.9 Hz, 1H, **2'CH**), 4.54 (m, 1H, **4'CH**), 4.61 (d, ²*J*_{HH} = 12.2 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.63 (dd, ²*J*_{HH} = 2.0 Hz, ³*J*_{HP} = 9.6 Hz, 1H, **1'CH**), 4.63 (d, ²*J*_{HH} = 10.8 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.68 (d, ²*J*_{HH} = 11.4 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.71 (d, ²*J*_{HH} = 12.2 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.78 (d, ²*J*_{HH} = 11.4 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.93 (d, ²*J*_{HH} = 10.8 Hz, 1H, **PhCH₂**), 5.48 (s, 1H, **1'CH**), 7.21-7.23 (m, 2H, **CH_{ar}**), 7.28-7.42 (m, 13H, **CH_{ar}**), 7.48-7.53 (m, 2H, **CH_{ar}**), 7.62-7.67 (m, 1H, **CH_{ar}**), 7.86-7.91 (m, 2H, **CH_{ar}**).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24.79 (s, 1C, **CH₃**), 25.96 (s, 1C, **CH₃**), 63.96 (s, 1C, **6'CH₂**), 67.76 (d, ¹*J*_{CP} = 104.4 Hz, 1C, **1'CH**), 69.03 (d, ³*J*_{CP} = 9.0 Hz, 1C, **5'CH₂**), 69.90 (s, 1C, **5'CH**), 72.50 (s, 1C, **PhCH₂**), 73.32 (s, 1C, **PhCH₂**), 74.24 (d, ³*J*_{CP} = 1.5 Hz, 1C, **3'CH**), 75.53 (s, 1C, **PhCH₂**), 76.33 (d, ²*J*_{CP} = 5.8 Hz, 1C, **4'CH**), 79.30 (s, 1C, **4'CH**), 79.86 (s, 1C, **3'CH**), 81.60 (d, ²*J*_{CP} = 5.5 Hz, 1C, **2'CH**), 84.88 (s, 1C, **2'CH**), 106.45 (d, ³*J*_{CP} = 7.1 Hz, 1C, **1'CH**), 112.71 (s, 1C, **C_q(CH₃)₂**), 126.45 (d, ¹*J*_{CP} = 142.0 Hz, 1C, **C_{qar}**), 127.53, 127.68, 127.78, 127.88, 127.89, 127.93, 128.29 (d, ³*J*_{CP} = 13.4 Hz, 1C, **CH_m**), 128.40, 128.42, 128.47, 133.26

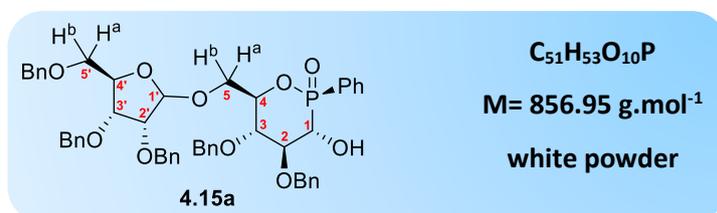
(d, $^2J_{CP} = 9.9$ Hz, 1C, **CH_o**), 133.49 (d, $^4J_{CP} = 2.6$ Hz, 1C, **CH_p**), 137.46 (s, 1C, **CqBn**), 138.01 (s, 1C, **CqBn**), 138.23 (s, 1C, **CqBn**).

MS (ES⁺) $m/z = 747.29$ (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₄₁H₄₈O₁₁P [M + H]⁺: 747.2934 g.mol⁻¹, experimental mass : 747.2943 g.mol⁻¹.

• **(2*Sp*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-methyl-*O*-(2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-ribofuranosyl)-3-hydroxy-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane 4.15a.**

In a dried and N₂ flushed 50 mL flask, to a stirred solution of **2.54** (0.05 g, 0.11 mmol, 1 eq) and 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-ribofuranosyl trichloroacetimidate **4.4** (0.19 g, 0.33 mmol, 3 eq) in DCM (1.5 mL), cooled to 0°C, was added BF₃OEt₂ (28 μL, 0.22 mmol, 2 eq). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h. A sodium hydrogenocarbonate saturated solution was added, and the resulting mixture was extracted DCM. The combined organic solution was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. A normal phase chromatography on silica gel using a mixture of *n*-heptane/ethyl acetate (60/40 to 40/60) as eluent, afforded some trace of the pure product **4.15a**.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 35.94 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.32 (dd, $^3J_{HH} = 4.0$ Hz, $^2J_{HH} = 10.6$ Hz, **5^aCH**), 3.36 (dd, $^3J_{HH} = 3.7$ Hz, $^2J_{HH} = 10.6$ Hz, **5^bCH**), 3.65 (dd, $^3J_{HH} = 1.9$ Hz, $^2J_{HH} = 11.6$ Hz, 1H, **5^aCH**), 3.73 (dd, $^2J_{HP} = 1.8$ Hz, $^3J_{HH} = 9.3$ Hz, 1H, **1^aCH**), 3.86-3.90 (m, 2H, **2^aCH**, **3^aCH**), 3.98 (ddd, $^3J_{HP} = 2.4$ Hz, $^3J_{HH} = 9.3$ Hz, $^3J_{HH} = 9.5$ Hz, 1H, **2^aCH**), 4.02 (t, $^3J_{HH} = 9.5$ Hz, $^3J_{HH} = 9.5$ Hz, 1H, **3^aCH**), 4.14 (m, 1H, **4^aCH**), 4.33 (dt, $^3J_{HH} = 2.5$ Hz, $^4J_{HP} = 2.5$ Hz, $^2J_{HH} = 11.6$ Hz, 1H, **5^bCH**), 4.35 (d, $^2J_{HH} = 12.1$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.39 (d, $^2J_{HH} = 11.8$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.42 (d, $^2J_{HH} = 12.1$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.44-4.49 (m, 1H, **4^aCH**), 4.57 (d, $^2J_{HH} = 11.8$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.64 (d, $^2J_{HH} = 11.8$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.65 (d, $^2J_{HH} = 10.8$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.70 (d, $^2J_{HH} = 11.8$ Hz,

^1H , **PhCH₂**), 4.77 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.3$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.84 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.3$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.88 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 5.08 (m, 1H, ^1CH), 7.08-7.31 (m, 27H, **CH_{ar}**), 7.42-7.45 (m, 1H, **CH_{ar}**), 7.64-7.69 (m, 2H, **CH_{ar}**).

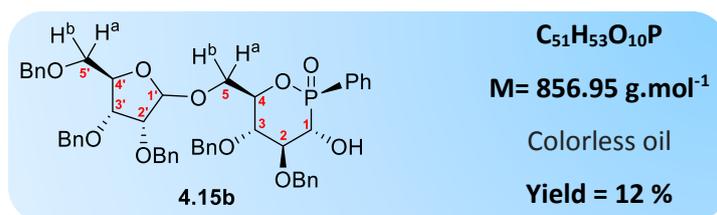
^{13}C NMR (100. 61 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 66.73 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9.6$ Hz, 1C, $^5\text{CH}_2$), 69.98 (s, 1C, $^5\text{CH}_2$), 71.54 (d, $^1J_{\text{CP}} = 98.8$ Hz, 1C, ^1CH), 72.29 (s, 1C, **PhCH₂**), 72.73 (s, 1C, **PhCH₂**), 73.44 (s, 1C, **PhCH₂**), 75.19 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5.2$ Hz, 1C, ^4CH), 75.33 (s, 1C, **PhCH₂**), 75.94 (s, 1C, **PhCH₂**), 76.41 (s, 1C, **CH**), 77.53 (s, 1C, ^3CH), 78.56 (s, 1C, **CH**), 82.17 (s, 1C, ^4CH), 84.14 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6.2$ Hz, 1C, ^2CH), 102.12 (s, 1C, ^1CH), 127.44 (d, $^1J_{\text{CP}} = 136.6$ Hz, 1C, **C_{qar}**), 127.47, 127.56, 127.58, 127.63, 127.69, 127.79, 127.92, 128.25, 128.36, 128.39, 128.45, 128.52, 128.66, 131.79 (d, $^2J_{\text{CP}} = 10.4$ Hz, 1C, **CH_o**), 133.16 (d, $^4J_{\text{CP}} = 2.3$ Hz, 1C, **CH_p**), 137.91 (s, 1C, **C_{qBn}**), 138.11 (s, 1C, **C_{qBn}**), 138.21 (s, 1C, **C_{qBn}**), 138.36 (s, 1C, **C_{qBn}**), 138.39 (s, 1C, **C_{qBn}**).

MS (ES+) $m/z = 857.34$ (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES+): Calculated mass for $\text{C}_{51}\text{H}_{54}\text{O}_{10}\text{P}$ [M + H]⁺: 857.3455 g.mol⁻¹, experimental mass : 857.3457 g.mol⁻¹.

- **(2*Sp*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-methyl-*O*-(2,3,5-tri-*O*-benzyl-*D*-ribofuranosyl)-3-hydroxy-2-phenyl-2-oxo-2 λ^5 -[1,2]-oxaphosphinane 4.15b.**

In a dried and N₂ flushed 50 mL flask, to a stirred solution of **2.54** (0.4 g, 0.88 mmol, 1 eq) and 2,3,5-tri-*O*-benzyl-*D*-ribofuranosyl trichloroacetimidate **4.4** (2.48 g, 4.4 mmol, 5 eq) in DCM (12 mL), cooled to 0°C, was added BF₃OEt₂ (154 μL , 1.76 mmol, 2 eq). After 4 h at 0°C, BF₃OEt₂ (154 μL , 1.76 mmol, 2 eq) was added again and the reaction mixture was stirred for 6 h at 0°C and for 32 h at room temperature. A sodium hydrogenocarbonate saturated solution was added, and the resulting mixture was extracted with DCM. The combined organic solution was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. A normal phase chromatography on silica gel using a mixture of *n*-heptane/ethyl acetate (60/40 to 40/60) as eluent, led to pure **4.15b** in 12 % yield



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 36.22 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.47 (dd, ³J_{HH} = 6.1 Hz, ²J_{HH} = 10.5 Hz, 1H, **5^aCH**), 3.54 (dd, ³J_{HH} = 4.0 Hz, ²J_{HH} = 10.5 Hz, 1H, **5^bCH**), 3.81 (ddd, ⁴J_{HP} = 1.9 Hz, ³J_{HH} = 3.8 Hz, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, **5^bCH**), 3.84 (dd, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, 1H, **3^{CH}**), 3.92 (dd, ³J_{HH} = 1.2 Hz, ³J_{HH} = 4.7 Hz, 1H, **2^{CH}**), 4.02 (dd, ²J_{HP} = 1.5 Hz, ³J_{HH} = 9.8 Hz, 1H, **1^{CH}**), 4.02-4.04 (m, 2H, **3^{CH}, 5^aCH**), 4.24 (ddd, ³J_{HP} = 2.7 Hz, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ³J_{HH} = 9.8 Hz, 1H, **2^{CH}**), 4.34-4.39 (m, 3H, **4^{CH}, PhCH₂**), 4.48 (d, ²J_{HH} = 11.9 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.51-4.56 (m, 1H, **4^{CH}**), 4.58 (s, 2H, **PhCH₂**), 4.60 (d, ²J_{HH} = 11.9 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.62 (d, ²J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.92 (d, ²J_{HH} = 11.0 Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.92 (d, ²J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, **PhCH₂**), 5.04 (d, ²J_{HH} = 11.0 Hz, 1H, **PhCH₂**), 5.07 (d, ³J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, **1^{CH}**), 7.17-7.45 (m, 27H, **CH_{ar}**), 7.56-7.60 (m, 1H, **CH_{ar}**), 7.81-7.86 (m, 2H, **CH_{ar}**).

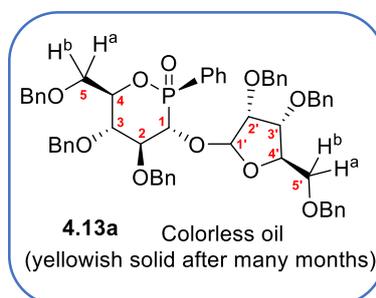
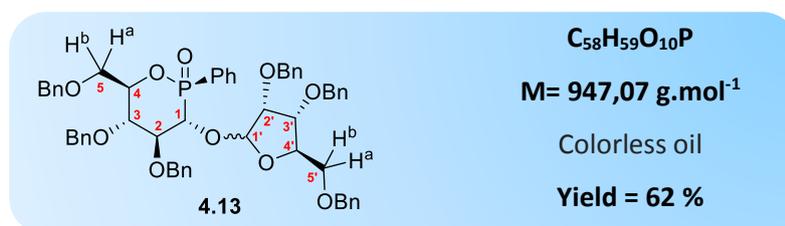
¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 66.66 (d, ³J_{CP} = 9.2 Hz, 1C, **5^{CH₂}**), 71.58 (s, 1C, **5^{CH₂}**), 72.16 (d, ¹J_{CP} = 97.0 Hz, 1C, **1^{CH}**), 72.35 (s, 1C, **PhCH₂**), 72.40 (s, 1C, **PhCH₂**), 73.05 (s, 1C, **PhCH₂**), 74.95 (d, ²J_{CP} = 5.1 Hz, 1C, **4^{CH}**), 75.47 (s, 1C, **PhCH₂**), 76.29 (s, 1C, **PhCH₂**), 77.80 (s, 1C, **3^{CH}**), 78.55 (s, 1C, **3^{CH}**), 79.71 (s, 1C, **2^{CH}**), 80.79 (s, 1C, **4^{CH}**), 84.23 (d, ²J_{CP} = 7.0 Hz, 1C, **2^{CH}**), 105.75 (s, 1C, **1^{CH}**), 126.64 (1 transition, 1C, **C_{qar}**), 127.49, 127.51, 127.72, 127.88, 127.94, 128.20, 128.28, 128.43, 128.48, 128.53, 128.69 (d, ³J_{CP} = 13.4 Hz, 1C, **CH_m**), 131.92 (d, ²J_{CP} = 10.4 Hz, 1C, **CH_o**), 133.33 (d, ⁴J_{CP} = 2.3 Hz, 1C, **CH_p**), 137.59 (s, 1C, **C_{qBn}**), 137.72 (s, 1C, **C_{qBn}**), 137.84 (s, 1C, **C_{qBn}**), 138.11 (s, 1C, **C_{qBn}**), 138.31 (s, 1C, **C_{qBn}**).

MS (ES⁺) *m/z* = 857.34 (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₆₆H₆₈O₁₁P [M + H]⁺: 857.3455 g.mol⁻¹, experimental mass : 857.3453 g.mol⁻¹.

• **(2*Sp*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-(2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-ribofuranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane 4.13.**

In a dried and N₂ flushed 50 mL flask, to a stirred solution of **3a** (289 mg, 0.53 mmol, 1.00 eq) and 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-ribofuranosyl trichloroacetimidate **4.4** (600 mg, 1.06 mmol, 2 eq) in freshly distilled DCM (8 mL) was added a powder mixture of Pd(PhCN)₂Cl₂ (8.1 mg, 0.021 mmol, 4 mol %) and AgOTf (10.9 mg, 0.042 mmol, 8 mol %). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1.5 h, filtered through Celite, and the solvent was evaporated under vacuum. A normal phase chromatography on silica gel using a mixture of *n*-heptane/ethyl acetate (60:40) as eluent, afforded the two anomers (**4.13a/4.13b**) (38/62) in 62 % yield. The two anomers were separated by flash column chromatography on silica using a mixture of DCM/Ether (100/00 to 85/15) leading to pure **4.13a** and pure **4.13b**.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 34.94 (s).

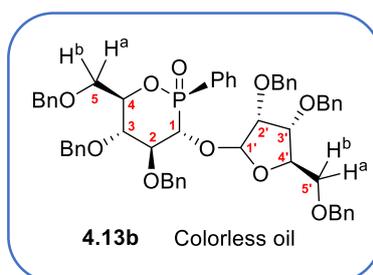
¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.11 (dd, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ²J_{HH} = 10.4 Hz, 1H, ^{5'a}CH), 2.82 (dd, ³J_{HH} = 4.4 Hz, ²J_{HH} = 10.4 Hz, 1H, ^{5'b}CH), 3.53 (dd, ³J_{HH} = 4.5 Hz, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H, ^{3'}CH), 3.64 (dd, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, ^{5a}CH), 3.86 (dt, ³J_{HH} = 2.5, ⁴J_{HP} = 2.5 Hz, ²J_{HH} = 11.2, 1H, ^{5b}CH), 3.87 (dd, ³J_{HH} = 1.2 Hz, ³J_{HH} = 4.5 Hz, 1H, ^{2'}CH), 3.93-3.98 (m, 1H, ³CH), 4.03 (ddd, ³J_{HH} = 4.4 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H, ^{4'}CH), 4.11 (d, ²J_{HH} = 12.2 Hz, 1H, PhCH₂), 4.14 (d, ²J_{HH} = 11.8 Hz, 1H, PhCH₂), 4.21 (d, ²J_{HH} = 11.8 Hz, 1H, PhCH₂), 4.22 (d, ²J_{HH} = 12.2 Hz, 1H, PhCH₂), 4.23 (d, ²J_{HH} = 11.9 Hz, 1H, PhCH₂), 4.21-4.28 (m, 2H, ¹CH, ²CH), 4.38 (d, ²J_{HH} = 11.9 Hz, 1H, PhCH₂), 4.41-4.45 (m, 1H, ⁴CH), 4.43 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, PhCH₂), 4.53 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, PhCH₂), 4.56 (d, ²J_{HH} = 10.7 Hz,

^1H , **PhCH₂**), 4.74 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10.7$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.82 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.90 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 5.43 (d, $^3J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, **1'CH**), 6.98-7.04 (m, 4H, **CH_{ar}**), 7.10-7.30 (m, 28H, **CH_{ar}**), 7.42-7.46 (m, 1H, **CH_{ar}**), 7.68-7.73 (m, 2H, **CH_{ar}**).

^{13}C NMR (100. 61 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 68.43 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9.4$ Hz, 1C, **⁵CH₂**), 71.30 (s, 1C, **⁵CH₂**), 71.87 (s, 1C, **PhCH₂**), 72.05 (s, 1C, **PhCH₂**), 72.61 (s, 1C, **PhCH₂**), 73.44 (s, 1C, **PhCH₂**), 73.78 (d, $^1J_{\text{CP}} = 106.0$ Hz, 1C, **1'CH**), 75.06 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5.2$ Hz, 1C, **4'CH**), 75.57 (s, 1C, **PhCH₂**), 75.71 (s, 1C, **PhCH₂**), 78.31 (s, 1C, **³CH**), 78.31 (s, 1C, **³CH**), 79.55 (s, 1C, **²CH**), 80.11 (s, 1C, **4'CH**), 83.83 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6.9$ Hz, 1C, **²CH**), 106.18 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5.9$ Hz, 1C, **1'CH**), 126.48 (1 transition, 1C, **C_{qar}**), 126.83, 127.47, 127.52, 127.56, 127.60, 127.63, 127.71, 127.76, 127.77, 127.85, 127.87, 128.20, 128.32, 128.34, 128.42, 128.44, 128.49, 128.63 (d, $^3J_{\text{CP}} = 13.5$ Hz, 1C, **CH_m**), 132.44 (d, $^2J_{\text{CP}} = 10.2$ Hz, 1C, **CH_o**), 133.29 (d, $^4J_{\text{CP}} = 2.7$ Hz, 1C, **CH_p**), 137.59 (s, 1C, **C_{qBn}**), 137.67 (s, 1C, **C_{qBn}**), 137.88 (s, 1C, **C_{qBn}**), 138.09 (s, 1C, **C_{qBn}**), 138.31 (s, 1C, **C_{qBn}**).

MS (ES+) $m/z = 947.39$ (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES+): Calculated mass for $\text{C}_{58}\text{H}_{60}\text{O}_{10}\text{P}$ [M + H]⁺: 947.3924 g.mol⁻¹, experimental mass: 947.3928 g.mol⁻¹.



^{31}P NMR (161.97 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 32.15 (s).

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.08 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 10.9$ Hz, 1H, **^{5a}CH**), 3.18 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 10.9$ Hz, 1H, **^{5b}CH**), 3.52 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 1H, **²CH**), 3.62 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 1H, **³CH**), 3.66 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 2.0$, $^2J_{\text{HH}} = -11.2$, 1H, **^{5a}CH**), 3.87 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 2.5$, $^4J_{\text{HP}} = 2.5$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = -11.2$, 1H, **^{5b}CH**), 3.98 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.9$, 1H, **³CH**), 4.04 (m, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$ Hz, 1H, **4'CH**), 4.16 (d, $^2J_{\text{HH}} = -12.1$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.22 (d, $^2J_{\text{HH}} = -12.1$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.27 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$

$^3J_{HH} = 9.9$, Hz, 1H, ^2CH), 4.28 (d, $^2J_{HH} = -12.2$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.39 (dd, $^2J_{HP} = 5.4$ Hz, $^3J_{HH} = 9.9$, 1H, ^1CH), 4.41 (d, $^2J_{HH} = -12.0$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.43 (d, $^2J_{HH} = -12.0$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.48 (m, $^3J_{HH} = 2.0$ Hz, $^3J_{HH} = 2.5$ Hz, $^3J_{HP} = 4.4$ Hz, $^3J_{HH} = 9.9$ Hz, 1H, ^4CH), 4.52 (d, $^2J_{HH} = -12.2$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.53 (d, $^2J_{HH} = -12.0$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.54 (d, $^2J_{HH} = -10.7$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.66 (d, $^3J_{HH} = 4.2$ Hz, 1H, ^1CH), 4.70 (d, $^2J_{HH} = -11.5$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.78 (d, $^2J_{HH} = -12.0$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.82 (d, $^2J_{HH} = -10.7$ Hz, 1H, PhCH_2), 5.16 (d, $^2J_{HH} = -11.5$ Hz, 1H, PhCH_2), 7.00-7.54 (m, 33H, CH_{ar}), 7.83-7.88 (m, 2H, CH_{ar}).

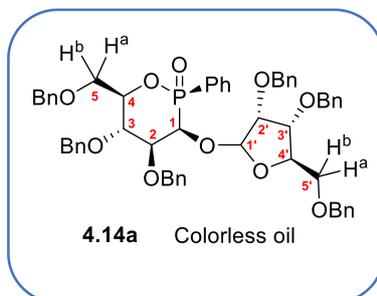
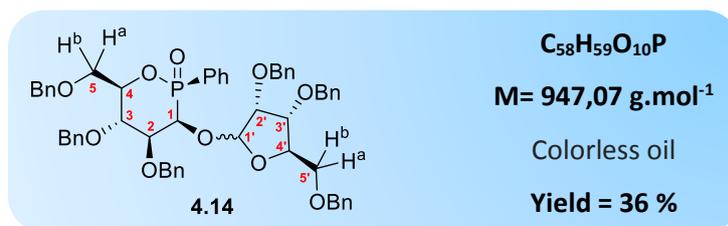
^{13}C NMR (100.61 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 68.68 (d, $^3J_{CP} = 9.2$ Hz, 1C, $^5\text{CH}_2$), 69.29 (s, 1C, $^5\text{CH}_2$), 72.08 (s, 1C, PhCH_2), 72.46 (s, 1C, PhCH_2), 73.21 (s, 1C, PhCH_2), 73.37 (s, 1C, PhCH_2), 74.81 (d, $^2J_{CP} = 5.1$ Hz, 1C, ^4CH), 75.31 (s, 1C, ^3CH), 75.50 (d, $^1J_{CP} = 97.3$ Hz, 1C, ^1CH), 75.57 (s, 1C, PhCH_2), 75.69 (s, 1C, PhCH_2), 77.26 (s, 1C, ^2CH), 77.83 (s, 1C, ^3CH), 81.72 (s, 1C, ^4CH), 81.99 (d, $^2J_{CP} = 5.8$ Hz, 1C, ^2CH), 100.13 (s, 1C, ^1CH), 126.97, 127.25, 127.45, 127.53, 127.55, 127.58, 127.66, 127.69, 127.87, 128.00, 128.03, 128.15, 128.16, 128.30, 128.33, 128.35, 128.40, 128.92 (d, $^3J_{CP} = 13.0$ Hz, 1C, CH_{m}), 129.72 (d, $^1J_{CP} = 131.0$ Hz, 1C, Cq_{ar}), 131.98 (d, $^2J_{CP} = 10.6$ Hz, 1C, CH_{o}), 133.30 (d, $^4J_{CP} = 2.5$ Hz, 1C, CH_{p}), 137.95 (s, 1C, CqBn), 138.02 (s, 1C, CqBn), 138.07 (s, 1C, CqBn), 138.32 (s, 1C, CqBn), 139.07 (s, 1C, CqBn).

MS (ES+) $m/z = 947.39$ ($\text{M} + \text{H}^+$).

HRMS (Q-TOF MS ES+): Calculated mass for $\text{C}_{58}\text{H}_{60}\text{O}_{10}\text{P}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 947.3924 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, experimental mass : 947.3918 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

• **(2*Sp*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-(2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-ribofuranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2 λ^5 -[1,2]-oxaphosphinane 4.14.**

In a dried and N_2 flushed 50 mL flask, to a stirred solution of **3b** (289 mg, 0.53 mmol, 1.00 eq) and 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-ribofuranosyl trichloroacetimidate **4.4** (600 mg, 1.06 mmol, 2 eq) in freshly distilled DCM (9 mL) was added a powder mixture of $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (20.3 mg, 0.053 mmol, 10 mol %) and AgOTf (27.2 mg, 0.106 mmol, 20 mol %). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h, filtered through Celite, and the solvent was evaporated under vacuum. A normal phase chromatography on silica gel using a mixture of *n*-heptane/ethyl acetate (60/40 to 30/70) as eluent, led to the two anomers (**4.14a** / **4.14b**) in 36 % yield.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 35.12 (s).

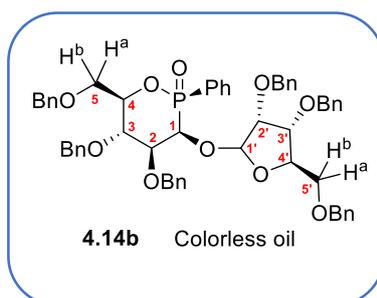
¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.50 (dd, ³J_{H-H} = 0.6 Hz, ³J_{H-H} = 4.5 Hz, 1H, ^{2'}CH), 3.51 (dd, ³J_{H-H} = 4.7 Hz, ²J_{HH} = 10.5 Hz, 1H, ^{5'a}CH), 3.56 (dd, ³J_{H-H} = 6.5 Hz, ²J_{HH} = 10.5 Hz, 1H, ^{5'b}CH), 3.82 (dd, ³J_{H-H} = 1.7 Hz, ²J_{H-H} = 11.3 Hz, 1H, ^{5'a}CH), 3.82 (dd, ³J_{HH} = 4.5 Hz, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H, ^{3'}CH), 3.98 (ddd, ⁴J_{HP} = 2.4 Hz, ³J_{HH} = 3.6, ²J_{HH} = 11.3, 1H, ^{5'b}CH), 4.00 (d, ²J_{HH} = 11.8 Hz, 1H, PhCH₂), 4.08 (d, ²J_{HH} = 11.8 Hz, 1H, PhCH₂), 4.21 (t, ³J_{HH} = 9.7 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, ³CH), 4.27 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, PhCH₂), 4.28 (ddd, ³J_{HP} = 4.6 Hz, ³J_{HH} = 6.4 Hz, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H, ^{4'}CH), 4.33 (ddd, ³J_{HH} = 0.8 Hz, ³J_{HH} = 2.5 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, ²CH), 4.34 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, PhCH₂), 4.39 (d, ²J_{HH} = 11.6 Hz, 1H, PhCH₂), 4.44 (d, ²J_{HH} = 11.6 Hz, 1H, PhCH₂), 4.45 (bs, 1H, ^{1'}CH), 4.53 (m, 1H, ⁴CH), 4.54 (t, ³J_{HH} = 2.5, ²J_{HP} = 2.5 Hz, 1H, ¹CH), 4.60 (d, ²J_{HH} = 10.9 Hz, 1H, PhCH₂), 4.62 (d, ²J_{HH} = 12.2 Hz, 1H, PhCH₂), 4.66 (d, ²J_{HH} = 12.2 Hz, 1H, PhCH₂), 4.72 (d, ²J_{HH} = 12.2 Hz, 1H, PhCH₂), 4.82 (d, ²J_{HH} = 12.2 Hz, 1H, PhCH₂), 4.92 (d, ²J_{HH} = 10.9 Hz, 1H, PhCH₂), 7.15-7.59 (m, 33H, CH_{ar}), 7.91-7.97 (m, 2H, CH_{ar}).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 69.24 (d, ³J_{CP} = 8.8 Hz, 1C, ⁵CH₂), 71.80 (s, 1C, ⁵CH₂), 71.80 (s, 1C, PhCH₂), 71.98 (s, 1C, PhCH₂), 72.10 (d, ¹J_{CP} = 99.4 Hz, 1C, ¹CH), 72.40 (s, 1C, PhCH₂), 72.84 (s, 1C, PhCH₂), 73.28 (s, 1C, PhCH₂), 74.07 (s, 1C, ³CH), 75.31 (s, 1C, PhCH₂), 76.31 (d, ²J_{CP} = 5.7 Hz, 1C, ⁴CH), 78.89 (s, 1C, ³CH), 79.94 (s, 1C, ²CH), 80.15 (d, ²J_{CP} = 5.9 Hz, 1C, ²CH), 80.35 (s, 1C, ⁴CH), 105.61 (d, ³J_{CP} = 2.6 Hz, 1C, ^{1'}CH), 126.94 (1 transition, 1C, C_qar), 127.47, 127.51, 127.54, 127.59, 127.71, 127.76, 127.79, 127.83, 127.94, 128.28, 128.33, 128.38, 128.44, 128.64 (d, ³J_{CP} = 13.2 Hz, 1C, CH_m), 133.07 (d, ²J_{CP} = 10.0

Hz, 1C, **CH_o**), 133.33 (d, $^4J_{CP} = 2.4$ Hz, 1C, **CH_p**), 137.67 (s, 1C, **CqBn**), 137.72 (s, 1C, **CqBn**), 137.98 (s, 1C, **CqBn**), 138.02 (s, 1C, **CqBn**), 138.25 (s, 1C, **CqBn**), 138.32 (s, 1C, **CqBn**).

MS (ES⁺) $m/z = 947.39$ (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₅₈H₆₀O₁₀P [M + H]⁺: 947.3924 g.mol⁻¹, experimental mass : 947.3928 g.mol⁻¹.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 37.38 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.80 (q, $^3J_{H-H} = 3.7$ Hz, 1H, **4[']CH**), 3.12 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H, **5[']CH₂**), 3.68-3.73 (m, 2H, **2[']CH**, **3[']CH**), 3.79 (dd, $^3J_{H-H} = 1.6$ Hz, $^2J_{H-H} = 11.4$ Hz, 1H, **5^aCH**), 3.95 (ddd, $^4J_{HP} = 2.0$ Hz, $^3J_{HH} = 4.0$ Hz, $^2J_{HH} = 11.4$ Hz, 1H, **5^bCH**), 4.30 (d, $^2J_{HH} = 12.2$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.32 (d, $^2J_{HH} = 11.0$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.37 (t, $^3J_{HH} = 9.7$ Hz, 1H, **3[']CH**), 4.38 (d, $^2J_{HH} = 12.2$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.43 (d, $^2J_{HH} = 12.1$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.44 (dd, $^3J_{HH} = 2.3$ Hz, $^3J_{HH} = 9.7$ Hz, 1H, **2[']CH**), 4.53 (d, $^2J_{HH} = 12.4$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.58 (m, 1H, **4[']CH**), 4.61 (d, $^2J_{HH} = 12.3$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.67 (d, $^2J_{HH} = 11.0$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.74 (d, $^2J_{HH} = 12.1$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.74 (d, $^2J_{HH} = 12.3$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 4.76 (dd, $^3J_{HH} = 2.3$ Hz, $^2J_{HP} = 8.6$ Hz, 1H, **1[']CH**), 4.79 (s, 2H, **PhCH₂**), 4.99 (d, $^2J_{HH} = 12.4$ Hz, 1H, **PhCH₂**), 5.42 (d, $^3J_{H-H} = 3.9$ Hz, 1H, **1[']CH**), 7.10-7.34 (m, 32H, **CH_{ar}**), 7.49-7.53 (m, 1H, **CH_{ar}**), 8.03-8.08 (m, 2H, **CH_{ar}**).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 69.17 (d, $^3J_{CP} = 7.8$ Hz, 1C, **5[']CH₂**), 69.21 (s, 1C, **5[']CH₂**), 71.71 (s, 1C, **PhCH₂**), 72.09 (d, $^1J_{CP} = 103.7$ Hz, 1C, **1[']CH**), 72.50 (s, 1C, **PhCH₂**), 73.14 (s, 1C, **PhCH₂**), 73.34 (s, 1C, **PhCH₂**), 73.38 (s, 1C, **PhCH₂**), 74.85 (d, $^3J_{CP} = 1.7$ Hz, 1C, **3[']CH**), 75.15 (s, 1C, **PhCH₂**), 75.68 (s, 1C, **CH**), 76.16 (d, $^2J_{CP} = 5.6$ Hz, 1C, **4[']CH**), 77.33 (s, 1C, **CH**), 80.88 (s, 1C, **4[']CH**), 82.21 (d, $^2J_{CP} = 6.2$ Hz, 1C, **2[']CH**), 103.43 (d, $^3J_{CP} = 5.8$ Hz, 1C, **1[']CH**), 126.40 (d, $^1J_{CP} = 141.4$ Hz, 1C, **Cq_{ar}**), 127.17, 127.41, 127.46, 127.47, 127.50,

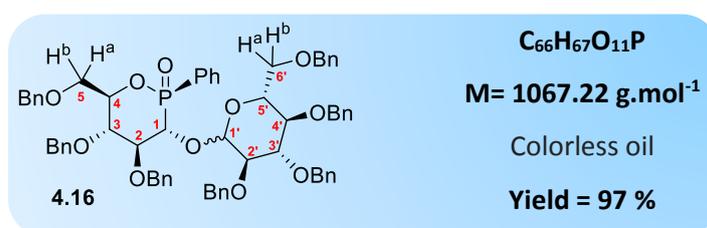
127.55, 127.60, 127.63, 127.69, 127.78, 127.97, 128.01, 128.05, 128.15, 128.22, 128.30, 128.34, 128.36, 128.56, 132.68 (d, $^4J_{CP} = 2.7$ Hz, 1C, **CH_p**), 133.81 (d, $^2J_{CP} = 10.1$ Hz, 1C, **CH_o**), 137.68 (s, 1C, **CqBn**), 137.92 (s, 1C, **CqBn**), 138.14 (s, 1C, **CqBn**), 138.20 (s, 1C, **CqBn**), 138.37 (s, 1C, **CqBn**), 138.66 (s, 1C, **CqBn**).

MS (ES⁺) $m/z = 947.39$ (M+H⁺).

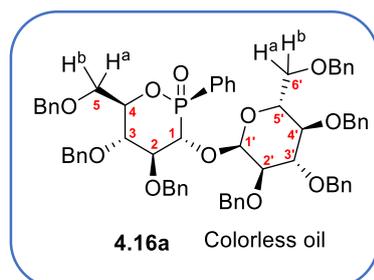
HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₅₈H₆₀O₁₀P [M + H]⁺: 947.3924 g.mol⁻¹, experimental mass : 947.3920 g.mol⁻¹.

- **(2*Sp*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-*D*-glucopyranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane **4.16**.**

In a dried and N₂ flushed 50 mL flask, to a stirred solution of **3a** (289 mg, 0.53 mmol, 1.00 eq) and 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-*D*-glucopyranosyl trichloroacetimidate **4.6** (736 mg, 1.06 mmol, 2 eq) in freshly distilled DCM (9 mL) was added a powder mixture of Pd(PhCN)₂Cl₂ (20.3 mg, 0.053 mmol, 10 mol %) and AgOTf (27.2 mg, 0.106 mmol, 20 mol %). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h, filtered through Celite, and the solvent was evaporated under vacuum. A normal phase chromatography on silica gel using a mixture of *n*-heptane/ethyl acetate (70/30 to 40/60) as eluent, afforded the two anomers (**4.16a/4.16b**) in 97 % yield.



- **(2*Sp*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-*α*-*D*-glucopyranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane **4.16a**.**



^{31}P NMR (161.97 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 32.20 (s).

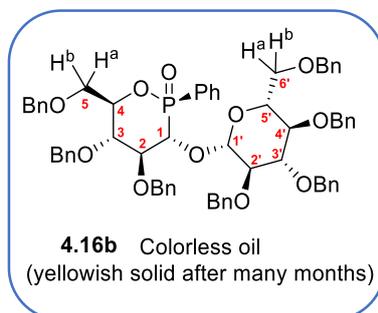
^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.37-3.41 (m, 3H, $^{2'}\text{CH}$, $^{6'a}\text{CH}$, $^{6'b}\text{CH}$), 3.53 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, 1H, ^4CH), 3.75 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.2$ Hz, 1H, ^{5a}CH), 3.97-4.07 (m, 4H, $^{3'}\text{CH}$, $^{5'}\text{CH}$, ^3CH , ^{5b}CH), 4.29 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.1$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.38 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.1$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.41-4.43 (m, 2H, ^1CH , ^2CH), 4.47 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.1$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.52 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.0$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.54 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.56-4.61 (m, 1H, ^4CH), 4.62 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.0$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.71 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10.9$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.74 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.75 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.79 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.1$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.80 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, 1H, $^{1'}\text{CH}$), 4.90 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.91 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.94 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10.9$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.97 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz, 1H, PhCH_2), 7.01-7.07 (m, 4H, CH_{ar}), 7.13-7.38 (m, 29H, CH_{ar}), 7.43-7.48 (m, 4H, CH_{ar}), 7.59-7.63 (m, 1H, CH_{ar}), 7.86-7.91 (m, 2H, CH_{ar}).

^{13}C NMR (100.61 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 68.09 (s, 1C, $^{6'}\text{CH}_2$), 68.54 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9.2$ Hz, 1C, $^{5'}\text{CH}_2$), 70.41 (s, 1C, $^{5'}\text{CH}$), 72.30 (s, 1C, PhCH_2), 73.24 (s, 1C, PhCH_2), 73.47 (s, 1C, PhCH_2), 74.17 (d, $^1J_{\text{CP}} = 96.5$ Hz, 1C, ^1CH), 74.76 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5.2$ Hz, 1C, ^4CH), 74.83 (s, 1C, PhCH_2), 75.40 (s, 1C, PhCH_2), 75.58 (s, 1C, PhCH_2), 76.76 (s, 1C, PhCH_2), 77.30 (s, 1C, $^{4'}\text{CH}$), 78.28 (s, 1C, ^3CH), 78.87 (s, 1C, $^{2'}\text{CH}$), 81.62 (s, 1C, $^{3'}\text{CH}$), 82.29 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7.2$ Hz, 1C, ^2CH), 95.35 (s, 1C, $^{1'}\text{CH}$), 127.36, 127.53, 127.61, 127.64, 127.68, 127.73, 127.75, 127.86, 128.11, 128.15, 128.22, 128.28, 128.29, 128.30, 128.41, 128.43, 128.91 (d, $^3J_{\text{CP}} = 13.2$ Hz, 1C, CH_{m}), 129.36 (d, $^1J_{\text{CP}} = 132.4$ Hz, 1C, C_{qar}), 131.85 (d, $^2J_{\text{CP}} = 10.8$ Hz, 1C, CH_{o}), 133.38 (d, $^4J_{\text{CP}} = 2.7$ Hz, 1C, CH_{p}), 137.74 (s, 1C, C_{qBn}), 137.92 (s, 1C, C_{qBn}), 137.94 (s, 1C, C_{qBn}), 137.95 (s, 1C, C_{qBn}), 138.15 (s, 1C, C_{qBn}), 138.64 (s, 1C, C_{qBn}), 138.67 (s, 1C, C_{qBn}).

MS (ES+) m/z = 1067.45 (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES+): Calculated mass for $\text{C}_{66}\text{H}_{68}\text{O}_{11}\text{P}$ [M + H]⁺: 1067.4499 g.mol⁻¹, experimental mass : 1067.4489 g.mol⁻¹.

- (2*Sp*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-β-D-glucopyranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane **4.16b**.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 33.78 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.13 (ddd, ³J_{HH} = 2.2 Hz, ³J_{HH} = 4.2 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, 5'**CH**), 3.20 (dd, ³J_{HH} = 2.2 Hz, ³J_{HH} = 10.7 Hz, 1H, 6'**aCH**), 3.23 (dd, ³J_{HH} = 4.2 Hz, ³J_{HH} = 10.7 Hz, 1H, 6'**bCH**), 3.32 (dd, ³J_{HH} = 9.5.0 Hz, ³J_{HH} = 9.5 Hz, 1H, 4'**CH**), 3.32 (dd, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ³J_{HH} = 9.2 Hz, 1H, 2'**CH**), 3.41 (dd, ³J_{HH} = 9.0 Hz, ³J_{HH} = 9.0 Hz, 1H, 3'**CH**), 3.69 (dd, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, 5^a**CH**), 3.89 (ddd, ⁴J_{HP} = 2.4 Hz, ³J_{HH} = 2.5 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, 5^b**CH**), 3.92-3.97 (m, 1H, 3**CH**), 4.05 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, **PhCH**₂), 4.12 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, **PhCH**₂), 4.26-4.34 (m, 2H, 1**CH**, 2**CH**), 4.35 (d, ²J_{HH} = 10.6 Hz, 1H, **PhCH**₂), 4.46 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, **PhCH**₂), 4.47-4.53 (m, 1H, 4**CH**), 4.54 (d, ²J_{HH} = 12.1 Hz, 1H, **PhCH**₂), 4.63 (d, ²J_{HH} = 10.9 Hz, 1H, **PhCH**₂), 4.63 (d, ²J_{HH} = 10.6 Hz, 1H, **PhCH**₂), 4.63 (d, ²J_{HH} = 10.1 Hz, 1H, **PhCH**₂), 4.67 (d, ²J_{HH} = 10.9 Hz, 1H, **PhCH**₂), 4.74 (d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, 1'**CH**), 4.75 (d, ²J_{HH} = 10.1 Hz, 1H, **PhCH**₂), 4.78 (d, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, **PhCH**₂), 4.83 (d, ²J_{HH} = 10.9 Hz, 1H, **PhCH**₂), 4.84 (d, ²J_{HH} = 10.9 Hz, 1H, **PhCH**₂), 5.07 (d, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, **PhCH**₂), 6.99-7.02 (m, 2H, **CH**_{ar}), 7.10-7.38 (m, 36H, **CH**_{ar}), 7.80-7.85 (m, 2H, **CH**_{ar}).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 68.53(d, ³J_{CP} = 9.0 Hz, 1C, 5**CH**₂), 69.21(s, 1C, 6'**CH**₂), 73.25 (s, 1C, **PhCH**₂), 73.42 (s, 1C, **PhCH**₂), 74.44 (d, ¹J_{CP} = 106.1 Hz, 1C, 1**CH**), 74.58 (d, ²J_{CP} = 5.1 Hz, 1C, 4**CH**), 74.71 (s, 1C, 5'**CH**), 75.07 (s, 1C, **PhCH**₂), 75.21 (s, 1C, **PhCH**₂), 75.41(s, 1C, **PhCH**₂), 75.65 (s, 1C, **PhCH**₂), 75.86 (s, 1C, **PhCH**₂), 77.86 (s, 1C, **CH**), 78.46 (s, 1C, 3**CH**), 82.41 (s, 1C, **CH**), 83.97 (d, ²J_{CP} = 7.2 Hz, 1C, 2**CH**), 84.41 (s, 1C, 3'**CH**), 103.30 (d, ³J_{CP} = 6.2 Hz, 1C, 1'**CH**), 126.89 (1 transition, 1C, **C**_{qar}), 127.38, 127.52, 127.56, 127.63, 127.72, 127.78, 127.87, 127.99, 128.05, 128.12, 127.21, 128.26, 128.29,

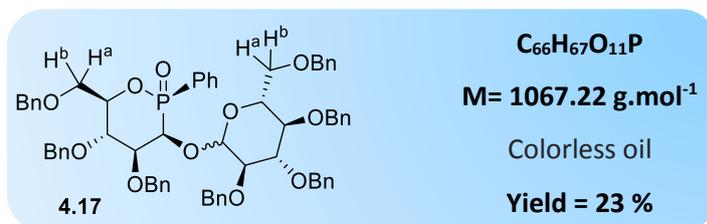
128.35, 128.37, 128.39, 128.41, 128.45, 132.13 (d, $^2J_{CP} = 10.3$ Hz, 1C, **CH_o**), 132.84 (d, $^4J_{CP} = 2.7$ Hz, 1C, **CH_p**), 137.93 (s, 1C, **CqBn**), 137.95 (s, 1C, **CqBn**), 137.98 (s, 1C, **CqBn**), 138.07 (s, 1C, **CqBn**), 138.19 (s, 1C, **CqBn**), 138.43 (s, 1C, **CqBn**), 138.48 (s, 1C, **CqBn**),

MS (ES+) $m/z = 1067.45$ (M+H⁺).

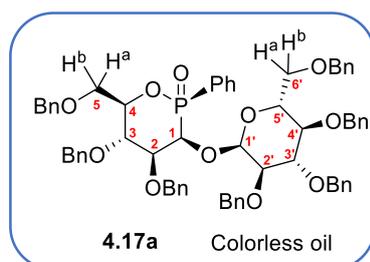
HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₆₆H₆₈O₁₁P [M + H]⁺: 1067.4499 g.mol⁻¹, experimental mass : 1067.4503 g.mol⁻¹.

- **(2*Sp*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-*D*-glucopyranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane **4.17**.**

In a dried and N₂ flushed 50 mL flask, to a stirred solution of **3b** (289 mg, 0.53 mmol, 1.00 eq) and 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-*D*-glucopyranosyl trichloroacetimidate **4.6** (736 mg, 1.06 mmol, 2 eq) in freshly distilled DCM (9 mL) was added a powder mixture of Pd(PhCN)₂Cl₂ (20.3 mg, 0.053 mmol, 10 mol %) and AgOTf (27.2 mg, 0.106 mmol, 20 mol %). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h, filtered through Celite, and the solvent was evaporated under vacuum. A normal phase chromatography on silica gel using a mixture of *n*-heptane/ethyl acetate (60/40 to 40/60) as eluent, afforded the two anomers (**4.17a/4.17b**) in 23 % yield



- **(2*Sp*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-*α*-*D*-glucopyranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane **4.17a**.**



^{31}P NMR (161.97 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 36.43 (s).

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.73 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, 1H, $5'\text{CH}$), 3.10 (d, $^3J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, 2H, $6'\text{CH}_2$), 3.38 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, 1H, $4'\text{CH}$), 3.45 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.8$ Hz, 1H, $2'\text{CH}$), 3.65 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.8$ Hz, 1H, $3'\text{CH}$), 3.88 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.4$ Hz, 1H, 5^{a}CH), 4.06 (ddd, $^4J_{\text{HP}} = 2.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.4$ Hz, 1H, 5^{b}CH), 4.29 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.3$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.34 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.1$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.35 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.0$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.48 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, 1H, 2CH), 4.53 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.0$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.54 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, 1H, 3CH), 4.57 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.5$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.63 (m, 1H, 4CH), 4.66 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.1$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.66 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.1$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.75 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.3$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.76 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.79 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, $^2J_{\text{HP}} = 9.1$ Hz, 1H, 1CH), 4.80 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.1$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.84 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.84 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.1$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.89 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.5$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.95 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.1$ Hz, 1H, PhCH_2), 5.68 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, 1H, $1'\text{CH}$), 7.12-7.48 (m, 38H, CH_{ar}), 7.94-7.99 (m, 2H, CH_{ar}).

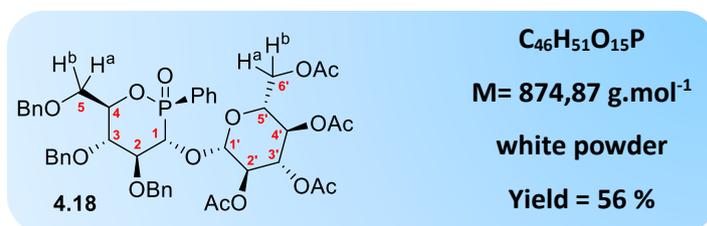
^{13}C NMR (100.61 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 67.87 (s, 1C, $6'\text{CH}_2$), 69.36 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9.1$ Hz, 1C, 5CH_2), 69.41 (d, $^1J_{\text{CP}} = 103.3$ Hz, 1C, 1CH), 70.30 (s, 1C, $5'\text{CH}$), 71.43 (s, 1C, PhCH_2), 73.41 (s, 2C, PhCH_2), 73.53 (s, 1C, PhCH_2), 74.29 (s, 1C, PhCH_2), 74.55 (s, 1C, 3CH), 75.16 (s, 1C, PhCH_2), 75.23 (s, 1C, PhCH_2), 76.51 (s, 1C, $4'\text{CH}$), 76.69 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5.7$ Hz, 1C, 4CH), 79.22 (s, 1C, $2'\text{CH}$), 80.22 (s, 1C, $3'\text{CH}$), 82.64 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5.7$ Hz, 1C, 2CH), 97.49 (d, $^3J_{\text{CP}} = 8.4$ Hz, 1C, $1'\text{CH}$), 125.87 (1 transition, 1C, C_{qar}), 126.88, 127.14, 127.28, 127.29, 127.37, 127.49, 127.53, 127.59, 127.65, 127.71, 127.82, 128.06, 128.08, 128.27, 128.29, 128.33, 128.37, 128.43, 128.59, 128.91 (d, $^3J_{\text{CP}} = 13.3$ Hz, 1C, CH_{m}), 132.95 (d, $^2J_{\text{CP}} = 10.0$ Hz, 1C, CH_{o}), 133.68 (d, $^4J_{\text{CP}} = 2.7$ Hz, 1C, CH_{p}), 137.44 (s, 1C, C_{qBn}), 137.83 (s, 1C, C_{qBn}), 138.28 (s, 1C, C_{qBn}), 138.32 (s, 1C, C_{qBn}), 138.44 (s, 1C, C_{qBn}), 138.71 (s, 1C, C_{qBn}), 139.04 (s, 1C, C_{qBn}),

MS (ES+) m/z = 1067.45 (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES+): Calculated mass for $\text{C}_{66}\text{H}_{68}\text{O}_{11}\text{P}$ [M + H]⁺: 1067.4499 g.mol⁻¹, experimental mass : 1067.4501 g.mol⁻¹.

• **(2*Sp*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-*D*-glucopyranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane **4.18**.**

In a dried and N₂ flushed 50 mL flask, to a stirred solution of **3a** (289 mg, 0.53 mmol, 1.00 eq) and 2,3,4,6-tetra-*O*-acetylglucosyl trichloroacetimidate **4.8** (523 mg, 1.06 mmol, 2 eq) in freshly distilled DCM (9 mL) was added a powder mixture of Pd(PhCN)₂Cl₂ (10.2 mg, 0.026 mmol, 5 mol %) and AgOTf (13.6 mg, 0.053 mmol, 10 mol %). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h, filtered through Celite, and concentrated under vacuum. The crude mixture was triturated with diethyl ether, the resulting precipitate was solubilized in DCM, filtered, and the filtration result was evaporated under reduced pressure to give the pure product **4.18** in 56 % yield.



³¹P NMR (161.97 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 33.13 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.89 (s, 3H, CH₃), 1.97 (s, 3H, CH₃), 1.98 (s, 3H, CH₃), 2.00 (s, 3H, CH₃), 3.36 (ddd, ²J_{HH} = 2.5 Hz, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, 1H, 5'^aCH), 3.45 (dd, ¹J_{HH} = 2.5 Hz, ²J_{HH} = 12.2 Hz, 1H, 6'^aCH), 3.60 (dd, ¹J_{HH} = 4.8 Hz, ²J_{HH} = 12.2 Hz, 1H, 6'^bCH), 3.77 (dd, ²J_{HH} = 2.0 Hz, ³J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, 5'^aCH), 3.98 (ddd, ³J_{HH} = 2.4 Hz, ⁴J_{HH} = 2.4 Hz, ²J_{HP} = 11.2 Hz, 1H, 5'^bCH), 4.04 (t, ³J_{HH} = 9.7 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, 3'CH), 4.20 (dd, ³J_{HP} = 4.8 Hz, ²J_{HH} = 10.4 Hz, 1H, 1'CH), 4.38 (ddd, ³J_{HP} = 2.7 Hz, ³J_{HH} = 9.4 Hz, ³J_{HH} = 10.4 Hz, 1H, 2'CH), 4.53 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, PhCH₂), 4.58 (m, 1H, 4'CH), 4.63 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, PhCH₂), 4.73 (d, ²J_{HH} = 11.0 Hz, 1H, PhCH₂), 4.87- 4.93 (m, 5H, 1'CH, 4'CH and 3H of PhCH₂), 5.00 (dd, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ³J_{HH} = 9.5 Hz, 1H, 2'CH), 5.07 (t, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ³J_{HH} = 9.3 Hz, 1H, 3'CH), 7.21-7.24 (m, 2H, CH_{ar}), 7.28-7.38 (m, 13H, CH_{ar}), 7.44-7.49 (m, 2H, CH_{ar}), 7.56-7.60 (m, 1H, CH_{ar}), 7.83-7.88 (m, 2H, CH_{ar}).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 20.51 (s, 1C, CH₃), 20.56 (s, 1C, CH₃), 20.59 (s, 1C, CH₃), 20.75 (s, 1C, CH₃), 61.97 (s, 1C, 6'^aCH₂), 68.04 (s, 1C, 4'CH), 68.43 (d, ³J_{CP} = 9.2 Hz, 1C, 5'^aCH₂), 71.36 (s, 1C, 2'CH), 71.56 (s, 1C, 5'CH), 73.14 (s, 1C, 3'CH), 73.45 (s, 1C,)

PhCH₂), 74.63 (d, $^2J_{CP} = 5.2$ Hz, 1C, **⁴CH**), 75.39 (s, 1C, **PhCH₂**), 76.29 (d, $^1J_{CP} = 104.3$ Hz, 1C, **¹CH**), 76.34 (s, 1C, **PhCH₂**), 78.53 (s, 1C, **³CH**), 83.03 (d, $^2J_{CP} = 6.9$ Hz, 1C, **²CH**), 100.68 (d, $^3J_{CP} = 4.6$ Hz 1C, **^{1'}CH**), 127.20 (d, $^1J_{CP} = 139.7$ Hz, 1C, **Cq_{ar}**), 127.38, 127.55, 127.75, 127.82, 128.07, 128.14, 128.16, 128.27, 128.41, 128.48, 128.74, 132.21 (d, $^2J_{CP} = 10.2$ Hz, 1C, **CH_o**), 133.16 (d, $^4J_{CP} = 2.8$ Hz, 1C, **CH_p**), 137.63 (s, 1C, **Cq_{Bn}**), 137.84 (s, 1C, **Cq_{Bn}**), 137.89 (s, 1C, **Cq_{Bn}**), 168.84 (s, 1C, **Cq(OAc)**), 169.20 (s, 1C, **Cq(OAc)**), 170.33 (s, 1C, **Cq(OAc)**).

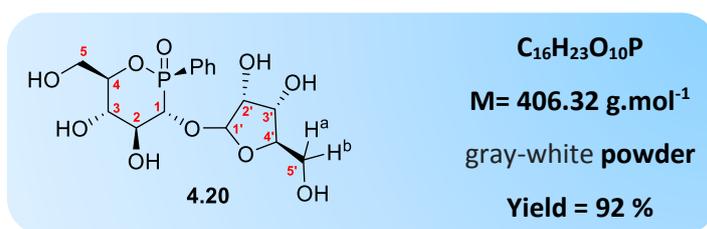
MS (ES⁺) $m/z = 875.30$ (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES⁺): Calculated mass for C₄₆H₅₂O₁₅P [M + H]⁺: 875.3044 g.mol⁻¹, experimental mass : 875.3047 g.mol⁻¹.

Deprotection

- **(2*Sp*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-dihydroxy-6-hydroxymethyl-3-*O*-β-D-ribofuranosyl-2-phenyl-2-oxo-2λ5-[1,2]-oxaphosphinane 4.20.**

Under nitrogen, to a stirred solution of **4.13a** (154 mg, 0.16 mmol, 1.00 eq) in AcOEt (4 mL), and absolute EtOH (20 mL), was added Pd/C (10 %, 300 mg). The resulting mixture was stirred overnight at room under a hydrogen atmosphere. The solution was filtered through Celite and the filtrate was evaporated under vacuum to give **4.20** in 92 % yield.



³¹P NMR (161.97 MHz, MeOD) δ (ppm): 38.65 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, MeOD) δ (ppm): 2.87 (dd, $^3J = 5.0$ Hz, $^2J = 12.2$ Hz, 1H, **^{5'a}CH**), 3.43 (dd, $^3J = 3.0$, $^2J = 12.2$, 1H, **^{5'b}CH**), 3.70-3.82 (m, 2H, **^{4'}CH**, **^{3'}CH**), 3.86-4.28 (m, 7H), 5.10 (s, 1H, **^{1'}CH**), 7.57-7.61 (m, 2H, **CH_{ar}**), 7.68-7.71 (m, 1H, **CH_{ar}**), 7.90-7.95 (m, 2H, **CH_{ar}**).

^{13}C NMR (100. 61 MHz, MeOD) δ (ppm): 62.64(d, $^3J_{\text{CP}} = 9.1$ Hz, 1C, $^5\text{CH}_2$), 63.24 (s, 1C, $^5\text{CH}_2$), 71.33 (s, 1C, ^3CH), 71. 61 (s, 1C, ^3CH), 76.36 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5.9$ Hz, 1C, **CH**), 76.50 (s, 1C, ^2CH), 77.23 (d, $^1J_{\text{CP}} = 102.3$ Hz, 1C, ^1CH), 79.02 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5.7$ Hz , 1C, **CH**), 84.95 (s, 1C, ^4CH), 109.44 (d, $^3J_{\text{CP}} = 3.6$ Hz, 1C, ^1CH), 128.81 (d, $^1J_{\text{CP}} = 138.0$ Hz, 1C, **C_qar**), 129.74 (d, $^3J_{\text{CP}} = 13.6$ Hz, 1C, **CH_m**), 133.39 (d, $^2J_{\text{CP}} = 10.4$ Hz, 1C, **CH_o**), 134.65 (d, $^4J_{\text{CP}} = 2.4$ Hz, 1C, **CH_p**).

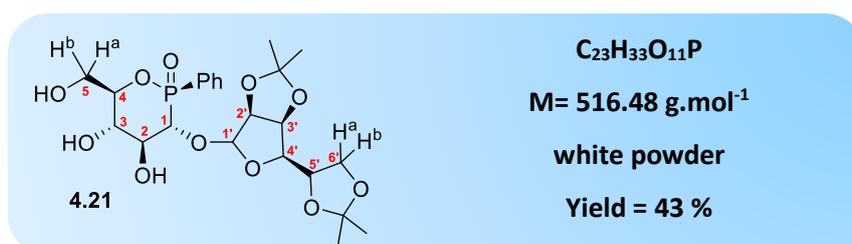
MS (ES+) $m/z = 407.11$ (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES+): Calculated mass for C₁₆H₂₄O₁₀P [M + H]⁺: 407.1107 g.mol⁻¹, experimental mass : 407.1101 g.mol⁻¹

- **(2*Sp*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-dihydroxy-6-hydroxymethyl-3-*O*-(2,3:5,6-Di-*O*-isopropylidène-D-mannofuranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane 4.21, and (2*Sp*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-dihydroxy-6-hydroxymethyl-3-*O*-(2,3-*O*-isopropylidène-D-mannofuranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane 4.22.**

Under nitrogen, to a stirred solution of **4.9** (100 mg, 0.127 mmol, 1.00 eq) in AcOEt (2.5 mL), and absolute EtOH (19 mL), was added Pd/C (10 %, 117 mg). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature under a hydrogen atmosphere. The solution was filtered through Celite and the filtrate was evaporated under vacuum. Water was added to the crud mixture, the aqueous phase was washed with diethyl ether, and then evaporated under reduced pressure. A normal phase chromatography on silica gel using a mixture of DCM/*i*-PrOH (100/00 to 50/50) as eluent, afforded pure **4.21** and **4.22** in 51 % yield.

- **(2*Sp*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-dihydroxy-6-hydroxymethyl-3-*O*-(2,3:5,6-Di-*O*-isopropylidène-D-mannofuranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane 4.21.**



^{31}P NMR (161.97 MHz, MeOD) δ (ppm): 34.98 (s).

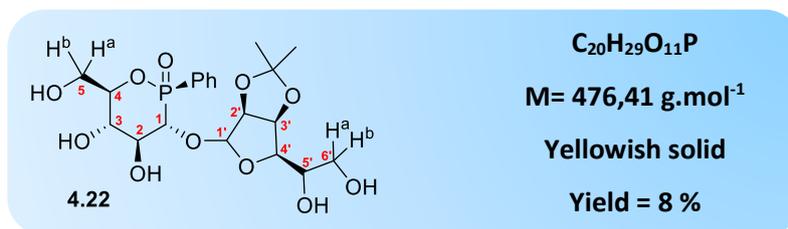
^1H NMR (400.13 MHz, MeOD) δ (ppm): 1.25 (s, 3H, **CH₃**), 1.27 (s, 3H, **CH₃**), 1.33 (s, 3H, **CH₃**), 1.39 (s, 3H, **CH₃**), 3.76 (dd, $^3J_{HH} = 9.2$ Hz, $^3J_{HH} = 10.1$ Hz, 1H, **^3CH**), 3.90-4.03 (m, 5H, **$^{6'a}\text{CH}$** , **^{5a}CH** , **^{5b}CH** , **^2CH** , **$^{6'b}\text{CH}$**), 4.11 (dd, $^2J_{HP} = 4.1$ Hz, $^3J_{HH} = 10.1$ Hz, 1H, **^1CH**), 4.21-4.29 (m, 3H, **^4CH** , **$^{5'}\text{CH}$** , **^4CH**), 4.50 (s, 1H, **^1CH**), 4.55 (d, $^3J_{HH} = 5.9$ Hz, 1H, **^2CH**), 4.72 (dd, $^3J_{HH} = 3.1$ Hz, $^3J_{HH} = 5.9$ Hz, 1H, **^3CH**), 7.60-7.65 (m, 2H, **CH_{ar}**), 7.71-7.76 (m, 1H, **CH_{ar}**), 7.93-7.98 (m, 2H, **CH_{ar}**).

^{13}C NMR (100.61 MHz, MeOD) δ (ppm): 24.66 (s, 1C, **CH₃**), 25.65 (s, 1C, **CH₃**), 26.07 (s, 1C, **CH₃**), 26.89 (s, 1C, **CH₃**), 62.61 (d, $^3J_{CP} = 9.4$ Hz, 1C, **$^5\text{CH}_2$**), 67.94 (s, 1C, **$^6\text{CH}_2$**), 71.39 (s, 1C, **^3CH**), 74.26 (s, **$^{5'}$ ou ^4CH**), 74.86 (s, 1C, **^2CH**), 75.40 (d, $^1J_{CP} = 100.8$ Hz, 1C, **^1CH**), 79.27 (d, $^2J_{CP} = 5.6$ Hz, 1C, **^4CH**), 80.71 (s, 1C, **CH**), 82.12 (s, 1C, **^4CH**), 86.21 (s, 1C, **CH**), 106.73 (d, $^3J_{CP} = 1.7$ Hz, 1C, **^1CH**), 110.17 (s, 1C, **C_q(CH₃)₂**), 113.66 (s, 1C, **C_q(CH₃)₂**), 128.86 (1transition, 1C, **C_{qar}**), 130.27 (d, $^3J_{CP} = 13.2$ Hz, 1C, **CH_m**), 133.03 (d, $^2J_{CP} = 10.8$ Hz, 1C, **CH_o**), 135.08 (d, $^4J_{CP} = 2.7$ Hz, 1C, **CH_p**).

MS (ES+) $m/z = 517.18$ (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES+) Calculated mass for C₂₃H₃₄O₁₁P [M + H]⁺: 517.1839 g.mol⁻¹, experimental mass : 517.1843 g.mol⁻¹.

- (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-dihydroxy-6-hydroxymethyl-3-*O*-(2,3-*O*-isopropylidène-D-mannofuranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane **4.22**.



^{31}P NMR (161.97 MHz, MeOD) δ (ppm): 34.97 (s).

^1H NMR (400.13 MHz, MeOD) δ (ppm): 1.14 (s, 6H, 2**CH₃**), 3.45 (dd, $^3J_{HH} = 5.8$ Hz, $^2J_{HH} = 11.8$ Hz, 1H, **$^{6'a}\text{CH}$**), 3.57 (dd, $^3J_{HH} = 2.8$ Hz, $^2J_{HH} = 11.8$ Hz, 1H, **$^{6'b}\text{CH}$**), 3.64 (dd, $^3J_{HH} = 9.1$

Hz, $^3J_{HH} = 10.1$ Hz, 1H, ^3CH), 3.69 (ddd, $^3J_{HH} = 2.8$ Hz, $^3J_{HH} = 5.8$ Hz, $^2J_{HH} = 9.3$ Hz, 1H, ^5CH), 3.79-3.86 (m, 3H, ^2CH , ^{5a}CH , ^{5b}CH), 3.97-4.00 (m, 1H, ^4CH), 4.00 (dd, $^2J_{HP} = 3.8$ Hz, $^3J_{HH} = 10.2$ Hz, 1H, ^1CH), 4.14 (dddd, $^3J_{HH} = 2.5$, $^3J_{HP} = 3.5$, $^3J_{HH} = 4.4$, $^3J_{HH} = 10.1$, 1H, ^4CH), 4.38 (s, 1H, ^1CH), 4.42 (d, $^3J_{HH} = 5.9$ Hz, 1H, ^2CH), 4.66 (dd, $^3J_{HH} = 3.5$ Hz, $^3J_{HH} = 5.9$ Hz, 1H, ^3CH), 7.49-7.54 (m, 2H, CH_{ar}), 7.60-7.64 (m, 1H, CH_{ar}), 7.81-7.87 (m, 2H, CH_{ar}).

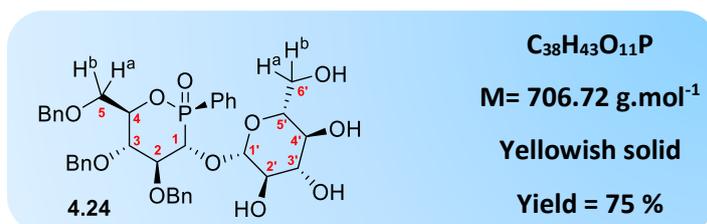
^{13}C NMR (100.61 MHz, MeOD) δ (ppm): 23.52 (s, 1C, CH_3), 24.83 (s, 1C, CH_3), 61.18 (d, $^3J_{CP} = 9.4$ Hz, 1C, $^5\text{CH}_2$), 64.00 (s, 1C, $^6\text{CH}_2$), 69.05 (s, 1C, ^5CH), 69.96 (s, 1C, ^3CH), 73.46 (d, $^2J_{CP} = 2.2$ Hz, 1C, ^2CH), 73.99 (d, $^1J_{CP} = 92.9$ Hz, 1C, ^1CH), 77.84 (d, $^2J_{CP} = 5.5$ Hz, 1C, ^4CH), 79.47 (s, 1C, CH), 79.63 (s, 1C, CH), 84.55 (s, 1C, ^2CH), 105.36 (d, $^3J_{CP} = 1.8$ Hz, 1C, ^1CH), 112.14 (s, 1C, $\text{Cq}(\text{CH}_3)_2$), 128.03 (d, $^1J_{CP} = 133.8$ Hz, 1C, Cq_{ar}), 128.83 (d, $^3J_{CP} = 13.3$ Hz, 1C, CH_m), 131.64 (d, $^2J_{CP} = 10.8$ Hz, 1C, CH_o), 133.66 (d, $^4J_{CP} = 2.8$ Hz, 1C, CH_p).

MS (ES+) $m/z = 477.15$ ($\text{M} + \text{H}^+$).

HRMS (Q-TOF MS ES+) Calculated mass for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_{11}\text{P}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 477.1526 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, experimental mass : 477.1528 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

• **(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*- β -D-glucopyranosyl-2-phenyl-2-oxo-2 λ^5 -[1,2]-oxaphosphinane 4.24.**

Under nitrogen, to a solution of compound **4.18** (0.17 g, 0.194 mmol) in methanol (3 mL) was added sodium methoxide (1.5 mL, 1M in methanol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h and neutralized with HCl (1M). The methanol was removed in vacuum, the resulting suspension was extracted with AcOEt, and concentrated under vacuum to afford the pure product **4.24** in 75 % yield.



^{31}P NMR (161.97 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 35.04 (s).

¹H NMR (400.13 MHz, MeOD) δ (ppm): 2.85 (ddd, ³J_{HH} = 2.3 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, ^{5'}CH), 2.93 (dd, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, ^{4'}CH), 2.96 (dd, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, ^{6'a}CH), 3.02 (dd, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ³J_{HH} = 9.3 Hz, 1H, ^{2'}CH), 3.12 (dd, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 9.3 Hz, 1H, ^{3'}CH), 3.27 (dd, ³J_{HH} = 2.3 Hz, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H, ^{6'b}CH), 3.66 (dd, ³J_{HH} = 2.0 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, ^{5a}CH), 3.79 (ddd, ⁴J_{HP} = 2.0 Hz, ³J_{HH} = 3.5 Hz, ²J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, ^{5b}CH), 3.88 (dd, ³J_{HH} = 9.4 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, 1H, ³CH), 4.14 (ddd, ³J_{HP} = 2.9 Hz, ³J_{HH} = 9.4 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, 1H, ²CH), 4.32-3.37 (m, 1H, ⁴CH), 4.40 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, PhCH₂), 4.47 (d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, ^{1'}CH), 4.48 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, PhCH₂), 4.58 (d, ²J_{HH} = 11.1 Hz, 1H, PhCH₂), 4.60 (dd, ²J_{HP} = 4.1 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, 1H, ¹CH), 4.71 (d, ²J_{HH} = 10.1 Hz, 1H, PhCH₂), 4.79 (d, ²J_{HH} = 11.1 Hz, 1H, PhCH₂), 5.04 (d, ²J_{HH} = 10.1 Hz, 1H, PhCH₂), 7.08-7.23 (m, 13H, CH_{ar}), 7.28-7.31 (m, 2H, CH_{ar}), 7.44-7.49 (m, 2H, CH_{ar}), 7.57-7.62 (m, 1H, CH_{ar}), 7.79-7.85 (m, 2H, CH_{ar}).

¹³C NMR (100. 61 MHz, MeOD) δ (ppm): 62.81 (s, 1C, ^{6'}CH₂), 69.81 (d, ³J_{CP} = 9.5 Hz, 1C, ⁵CH₂), 71.65 (s, 1C, ^{4'}CH), 74.41 (s, 1C, PhCH₂), 75.13 (s, 1C, ^{2'}CH), 75.76 (d, ¹J_{CP} = 104.8 Hz, 1C, ¹CH), 76.34 (s, 1C, PhCH₂), 77.03 (d, ²J_{CP} = 5.4 Hz, 1C, ⁴CH), 77.21 (s, 1C, PhCH₂), 77.70 (s, 1C, ^{3'}CH), 77.93 (s, 1C, ^{5'}CH), 79.30 (s, 1C, ³CH), 84.74 (d, ²J_{CP} = 7.2 Hz, 1C, ²CH), 104.71 (d, ³J_{CP} = 4.7 Hz, 1C, ^{1'}CH), 128.25 (d, ¹J_{CP} = 139.6 Hz, 1C, C_{qar}), 128.72, 128.79, 128.84, 129.07, 129.28, 129.42, 129.45, 129.52, 129.54, 129.68, 133.35 (d, ²J_{CP} = 10.7 Hz, 1C, CH_o), 134.69 (d, ⁴J_{CP} = 2.9 Hz, 1C, CH_p), 139.24 (s, 1C, C_{qBn}), 139.36 (s, 1C, C_{qBn}), 139.70 (s, 1C, C_{qBn}).

MS (ES+) *m/z* = 707.26 (M+H⁺).

HRMS (Q-TOF MS ES+) Calculated mass for C₃₈H₄₄O₁₁P [M + H]⁺: 707.2621 g.mol⁻¹

Experimental mass: 707.2626 g.mol⁻¹.

Bibliographie

- ¹ G.-J. Boons, K.-J. Hale, In *Postgraduate Chemistry Series*, EDs. Sheffield Academic Press. Sheffield., **2000**.
- ² H.-J. Gabius, H.-C. Siebert, S. Andre, J. Jiménez-Barbero, H. Rudiger, *Chem. Bio. Chem.*, **2004**, *5*, 740-764.
- ³ R.-A. Dwek, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 683-720.
- ⁴ A. Varki, *Glycobiology*, **1993**, *3*, 97-130.
- ⁵ N. Sharon, H. Lis, *Science*, **1989**, *246*, 227-234.
- ⁶ M.-N. Martinez, G.-L. Amidon, *J. Clin. Pharmacol.*, **2002**, *42*, 620-643.
- ⁷ B. Ernst, J.-L. Magnani, *Nat. Rev.*, **2009**, *8*, 661-677.
- ⁸ E.-D. Levy, C. Tang, *Tetrahedron Org. Chem. Series*, E.-J. Baldwin, ed; Elsevier Science, New York, **1995**.
- ⁹ P.-G. Goekjian, T.-C. Wu, Y. Kishi, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6412-6422.
- ¹⁰ J. Rohr, R. Thiericke, *Nat. Prod. Rep.*, **1992**, *9*, 103-137.
- ¹¹ M.-K. Kharel, H. Lian, J. Rohr, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 1799-1808.
- ¹² F. Tomita, K. Takahashi, T. Tamaoki, *J. Antibiot.*, **1982**, *35*, 1038-1041.
- ¹³ M. Khurana, J. Vaidyanathan, A. Marathe, N. Mehrotra, C.-G. Sahajwalla, I. Zineh, PharmD, MPH, FCP, FCCP, L. Jain, *J. Clin. Pharmacol.*, **2015**, *55*, 647-656.
- ¹⁴ P. Bowles, S.-J. Brenek, S. Caron, N.-M. Do, M.-T. Drexler, S. Duan, P. Dubé, E.-C. Hansen, B.-P. Jones, K.-N. Jones, T.-A. Ljubic, T.-W. Makowski, J. Mustakis, J.-D. Nelson, M. Olivier, Z. Peng, H.-H. Perfect, D.-W. Place, J.-A. Ragan, J.-J. Salisbury, C.-L. Stanchina, B.-C. Vanderplas, M.-E. Webster, R.-M. Weekly, *Org. Process Res. Dev.*, **2014**, *18*, 66-81.
- ¹⁵ J.-L. Pirat, D. Virieux, L. Clarion, J.-N. Volle, N. Bakalara, M. Mersel, J. Monbrun, H.-J. Cristau., *WO 2009004096 A1*, **2009**.
- ¹⁶ L. Clarion, C. Jacquard, O. Sainte-Catherine, S. Loiseau, D. Filippini, M.-H. Hirlemann, J.-N. Volle, D. Volle, D. Virieux, M. Lecouvey, J.-L. Pirat, N. Bakalara, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2196-2211.
- ¹⁷ L. Clarion, C. Jacquard, O. Sainte-Catherine, M. Decoux, S. Loiseau, M. Rolland, M. Lecouvey, J.-P. Hugnot, J.-N. Volle, D. Virieux, J.-L. Pirat, N. Bakalara, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 8293-8306.
- ¹⁸ R. Stupp, W. P. Mason, M. J. van den Bent, M. Weller, B. Fisher, M. J. B. Taphoorn, K. Belanger, A. A. Brandes, C. Marosi, U. Bogdahn, J. Curschmann, R.C. Janzer, S.K. Ludwin, T. Gorlia, A. Allgeier, D. Lacombe, J. Gregory Cairncross, E. Eisenhauer, R.O. Mirimanoff, *New Engl. J. Med.*, **2005**, *352*, 987-996.
- ¹⁹ L. Bauchet, H. Mathieu-Daudé, P. Fabbro-Peray, V. Rigau, M. Fabbro, O. Chinot, L. Pallusseau, C. Carnin, K. Lainé, A. Schlama, A. Thiebaut, M.-C. Patru, F. Bauchet, M. Lionnet, M. Wager, T. Faillot, L. Taillandier, D. Figarella-Branger, L. Capelle, H. Loiseau, D. Frappaz, C. Campello, C. Kerr, H. Duffau, M. Reme-Saumon, B. Trétarre, J.-P. Dures, D. Henin, F. Labrousse, P. Menei, J. Honnorat, SFNC, CNO-SFNC, SFNP, ANOCEF, *Neuro Oncol.*, **2010**, *12*, 725-735.
- ²⁰ M. Butusov, A. Jernelöv, *Phosphorus: An element that could have been called Lucifer*. Springer New York., **2013**.
- ²¹ M.-W. Bowler, M.-J. Cliff, J.-P. Waltho, G. Michael Blackburn, *New J. Chem.*, **2010**, *34*, 784-794.
- ²² W.-W. Metcalf, W.-A. Van der Donk, *Annu. Rev. Biochem.*, **2009**, *78*, 65-94.
- ²³ S.-C. Peck, J. Gao, W.-A. Van der Donk, *Methods. Enzymol.*, **2012**, *516*, 101-123.
- ²⁴ I. Langmuir, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **1919**, *5*, 252-259.
- ²⁵ Friedman, L. Harris, from *Natl. Research Council, Natl. Acad. Sci., Washington, D.C., Chem. Biol. Coordination Center.*, **1950**, *9*, 295-358.
- ²⁶ T.-S. Elliott, A. Slowey, Y. Ye, S.-J. Conway, *Med. Chem. Comm.*, **2012**, *3*, 735-751.
- ²⁷ P.-C. Crofts, G.-M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 5738-5740.
- ²⁸ G. Abbenante, D.-P. Fairlie, *Med. Chem.*, **2005**, *1*, 71-104.
- ²⁹ L.-T. Skeggs, JR, J.-R. Kahn, N.-P. Shumway, *J. Exp. Med.*, **1956**, *103*, 295-299.
- ³⁰ H.-Y. T. Yang, E.-G. Erdös, Y. Levin, *Biochim. Biophys. Acta.*, **1970**, *214*, 374-376.
- ³¹ G.-R. Hall, P. Riebli, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2002**, *177*, 1557-1562.
- ³² J.-N. Volle, D. Filippini, B. Krawczyk, N. Kaloyanov, A. Van der Lee, T. Maurice, J.-L. Pirat, D. Virieux, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 1438-1444.
- ³³ V. Schirch, W. B. Strong, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1989**, *269*, 371-380.
- ³⁴ B. Shane, *Vitam Horm.*, **1989**, *45*, 263-335.
- ³⁵ J.-J. McGuire, C.-A. Russell, M. Balinska, *J. Biol. Chem.*, **2000**, *275*, 13012-13016.
- ³⁶ R.-G. Moran, *Semin Oncol.*, **1999**, *26*, 24-32.
- ³⁷ N. Valiaeva, D. Bartley, T. Konno, J.-K. Coward, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 5146-5154.
- ³⁸ J.-J. McGuire, W.-H. Haile, N. Valiaeva, D. Bartley, J. Guo, J.-K. Coward, *Biochem Pharmacol.*, **2003**, *65*, 315-318.
- ³⁹ D.-M. Bartley, J.-K. Coward., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6757-6774.
- ⁴⁰ J.-J. McGuire, D.-M. Bartley, J.-W. Tomsho, W.-H. Haile, J.-K. Coward., *Arch Biochem. Biophys.*, **2009**, *488*, 140-145.
- ⁴¹ R.-H. Wade., *Mol. Biotechnol.*, **2009**, *43*, 177-191.

- ⁴² C. Janke, K. Rogowski, D. Wloga, C. Regnard, A.-V. Kajava, J.-M. Strub, N. Temaruk, J. Van Dijk, D. Boucher, A.-V. Dorsselaer, S. Suryavanshi, J. Gaertig, B. Eddé., *Science*, **2005**, *308*, 1758-1762.
- ⁴³ C.-P. Garnham, A. Roll-Mecak., *Cytoskeleton*, **2012**, *69*, 442-463.
- ⁴⁴ S. Suryavanshi, B. Edde, L.-A. Fox, Guerrero, S. Hard, R. Hennessey, T. Kabi, A. Malison, D. Pennock, D. Sale, W.-S. Wloga, D. Gaertig, *Curr. Biol.*, **2010**, *20*, 435-440.
- ⁴⁵ T. Kubo, H. Tanagisawa, T. Tagi, M. Hirano, R. Kamiya., *Curr. Biol.* **2010**, *20*, 441-542.
- ⁴⁶ K. Ikegami, M. Mukai, J. Tsuchida, R.-L. Heier, G.-R. MacGregor, M. Setou., *J. Biol. Chem.*, **2006**, *281*, 30707-30716.
- ⁴⁷ K. Ikegami, R.-L. Heier, M. Taruishi, H. Takagi, M. Mukai, S. Shimma, S. Tairo, K. Hatanaka, N. Morone, I. Yao, P.-K. Campbell, S. Yuasa, C. Janke, G.-R. MacGregor, M. Setou, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **2007**, *104*, 3213-3218.
- ⁴⁸ D. Zhang, G.-C. Rogers, D.-W. Buster, D.-J. Sharp, *J. Cell. Biol.*, **2007**, *177*, 231-242.
- ⁴⁹ K. Kashiwaya, H. Nakagawa, M. Hosokawa, Y. Mochizuki, K. Ueda, L. Piao, S. Chung, R. Hamamoto, H. Eguchi, H. Ohigashi, O. Ishikawa, C. Janke, Y. Shinomura, Y. Nakamura, *Cancer Res.*, **2010**, *70*, 4024-4033.
- ⁵⁰ Y. Liu, C.-P. Garnham, A. Roll-Mecak, M.-E. Tanner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 4408-4412.
- ⁵¹ T.-W. Kensler, D.-A. Cooney., *Adv Pharmacol Chemother.*, **1981**, *18*, 273-352.
- ⁵² R.-I. Christopherson, S.-D. Lyons., *Med. Res. Rev.*, **1990**, *10*, 505-548.
- ⁵³ J.-L. Grem, S.-A. King, P.-J. O'Dwyer, B. Leyland-Jones., *Cancer Res.*, **1988**, *48*, 4441-4454.
- ⁵⁴ R.-A. Fleming, R.-L. Capizzi, H.-B. Muss, S. Smith, D.-J. Fernandes, H. Homesley, B.-W. Loggie, L.-D. Case, R. Morris, G.-B. Russell, F. Richards., *Clin. Cancer Res.*, **1996**, *2*, 1107-1114.
- ⁵⁵ K.-D. Collins, G.-A. Stark., *J. Biol. Chem.*, **1971**, *246*, 6599-6605.
- ⁵⁶ L. Coudray, E.-R. Kantrowitz, J.-L. Montchamp., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 900-902.
- ⁵⁷ L. Coudray, A.-F. Pennebaker, J.-L. Montchamp., *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 7680-7689.
- ⁵⁸ K. Bravo-Altamirano, J.-L. Montchamp., *Org. Synth.*, **2008**, *85*, 96-105.
- ⁵⁹ W.-J. Houlihan, M. Lohmeyer, P. Workman, S.-H. Cheon, *Med. Res. Rev.*, **1995**, *15*, 157-223.
- ⁶⁰ H. Brachwitz, C. Vollgraf, *Pharmacol. Ther.*, **1995**, *66*, 39-82.
- ⁶¹ W.-J. Van Blitterswijk, M. Verheij, *Biochimica et Biophysica Acta.*, **2013**, *1831*, 663-674.
- ⁶² M. S. Markoulides, A. C. Regan, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 2954-2956.
- ⁶³ M. S. Markoulides, A. C. Regan, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 119-129.
- ⁶⁴ M. S. Markoulides, A. C. Regan, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, *2015*, 4996-5003.
- ⁶⁵ H R. Hudson, G. Keglevich, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.*, **2008**, *183*, 2256-2261.
- ⁶⁶ G. Keglevich, J. Brlik, F. Janke, L. Töke, *Heteroatom Chem.*, **1990**, *1*, 419-424.
- ⁶⁷ G. Keglevich, L. Töke, A. Kovacs, G. Töth, K. Ujszaszy, *Heteroatom Chem.*, **1993**, *4*, 61-72.
- ⁶⁸ G. Keglevich, M. Sipos, D. Szieberth, L. Nyulaszi, T. Imre, K. Ludanyi, L. Töke, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 6619-6627.
- ⁶⁹ H. Mutsuya, K.-J. Weinhold, P.-A. Furman, M.-H. Clair, S.-N. Lehrman, R.-C. Gallo, D. Bolognesi, D.-W. Barry, S. Broder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **1985**, *82*, 7096-7100.
- ⁷⁰ E. De Clercq, *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2010**, *10*, 507-515.
- ⁷¹ K. Barral, S. Priet, C. De Michelis, J. Sire, J. Neyts, J. Balzarini, B. Canard, K. Alvarez, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 849-856.
- ⁷² K. Barral, C. Weck, N. Payrot, L. Roux, C. Durafour, F. Zoulim, J. Neyts, J. Balzarini, B. Canard, S. Priet, K. Alvarez, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 4281-4288.
- ⁷³ E. De Clercq, *Chem. Biodiversity.*, **2004**, *1*, 44-64.
- ⁷⁴ E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 1438-1450.
- ⁷⁵ F.-R. Alexandre, A. Amador, S. Bot, C. Caillet, T. Convard, J. Jakubik, C. Musiu, B. Poddesu, L. Vargiu, M. Liuzzi, A. Roland, M. Seifer, D. Standing, R. Storer, C. B. Dousson, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 392-395.
- ⁷⁶ A.-A. Modi, J.-H. Hoofnagle, *Hepatology*, **2007**, *46*, 615-617.
- ⁷⁷ B.-L. Pearlman, *Am. J. Med.*, **2004**, *117*, 344-352.
- ⁷⁸ A.-A. Kolykhalov, K. Mihalik, S.-M. Feinstone, C.-M. Rice, *J. Virol.*, **2000**, *74*, 2046-2051.
- ⁷⁹ H.-W. Reesink, S. Zeuzem, C.-J. Weegink, N. Forestier, A. van Vliet, J. de Rooij, L. McNair, S. Purdy, R. Kauffman, J. Alam, P.L.-M. Jansen, *Gastroenterology*, **2006**, *131*, 997-1002.
- ⁸⁰ C. Sarrazin, R. Rouzier, F. Wagner, N. Forestier, D. Larrey, S.-K. Gupta, M. Hussain, A. Shah, D. Cutler, J. Zhang, S. Zeuzem, *Gastroenterology*, **2007**, *132*, 1270-1278.
- ⁸¹ M. Pompei, M.-E. Di Francesco, U. Koch, N.-J. Liverton, V. Summa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 2574-2578.
- ⁸² J.-A. McCauley, *Abstract of papers, 235th ACS National Meeting, New Orleans.*, **2008**.

- ⁸³ N.-J. Liverton, *WO 08/051477.*, **2008**.
- ⁸⁴ P.-A. Karplus, M.-A. Pearson, R.-P. Hausinger, *Acc. Chem. Res.*, **1997**, *30*, 330-337.
- ⁸⁵ B. Krajewska, *J. Mol. Cat B.*, **2009**, *59*, 9-21.
- ⁸⁶ S. Vassiliou, A. Grabowiecka, P. Kosikowska, A. Yiotakis, P. Kafarski, L. Berlicki, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 5736-5744.
- ⁸⁷ L. Berlicki, M. Bochno, A. Grabowiecka, A. Bialas, P. Kosikowska, P. Kafarski, *Amino Acids.*, **2012**, *42*, 1937-1945.
- ⁸⁸ K. Macegoniuk, A. Dzielak, A. Mucha, L. Berlicki, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2015**, *6*, 146-150.
- ⁸⁹ P.-F. Morgan, D. Musso, J.-J. Partridge, *WO99/37305*, **1999**.
- ⁹⁰ A.-N. Pudovik, I.-V. Konovalova, *Synthesis*, **1979**, 81-96.
- ⁹¹ a) H. Wynberg, A.-A. Smaardijk, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5899-5900, b) A.-A. Smaardijk, S. Noorda, F.-V. Bolhuis, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 493-496.
- ⁹² D. Uruguchi, T. Ito, T. Ooi, *J. Am. Chem. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3836-3837.
- ⁹³ J.-V. Alegre-Requena, E. Marqués-López, P.-J. Sanz Miguel, R.-P. Herrera, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 1258-1264.
- ⁹⁴ T. Yokomatsu, T. Ymagishi, S. Shibuya, *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, *4*, 1779-1782.
- ⁹⁵ M.-D. Groaning, B.-J. Rowe, C.-D. Spilling, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5485-5488.
- ⁹⁶ F. Yang, D. Zhao, J. Lan, P. Xi, L. Yang, S. Xiang, J. You, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 5646-5649.
- ⁹⁷ T. Yokomatsu, T. Ymagishi, S. Shibuya, *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, *4*, 1783-1784.
- ⁹⁸ N.-P. Rath, C.-D. Spilling, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 227-230.
- ⁹⁹ H. Sasai, M. Bougauchi, T. Arai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2717-2720.
- ¹⁰⁰ T. Arai, M. Bougauchi, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2926-2927.
- ¹⁰¹ T. Yamagishi, T. Yokomatsu, K. Suemune, S. Shibuya, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 12125-12136.
- ¹⁰² a) J.-P. Duxbury, A. Cawley, M. Thornton-Pett, L. Wantz, J.-N.D. Warne, R. Greatrex, D. Brown, T.-P. Kee, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4403-4406. b) C.-V. Ward, M. Jiang, T.-P. Kee, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 6181-6184. c) J.-P. Duxbury, J.-N.D. Warne, R. Mushtaq, C. Ward, M. Thornton-Pett, M. Jiang, R. Greatrex, T.-P. Kee, *Organometallics*, **2000**, *19*, 4445-4457.
- ¹⁰³ B. Saito, T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4600-4602.
- ¹⁰⁴ K. Suyama, Y. Sakai, K. Matsumoto, B. Saito, T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 797-799.
- ¹⁰⁵ X. Zhou, X. Liu, X. Yang, D. Shang, J. Xin, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 392-394.
- ¹⁰⁶ S. Gou, X. Zhou, J. Wang, X. Liu, X. Feng, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 2864-2870.
- ¹⁰⁷ J.-P. Abell, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 10521-10523.
- ¹⁰⁸ F.-G. Gonzalez, *Mutation Research*, **2005**, *569*, 101-110.
- ¹⁰⁹ A.-H. Haines, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1976**, *33*, 11-109.
- ¹¹⁰ M. Miljković, *Carbohydrates: Synthesis, Mechanisms and Stereoelectronic effects*. Springer New York., **2009**.
- ¹¹¹ W. Maaramatsu, K. Mishiro, Y. Ueda, T. Furuta, T. Kawabata, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 827-831.
- ¹¹² R. Allerton, H.-J. Fletcher JR, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 1757-1760.
- ¹¹³ a) Y. Cao, H. Yamada, *Carbohydr. Res.*, **2006**, *341*, 909-911, b) J.-I. Sakai, T. Takeda, Y. Ogihara, *Carbohydr. Res.*, **1981**, *95*, 125-131.
- ¹¹⁴ P. Angibeaud, J.-P. Utille, *Synthesis*, **1991**, *76*, 737-738.
- ¹¹⁵ G. Yang, X. Ding, F. Kong, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6725-6728.
- ¹¹⁶ G.-K. Rawal, S. Rani, N. Kumari, Y.-D. Vankar, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 5349-5355.
- ¹¹⁷ A. Brar, Y.-D. Vankar, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5207-5210.
- ¹¹⁸ B.-E. Maryanoff, A.-B. Reitz, G.-F. Tutwiler, S.-J. Benkovic, P.-A. Benkovic, S.-J. Pilgis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7851-7853.
- ¹¹⁹ a) D. Beaupère, I. Boutbaiba, G. Demailly, R. Uzan, *Carbohydr. Res.*, **1988**, *180*, 152-155, b) D. Beaupère, I. Boutbaiba, A. Wadouachi, C. Frechou, G. Demailly, R. Uzan, *New J. Chem.*, **1992**, *16*, 405-411, c) M del.-C. Cruzado, M. Martin-Lomas, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 2497-2500.
- ¹²⁰ a) O.-R. Martin, K.-G. Kurz, S.-P. Rao, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2922-2925, b) H. Hori, Y. Nishida, H. Ohru, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1346-1353.
- ¹²¹ J.-R. Falck, D.-K. Barma, S.-K. Venkataraman, R. Baati, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 963-966.
- ¹²² J. Xie, M. Ménand, J.-M. Valéry, *Carbohydr. Res.*, **2005**, *340*, 481-487.
- ¹²³ Z.-J. Yin, B. Wang, Y.-B. Li, X.-B. Meng, Z.-J. Li, *Org Lett.*, **2010**, *12*, 536-539.
- ¹²⁴ a) J. Madsen, M. Bols, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 3177-3178, b) J. Madsen, C. Viuf, M. Bols, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 1140-1146.
- ¹²⁵ a) T. Lecourt, A. Herault, A.-J. Pearce, M. Sollogoub, P. Sinaÿ, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 2960-2971, b) M. Sollogoub, S.-K. Das, J.-M. Mallet, P. Sinaÿ, *C. R. Acad. Sci. Paris, t.2, Série IIc*, **1999**, 441-448.
- ¹²⁶ A. Attouche, D. Urban, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 9572-9575.

- ¹²⁷ a) K.P.-R. Kartha, R.-A. Field, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 11753-11766, b) A. Ferry, G. Malik, P. Retailleau, X. Guinchard, D. Crich, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 6858-6867.
- ¹²⁸ A. Bonnet, J. Chisholm, W. D. S. Motherwell, W. Jones, *Cryst. Eng. Commun.*, **2005**, *7*, 71-75.
- ¹²⁹ J. Dienstag, C. Easley, P. Kirpatrick, *Nature Rev. Drug. Discov.*, **2007**, *6*, 267-268.
- ¹³⁰ T. Ozturk, E. Ertas, O. Mert, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5210-5278.
- ¹³¹ a) M. Ori, T. Nishio, *Heterocycles*, **2000**, *52*, 111-116, b) A.-M. Polozov, S.-E. Cremer, P.-E. Fanwick, *Can. J. Chem.*, **1999**, *77*, 1274-1280.
- ¹³² a) G.-W. Gribble, *J. Nat. Prod.*, **1992**, *55*, 1353, b) G.-W. Gribble, *J. Chem. Educ.*, **1994**, *71*, 907-911, c) G.-W. Gribble, *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, *28*, 335-346, d) G.-W. Gribble, *Heterocycles*, **2012**, *84*, 157-207, e) B.-G. Wang, J.-B. Gloer, N.-Y. Ji, J.-C. Zhao, *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 3632-3685.
- ¹³³ G.-W. Gribble, *Pure Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 1699-1712.
- ¹³⁴ G.-W. Gribble, *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **2000**, *7*, 37-49.
- ¹³⁵ L. Wang, X. Zhou, M. Fredimoses, S. Liao, Y. Liu, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 57350-57376.
- ¹³⁶ G.-W. Gribble, from *the Handbook of Environmental Chemistry*, ed. A.-H. Neilson, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2002**, *3*, 121-136.
- ¹³⁷ B.-R. Smith, C.-M. Eastman, J.-T. Njardarson, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 9764-9773.
- ¹³⁸ B.-E. Smarst, *J. Fluorine. Chem.*, **2001**, *109*, 3-11.
- ¹³⁹ P. Shah, A.-D. Westwell, *J. Enzyme Inh. Med. Chem.*, **2007**, *22*, 527-540.
- ¹⁴⁰ S. Purser, P.-R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 320-330.
- ¹⁴¹ M.-M. Alauddin, *Am. J. Nucl. Mol. Imaging.*, **2012**, *2*, 55-76.
- ¹⁴² M.-J. Adam, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2002**, *45*, 167-180.
- ¹⁴³ D.-W. Kim, D.-J. Hong, J.-W. Seo, H.-S. Kim, H.-K. Kim, C.-E. Song, D.-Y. Chi, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 3186-3189.
- ¹⁴⁴ C. Wheeler, K.-N. West, C.-L. Liotta, C.-A. Eckert, *Chem. Commun.*, **2001**, 887-888.
- ¹⁴⁵ M. Kunishima, K. Hioki, K. Kono, A. Kato, S. Tani, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7542-7543.
- ¹⁴⁶ J.-S. Filippino, J. Silberman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 2831-2836.
- ¹⁴⁷ M.-S. Alnajjar, H.-G. Kuivila, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 416-423.
- ¹⁴⁸ F. Gonzalez-Bobes, G.-C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 5360-5361.
- ¹⁴⁹ N. Gupta, G.-L. Kad, J. Singh, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2009**, *302*, 11-14.
- ¹⁵⁰ J.-S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M.-T. Williams, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 2337-2347.
- ¹⁵¹ L. De Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 553-555.
- ¹⁵² B.-D. Kelly, T.-H. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 13930-13931.
- ¹⁵³ A.-R. Ellwood, M.-J. Porter, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 7982-7985.
- ¹⁵⁴ C. Dai, J.M.-R. Narayanam, C.R.-J. Stephenson, *Nature Chem.*, **2011**, *3*, 140-145.
- ¹⁵⁵ C.-S. Azad, A.-Z. Saxena, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 2608-2612.
- ¹⁵⁶ C.J.-M. Sterling, *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 198-203.
- ¹⁵⁷ G. Medgyes, J. Kuszmann, *Carbohydr. Res.*, **1981**, *92*, 225-237.
- ¹⁵⁸ a) R.-D. Howell, J.-D. Mc Cown, *Chem. Rev.*, 1977, *77*, 69-92, b) P.-J. Stang, M. Hanak, L.-R. Subramanian, *Synthesis*, **1982**, *2*, 85.
- ¹⁵⁹ T. Yamamoto, Y. Nishiuchi, T. Teshima, H. Matsuoka, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 6876-78.
- ¹⁶⁰ B. Doboszewski, G.-W. Hay, W.-A. Szarek, *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 412-419.
- ¹⁶¹ Y. Xu, M.-T. Flavin, Z. Xu, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7697-7701.
- ¹⁶² T.-H. Lin, P. Kovac, C.-P.-J. Glaudemains, *Carbohydr. Res.*, **1989**, *188*, 228-238.
- ¹⁶³ J.-W. Wilt, M. Peeran, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2619-2621.
- ¹⁶⁴ R.-W. Binkley, M.-G. Ambrose, D.-G. Hehemann, *J. Carbohydr. Chem.*, **1987**, *6*, 203-219.
- ¹⁶⁵ T. Haradahira, M. Maeda, Y. Kai, M. Kojima, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, *6*, 364-365.
- ¹⁶⁶ L.-J. Brown, N. Ma, D.-R. Bouvet, S. Champion, A.-M. Gibson, Y. Hu, A. Jackson, I. Khan, N. Millot, A.-C. Topley, H. Wadsworth, D. Wynn, R.-C.-D. Brown, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 564-575.
- ¹⁶⁷ G.-T. Giuffredi, L.-E. Jennings, B. Bernet, V. Gouverneur, *J. Fluorine. Chem.*, **2011**, *132*, 772-778.
- ¹⁶⁸ D. Crich, L. Li, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 1681-1690.
- ¹⁶⁹ C. Déhoux, L. Gorrichon, M. Baltas, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 1105-1113.
- ¹⁷⁰ Thèse de D. Filippini, *Nouveaux phosphinosucres ou phostines: Hétérocycles phosphorés polyhydroxylés à activité anticancéreuse.*, **2010**.
- ¹⁷¹ K. Kanie, Y. Tanaka, M. Shimizu, M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Chem. Commun.*, **1997**, 309-310.
- ¹⁷² T. Mosmann, *J. Immun. Methods*, **1983**, *65*, 55-63.
- ¹⁷³ F. Denizot, R. Lang, *J. Immun. Methods*, **1986**, *89*, 271-277.
- ¹⁷⁴ S. Boyden, *J. Exp. Med.*, **1962**, *115*, 453-466.
- ¹⁷⁵ J. Huet, O. Fabre, D. Zimmermann, *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 3739-3749.
- ¹⁷⁶ a) W.-S. Emerson, C.-A. Uraneck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, 749-751. b) W.-S. Emerson, *Org. React.*, **1948**, *4*, 174-225. c) H.-E. Johnson, D.-G. Crosby, *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 2205-2207.

Bibliographie

- ¹⁷⁷ a) R.-F. Borch, M.-D. Bernstein, H.-D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2897-2904. b) P. Marchini, G. Liso, A. Reho, F. Liberatone, M.-F. Moracci, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3453-3456.
- ¹⁷⁸ a) P. Nelson, A. Pelter, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 5142-5144. b) H. Weingarten, W.-A. White, *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 4041-4042.
- ¹⁷⁹ a) R.-J. Mattson, K.-M. Pham, J.-D. Leuk, K.-A. Cowen, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 2552-2554. b) S. Bhattacharyya, *Synlett*, **1994**, 1029-1030. c) S. Bhattacharyya, A. Chatterjee, J.-S. Williamson, *Synlett*, **1995**, 1079-1080. d) S. Bhattacharyya, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4928-4929.
- ¹⁸⁰ a) G.-W. Gribble, P.-D. Lord, J. Skotnicki, S.-E. Dietz, J.-T. Eaton, J.-L. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 7812-7814. b) G.-W. Gribble, J.-M. Jasinski, J.-T. Pellicone, J.-A. Penetta, *Synthesis*, **1978**, 766-768. c) A.-F. Abdel-Magid, C.-A. Maryanoff, K.-G. Carson, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5595-5598.
- ¹⁸¹ a) S. Chandrasekhar, C.-R. Reddy, M. Ahmed, *Synlett*, **2000**, 1655-1657. b) D. Dube, A.-A. Scholte, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2295-2298. c) B.-C. Chen, J.-E. Sundeen, P. Guo, M.-S. Bednarz, R. Zhao, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 1245-1246.
- ¹⁸² a) T. Kawakami, T. Sugimoto, Shibata, A. Baba, H. Matsuda, N. Sonoda, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2677-2682. b) I. Shibata, T. Suwa, E. Sugiyama, A. Baba, *Synlett*, **1998**, 1081-1082. c) T. Suwa, E. Sugiyama, I. Shibata, A. Baba, *Synlett*, **2000**, 556-558.
- ¹⁸³ R. Apodaca, W. Xiao, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1745-1748.
- ¹⁸⁴ J.-B. Lowe, J.-D. Marth, *Annu. Rev. Biochem.*, **2003**, *72*, 643-691.
- ¹⁸⁵ E. Topfer-Petersen, E. Romero, P.-F. Varela, M. Ekhlasi-Hundrieser, Z. Dostalova, L. Sanz, J.-J. Calvete, *Andrologia*, **1998**, *30*, 217-224.
- ¹⁸⁶ D.-C. Wiley, J.-J. Skehel, *Annu. Rev. Biochem.*, **1987**, *56*, 365-394.
- ¹⁸⁷ a) M. Bevilacqua, E. Butcher, B. Furie, M. Gallatin, M. Gimbrone, J. Harlan, K. Kishimoto, L. Lasky, R. McEver, J. Paulson, S. Rosen, B. Seed, M. Seigelman, T. Springer, L. Stoolman, T. Tedder, A. Varki, D. Wagner, I. Weissman, G. Zimmerman, *Cell*, **1991**, *67*, 233. b) R.-P. McEver, R.-D. Cummings, *J. Clin. Invest.*, **1997**, *100*, S97-S103.
- ¹⁸⁸ S. Wopereis, D.-J. Lefeber, E. Morava, R.-A. Wevers, *Clin. Chem.*, **2006**, *52*, 574-600.
- ¹⁸⁹ G. Tettamanti, *Glycoconj. J.*, **2004**, *20*, 301-317.
- ¹⁹⁰ M.-A. Simpson, H. Cross, C. Proukakis, D.-A. Priestman, D.-C. Neville, G. Reinkensmeier, H. Wang, M. Wiznitzer, K. Gurtz, A. Verganelaki, A. Pryde, M.-A. Patton, R.-A. Dwek, T.-D. Butters, F.-M. Platt, A.-H. Crosby, *Nat. Genet.*, **2004**, *36*, 1225-1229.
- ¹⁹¹ E. Meezan, H.-C. Wu, P.-H. Black, P.-W. Robbins, *Biochem.*, **1969**, *8*, 2518-2524.
- ¹⁹² Y. Gorsky, F. Vanky, D. Sulitzeanu, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1976**, *73*, 2101-2105.
- ¹⁹³ D.-H. Dube, C.-R. Bertozzi, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2005**, *4*, 477-488.
- ¹⁹⁴ a) A.-J. Nicol, A. Tazbirkova, M. Nieda, *Clin. Cancer Res.*, **2011**, *17*, 5140-5151. b) K. Akimoto, T. Natori, M. Morita, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5593-5596.
- ¹⁹⁵ P. Sears, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2300-2324.
- ¹⁹⁶ C.-H. Best, *Circulation*, **1959**, *19*, 79-86.
- ¹⁹⁷ T.-J. Campbell, P.-S. MacDonald, *Med. J. Aust.*, **2003**, *179*, 98-102.
- ¹⁹⁸ T. Nikolaidou, K.-S. Channer, *Postgrad. Med. J.*, **2009**, *85*, 303-312.
- ¹⁹⁹ X. Chen, Y. Zheng, Y. Shen, *Curr. Med. Chem.*, **2006**, *13*, 109-116.
- ²⁰⁰ A. Moscona, *N. Engl. J. Med.*, **2005**, *13*, 1363-1373.
- ²⁰¹ J. Kumazawa, M. Yagisawa, *J. Infect. Chemother.*, **2002**, *8*, 125-133.
- ²⁰² W. Shen, J.-S. Kim, P.-E. Kisch, J. Zhang, S. Mitchell, B.-G. Gentry, J.-M. Breitenbach, J.-C. Drach, J. Hilfinger, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 792-796.
- ²⁰³ H. Mitsuya, R. Yarchoan, S. Broder, *Science*, **1990**, *249*, 1533-1544.
- ²⁰⁴ O. Warburg, *Science*, **1956**, *124*, 269-270.
- ²⁰⁵ P.-F. Oliveira, A.-D. Martins, A.-C. Moreira, C.-Y. Cheng, M.-G. Alves, *Med. Res. Rev.*, **2015**, *35*, 126-151.
- ²⁰⁶ a) J. Pohl, B. Bertram, P. Hilgard, M.-R. Nowrousian, J. Stüben, M. Wiessler, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1995**, *35*, 364-370. b) J. Stüben, R. Port, B. Bertram, U. Bollow, W.-E. Hull, M. Schaper, J. Pohl, M. Wiessler, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1996**, *38*, 355-365.
- ²⁰⁷ E.-C. Calvaresi, P.-J. Hergenrother, *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 2319-2333.
- ²⁰⁸ W. Koenigs, E. Knorr, *Chem. Ber.*, **1901**, *34*, 957-981.
- ²⁰⁹ B. Helferich, J. Zirner, *Chem. Ber.*, **1962**, *95*, 2604-2611.
- ²¹⁰ R.-R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem. Int. Engl.*, **1980**, *19*, 731-732.
- ²¹¹ R.-R. Schmidt, K.-H. Jung, *Carbohydr. Eur.*, **1999**, *27*, 12-21.
- ²¹² W.-A. Bonner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 3491-3497.
- ²¹³ J.-R. Ferrier, R.-W. Hay, N. Vethaviy, *Carbohydr. Res.*, **1973**, *27*, 55-61.
- ²¹⁴ H. Lönn, J. Lönngren, *Carbohydr. Res.*, **1984**, *132*, 39-44.
- ²¹⁵ Y. Ito, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1061-1064.
- ²¹⁶ G.-H. Veenenman, J.-H. Van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 275-278.

Bibliographie

- ²¹⁷ P. Konradsson, D.-R. Mootoo, R.-E. McDevitt, B. Fraser-Reid., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 270-272.
- ²¹⁸ D. Crich, M. Smith., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9015-9020.
- ²¹⁹ D. Kahne, S. Walker, Y.Cheng, D. Van Engen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6881-6882.
- ²²⁰ K.-C. Nicolaou, N.-J. Bockovich, D.-R. Carcanague, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 8843-8844.
- ²²¹ D.-R. Mootoo, P. Konradsson, U. Udodong, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5583-5584.
- ²²² T. Takahashi, M. Adachi, A. Matsuda, T. Doi, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 2599-2603.
- ²²³ S.-J. Danishefsky, M.-T. Bilodeau, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*, 1380-1419.
- ²²⁴ Y. Luo, D.-L. Zechel, *Can. J. Chem.*, **2006**, *84*, 743-747.
- ²²⁵ R.-R. Schmidt, J. Michel, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 821-824.
- ²²⁶ R.-R. Schmidt, M. Reichrath, U. Moering, *J. Carbohyd. Chem.*, **1984**, *3*, 67-84.
- ²²⁷ H. Rathore, T. Hashimoto, K. Igarashi, H. Nukaya, D.-S. Fullerton, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5427-5438.
- ²²⁸ H.R.-M. Aitken, M. Johannes, K.-M. Loomes, M.-A. Brimble, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 6916-6919.
- ²²⁹ W. Pilgrim, P.-V. Murphy, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 6747-7655.
- ²³⁰ N. Saxena, J. Pandey, A. Tamarkar, A.-K. Srivastava, R.-P. Tripathi, *Trends in Carbohydr. Res.*, **2009**, *1*, 29-37.
- ²³¹ E.-A. Mensah, J.-M. Azzarelli, H.-M. Nguyen, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1650-1657.
- ²³² F.-J. Urban, B.-S. Moore, R. Breitenbach, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4421-4424.
- ²³³ N.-L. Uvarova, L.-N. Atophina, G.-B. Elyakov, *Carbohydrate Res.*, **1980**, *83*, 33-42.
- ²³⁴ P.-G.M. Wuts, T.-W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, **2007**.
- ²³⁵ J.-E. Gurst, *J. Chem. Educ.*, **1991**, *68*, 1003.
- ²³⁶ M. Gomes Constantino, G.V.J. da Silva, *Tetrahedron.*, **1998**, *54*, 11363-11374.
- ²³⁷ V. Constantino, E. Fattorusso, C. Imperatone, A. Mangoni, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 6158-6165.

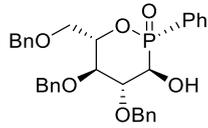
Annexe

L'annexe contient les Analyses spectrales (^{31}P RMN, ^{19}F RMN, ^1H RMN, COSY, ^{13}C RMN, HMQC), seulement, de quelques produits sélectionnés, et cela à cause de la complexité des spectres.

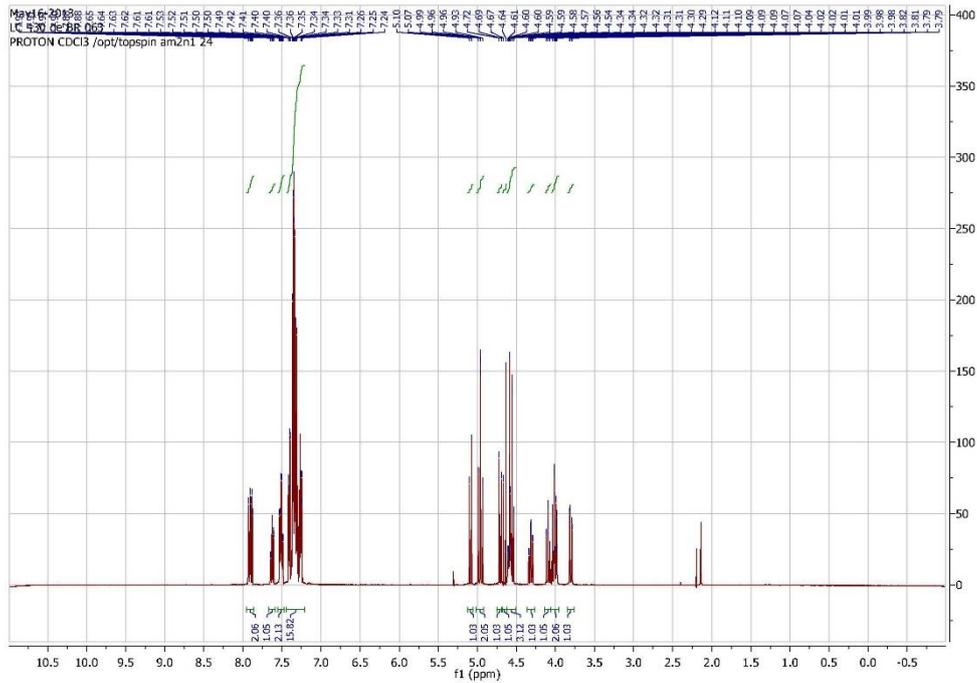
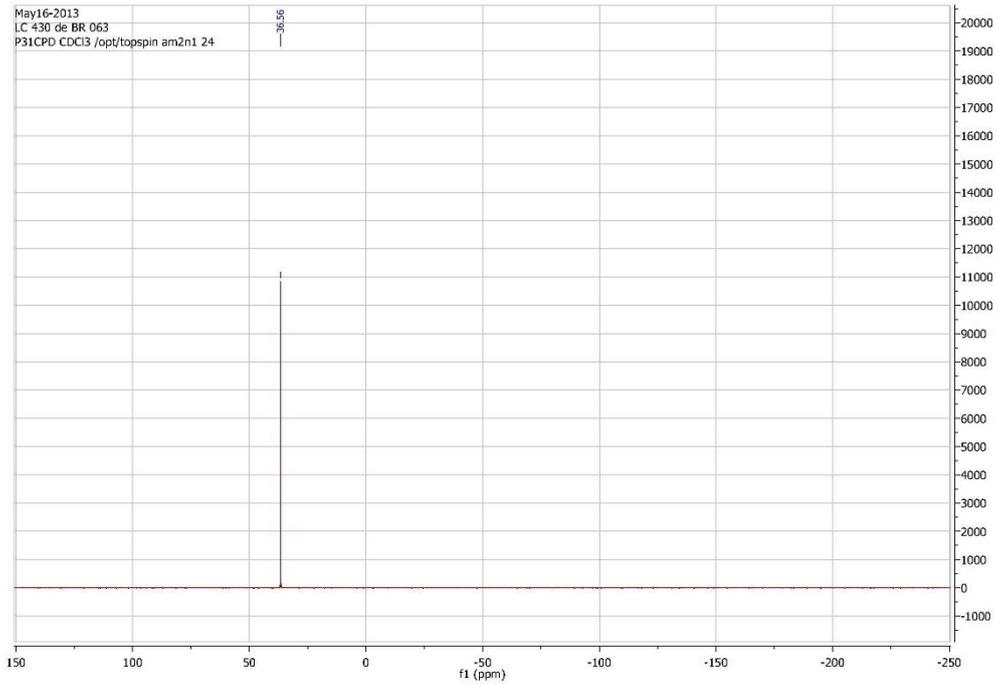
Liste des produits sélectionnés

1. (2*R*_p,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-3-hydroxy-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl -2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane **2.62a**.
2. (2*R*_p,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3-hydroxy-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl -2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane **2.62b**.
3. (2*S*_p,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-hydroxymethyl-3-hydroxy-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane **2.54**.
4. (2*S*_p,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3,4-dihydroxy-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane **2.58**.
5. (2*R*_p,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-hydroxymethyl-3-hydroxy-2-phenyl-2-thioxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane **2.64**.
6. (2*R*_p,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-hydroxymethyl-3-hydroxy-2-phenyl-2-thioxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane **2.65**.
7. (2*S*_p,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-iodo-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane **3.5**.
8. (2*S*_p,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-fluoro-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane **3.11**.
9. (3,4,5-tri-*O*-benzyl- α -D-arabinofuranosyl)(phenyl)phosphinic acid **3.15**.
10. (2*R*_p,5*R*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-5,6-dihydro-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane **3.12**.
11. (2*R*_p,5*R*,6*R*)-5-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinan-4-one **3.18**.
12. (2*R*_p,5*S*,6*R*)-4-benzylamino-5-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-5,6-dihydro-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane **3.19a**.
13. (2*S*_p,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-methyl-*O*-(2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-ribofuranosyl)-3-hydroxy-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane **4.15b**.
14. (2*S*_p,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-(2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-ribofuranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane **4.13a**.
15. (2*S*_p,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane **4.16a**.
16. (2*S*_p,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphina **4.18**.
17. (2*S*_p,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-dihydroxy-6-hydroxymethyl-3-*O*-D-ribofuranosyl-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane **4.20**.
18. (2*S*_p,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-dihydroxy-6-hydroxymethyl-3-*O*-(2,3,5,6-Di-*O*-isopropylidène-D-mannofuranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane **4.21**.
19. (2*S*_p,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-dihydroxy-6-hydroxymethyl-3-*O*-(2,3-*O*-isopropylidène-D-mannofuranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane **4.22**.

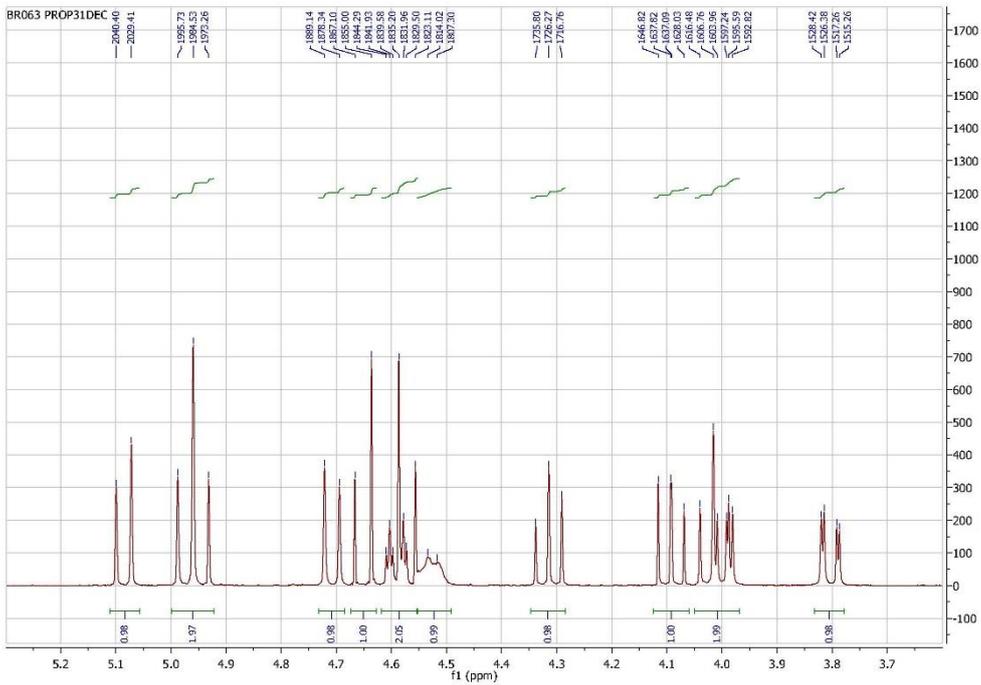
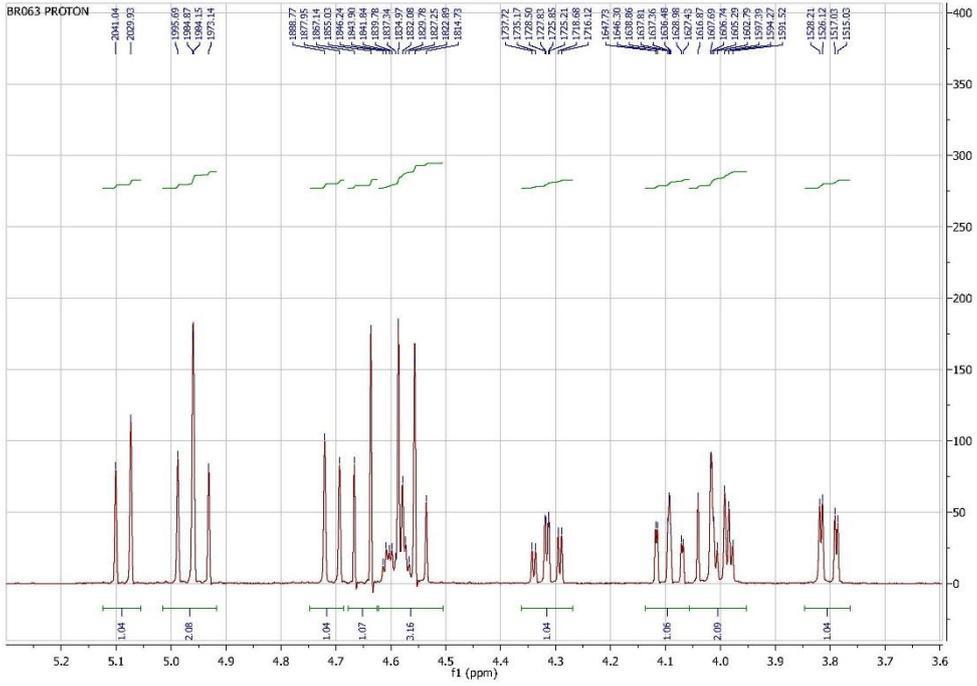
1. **(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-3-hydroxy-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl -2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane 2.62a.**



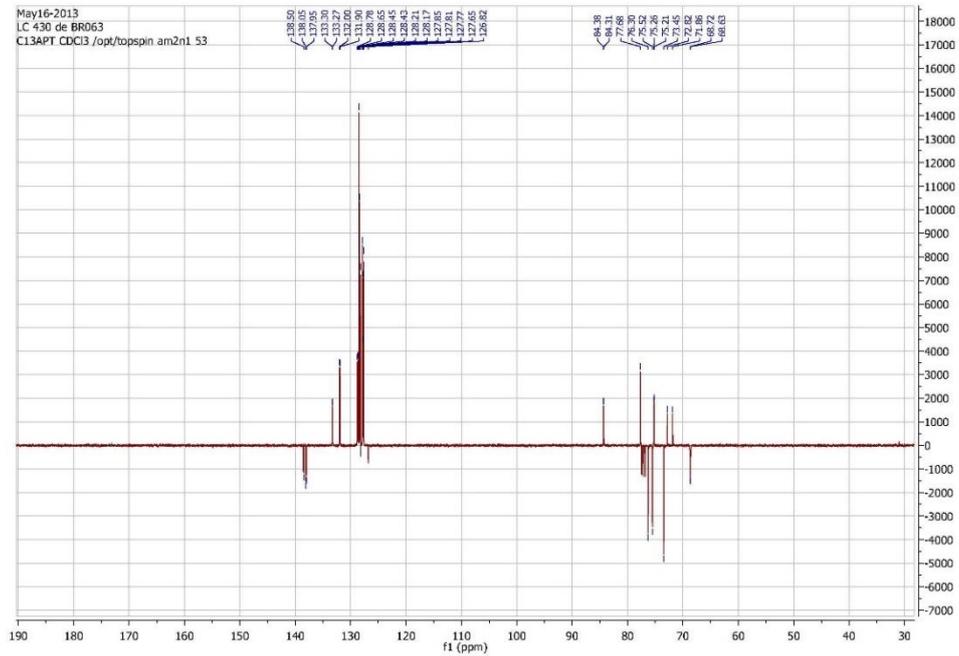
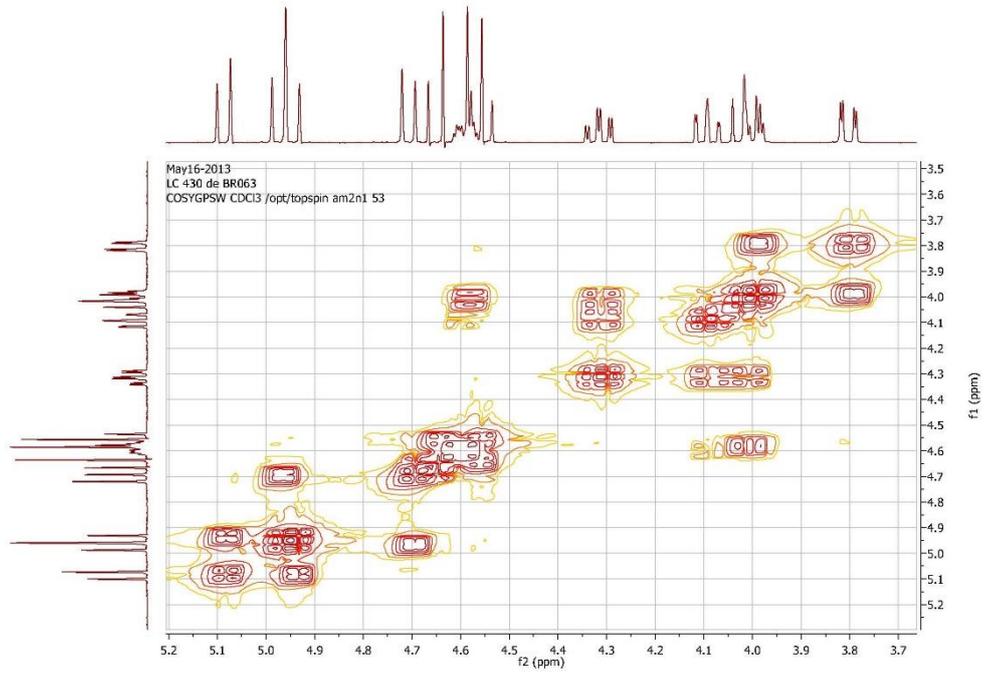
Chemical Formula: C₃₂H₃₃O₆P
Exact Mass: 544,20



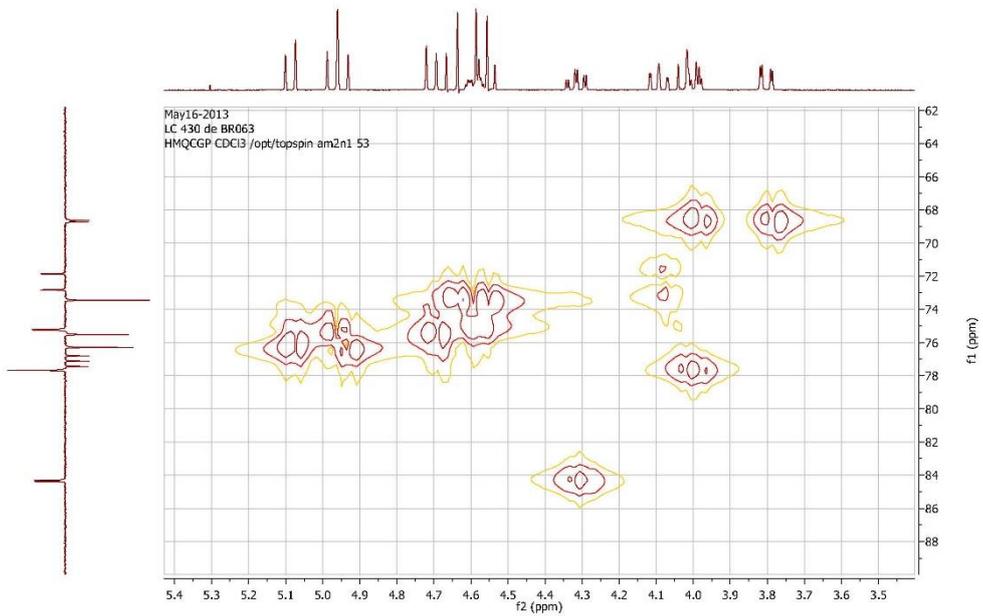
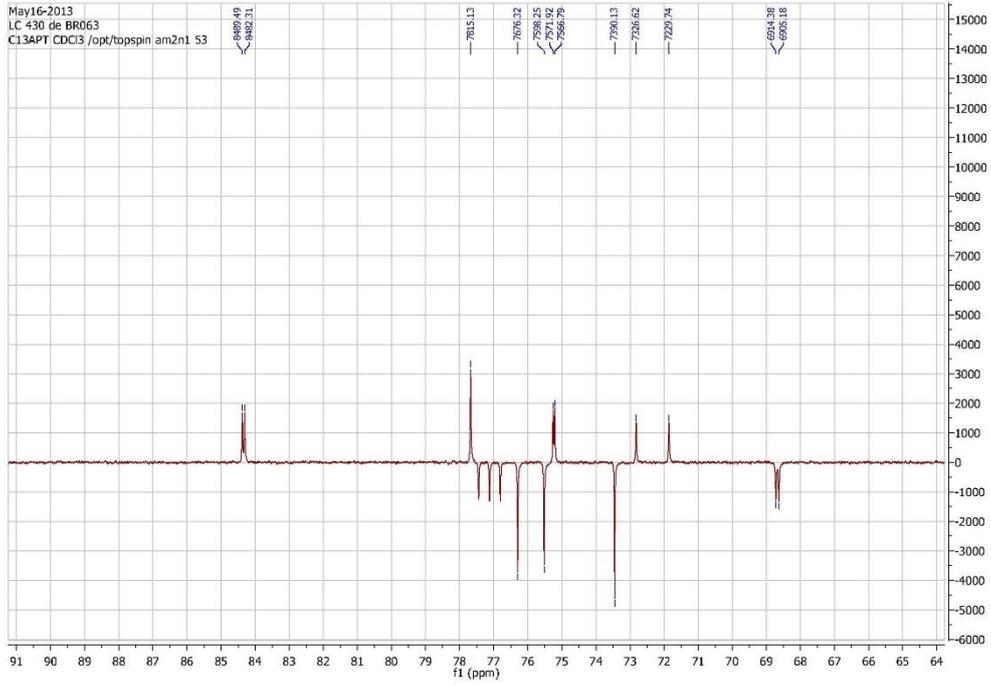
Annexe



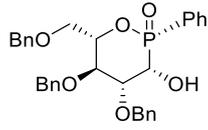
Annexe



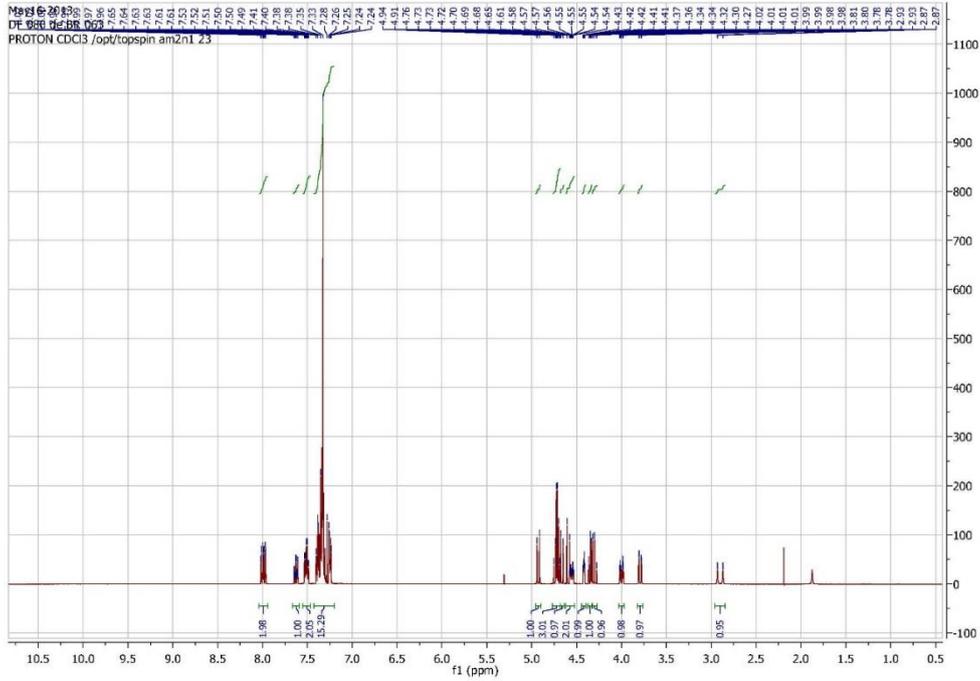
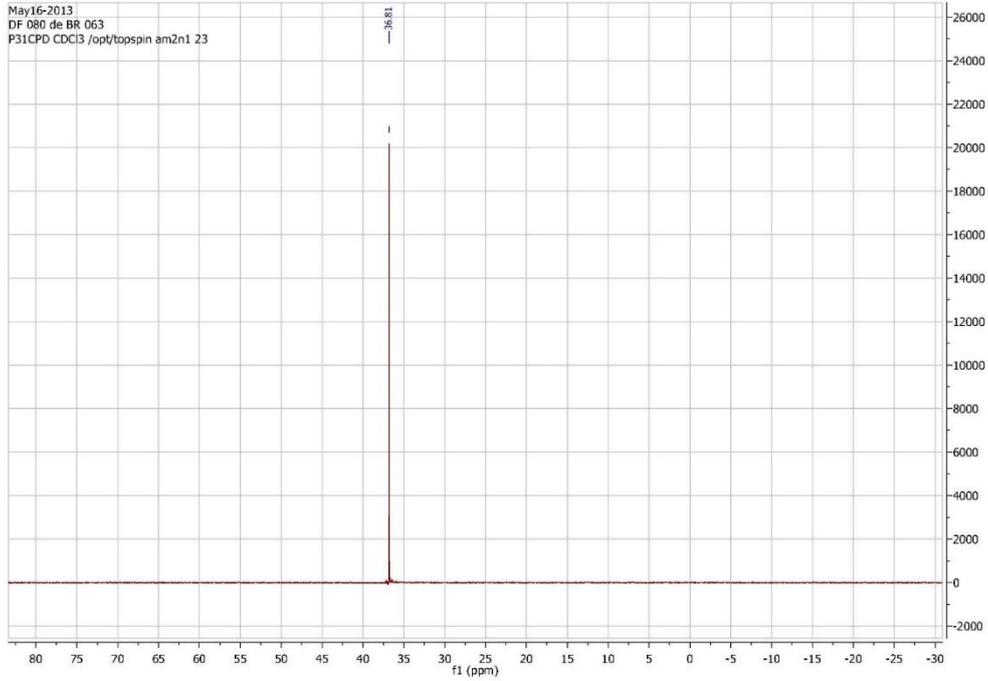
Annexe



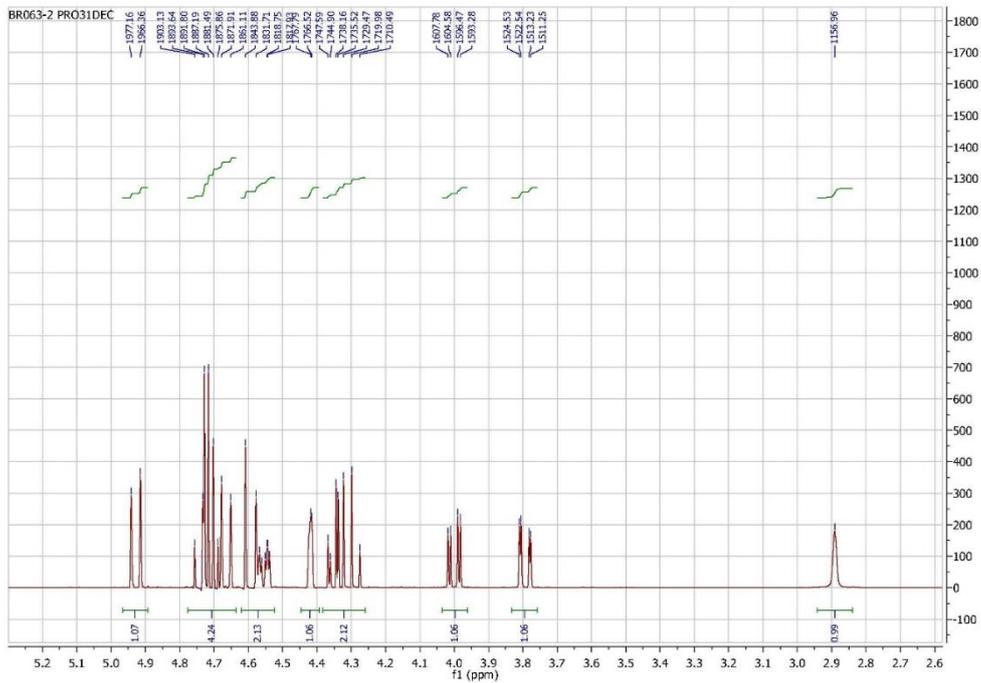
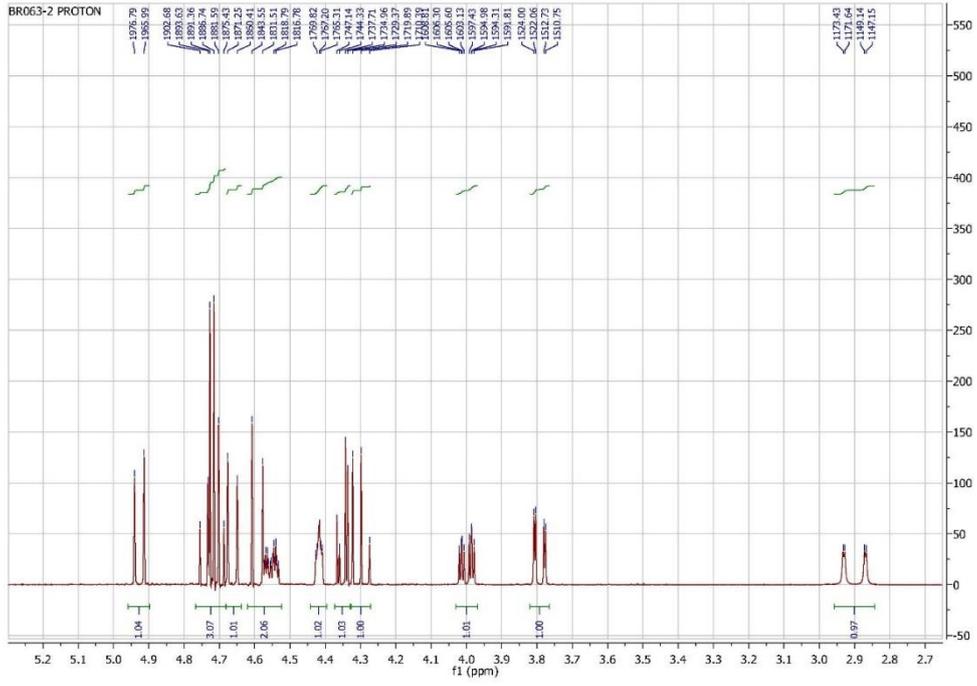
2. (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3-hydroxy-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl -2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane **2.62b**.



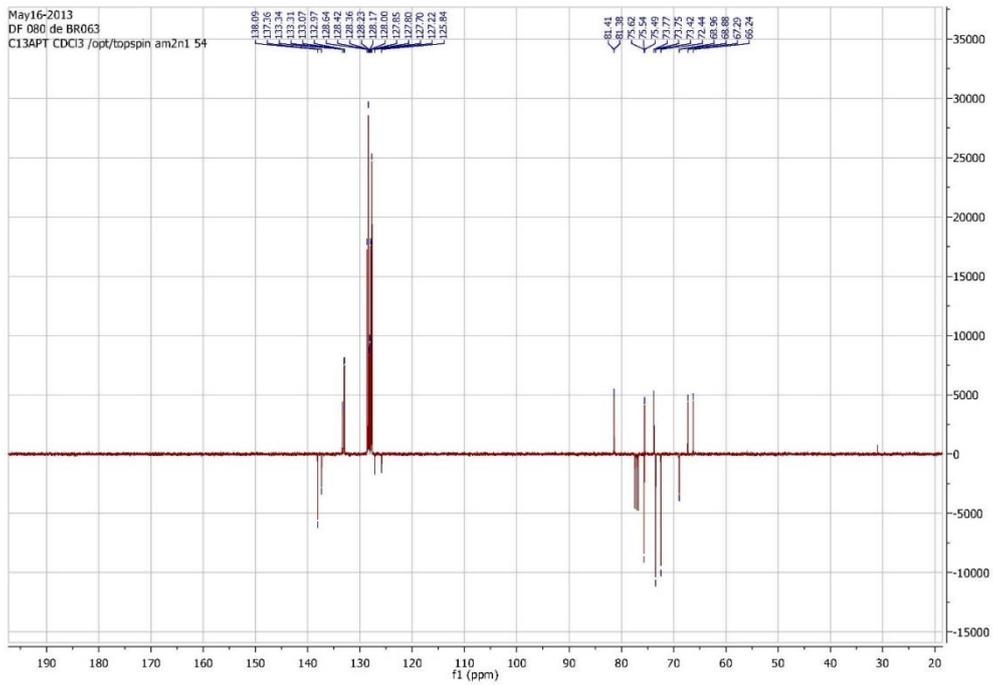
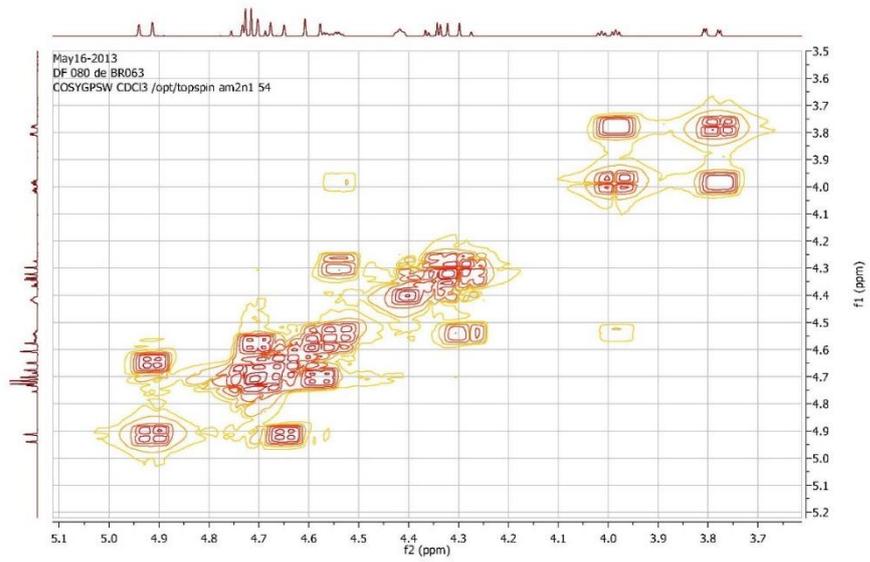
Chemical Formula: C₃₂H₃₃O₆P
Exact Mass: 544,20



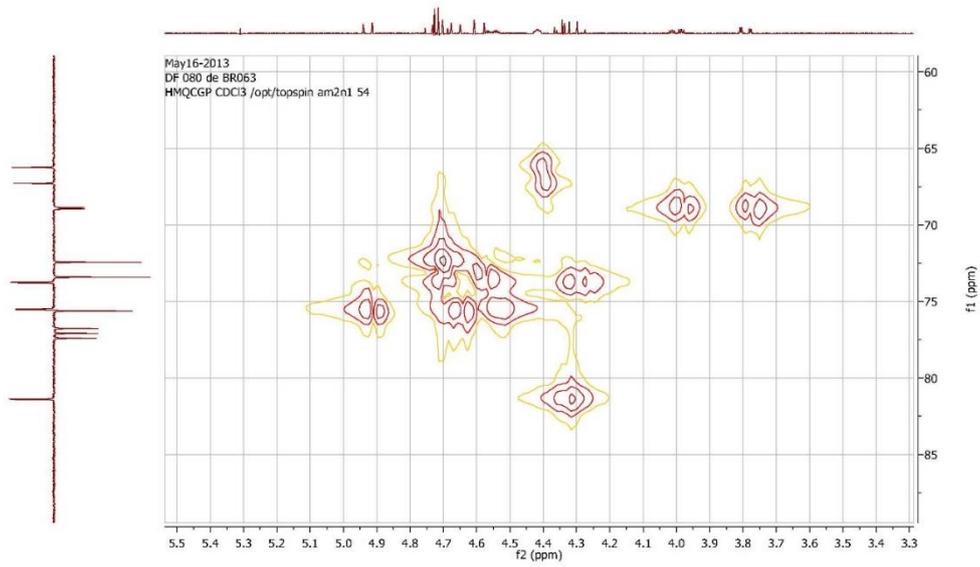
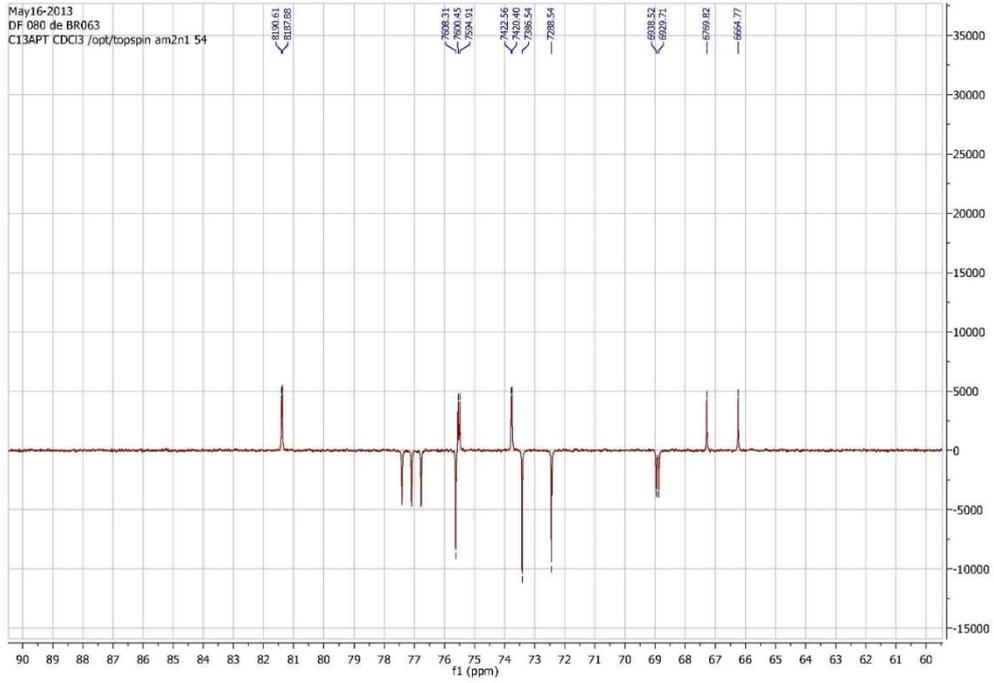
Annexe



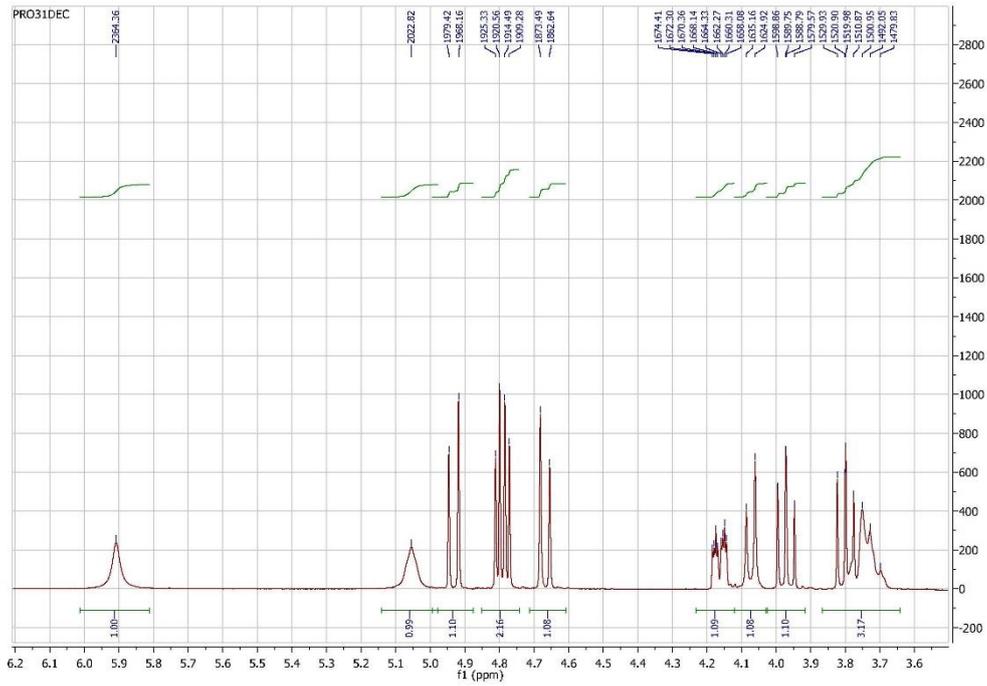
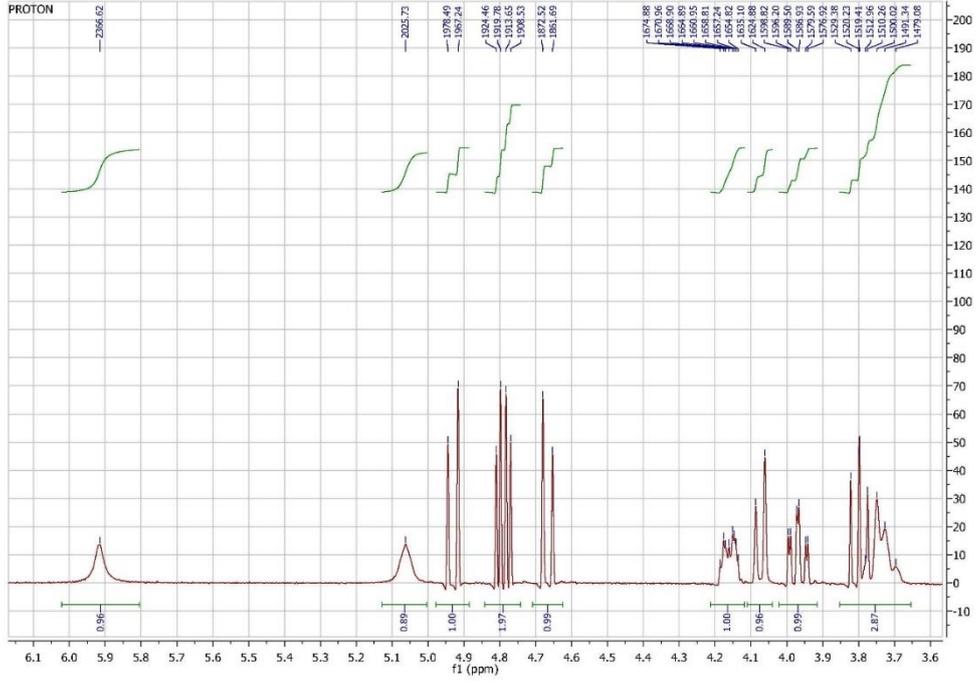
Annexe



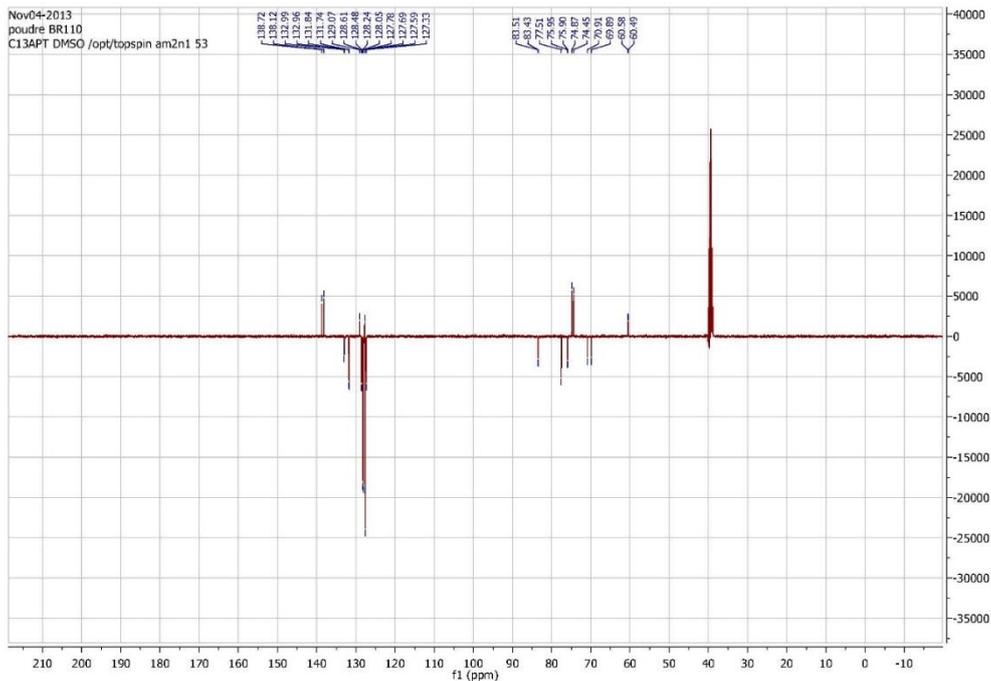
Annexe



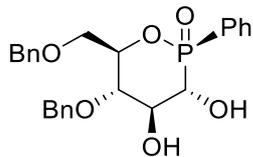
Annexe



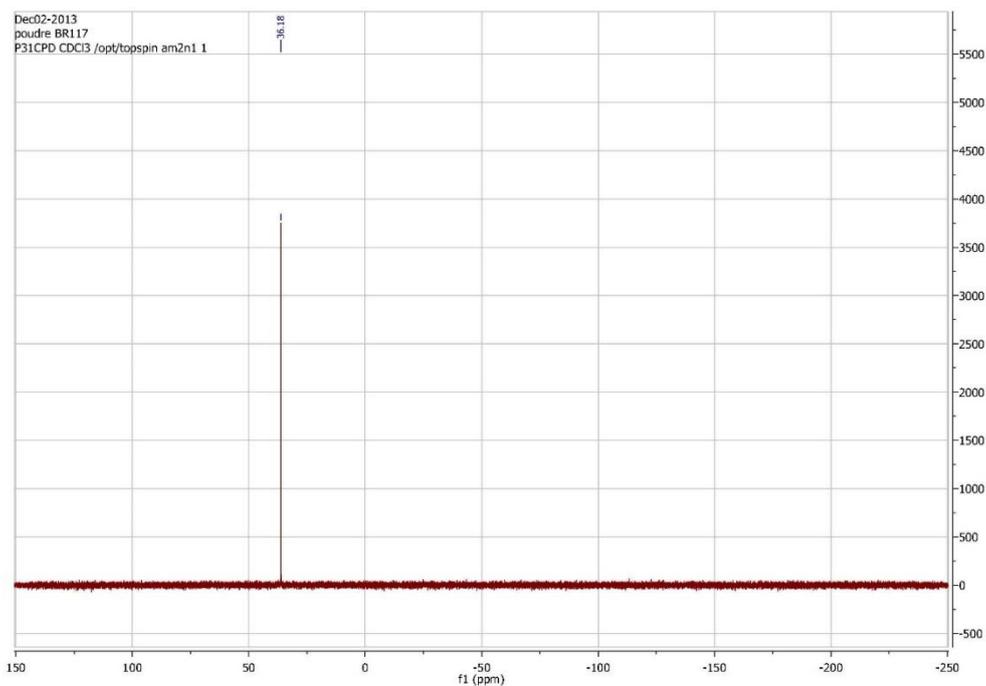
Annexe



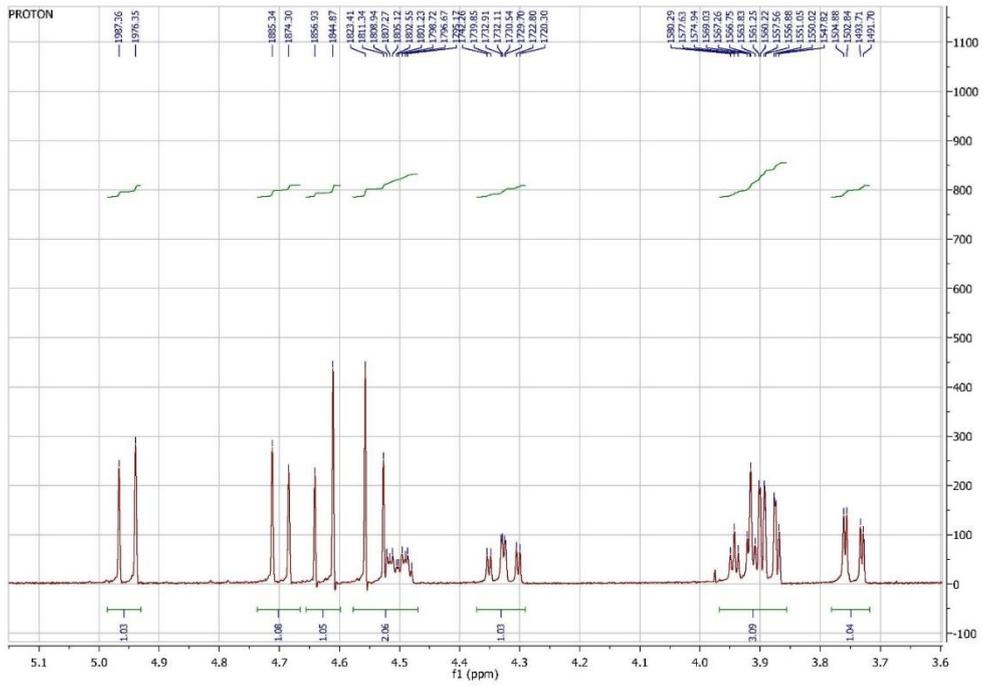
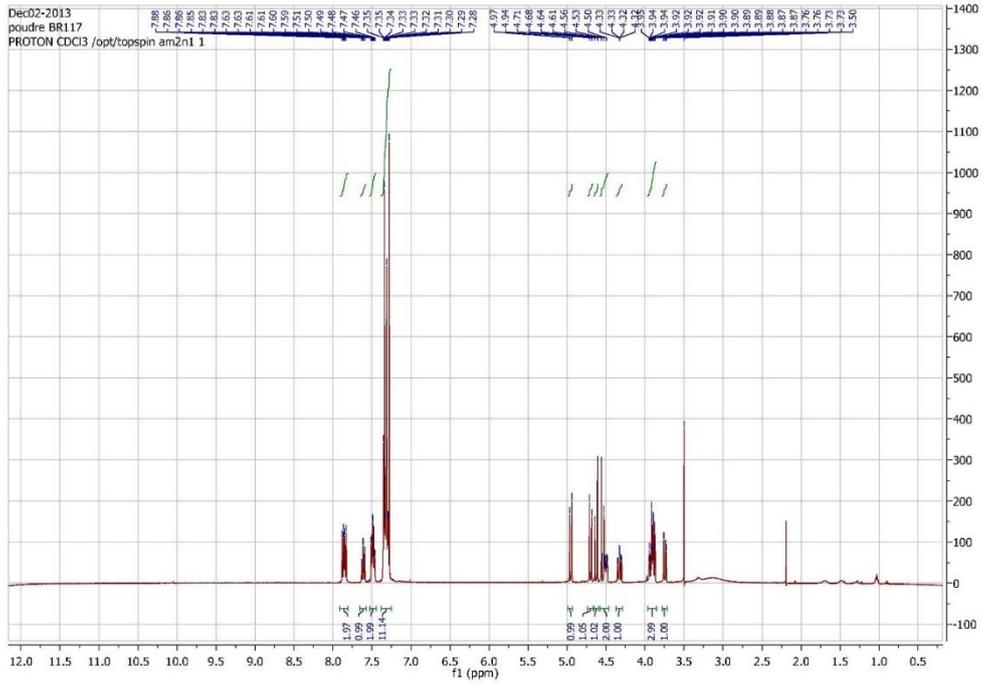
4. (2*S*_p,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3,4-dihydroxy-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane **2.58**.



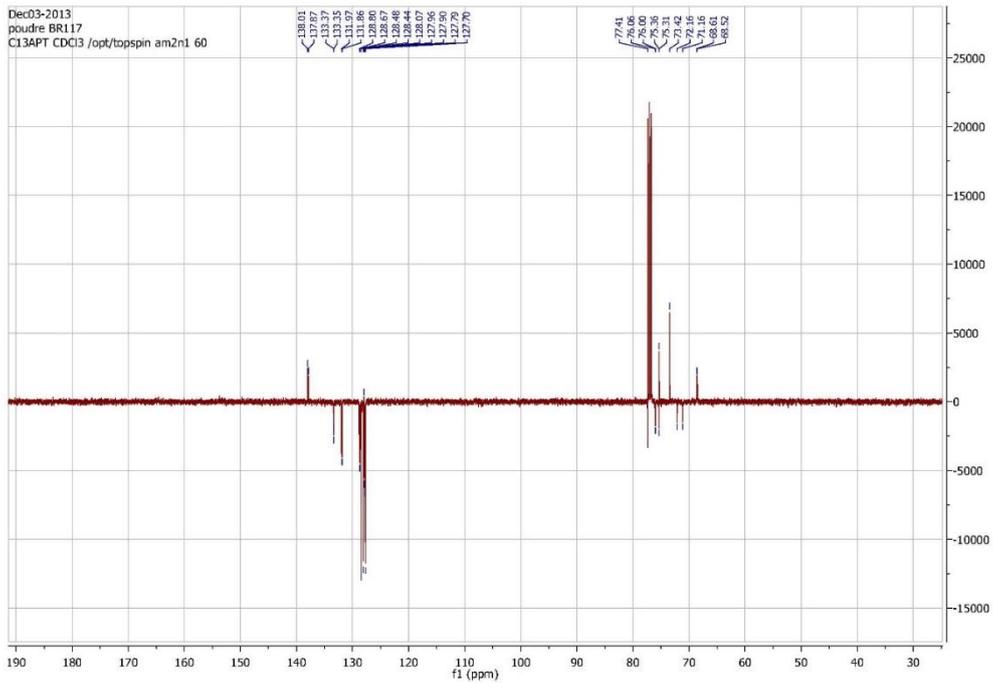
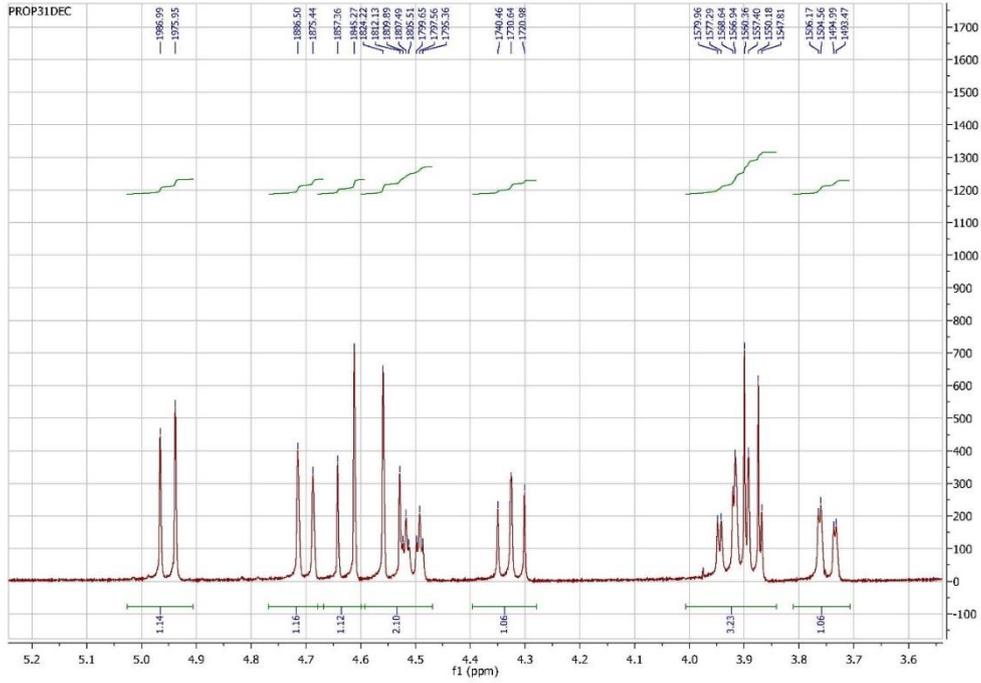
Chemical Formula: C₂₅H₂₇O₆P
Exact Mass: 454,15



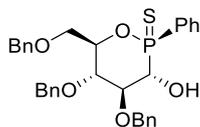
Annexe



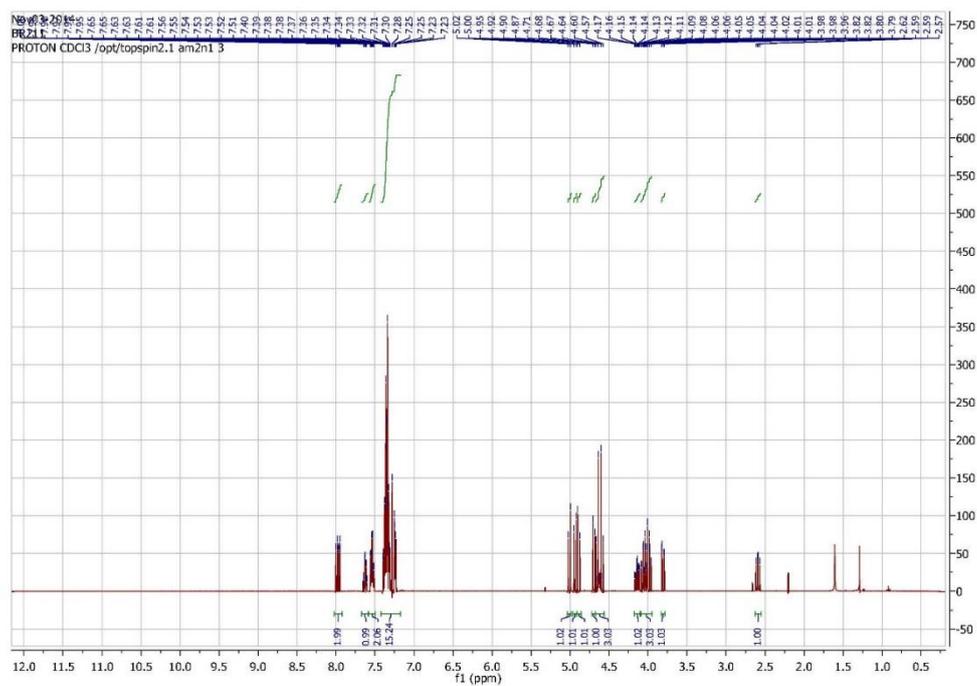
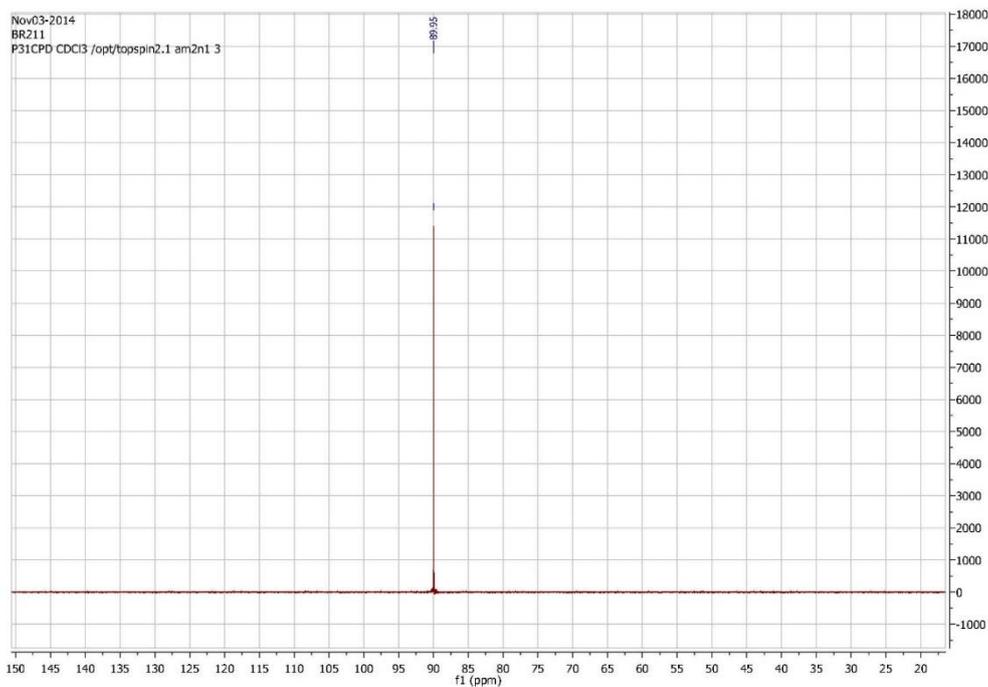
Annexe



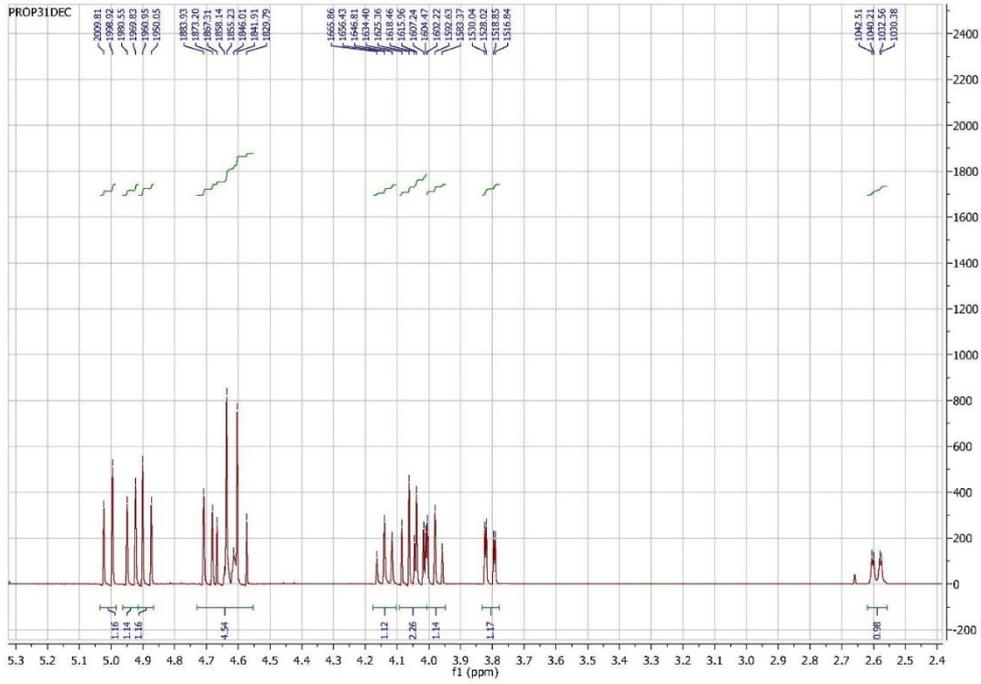
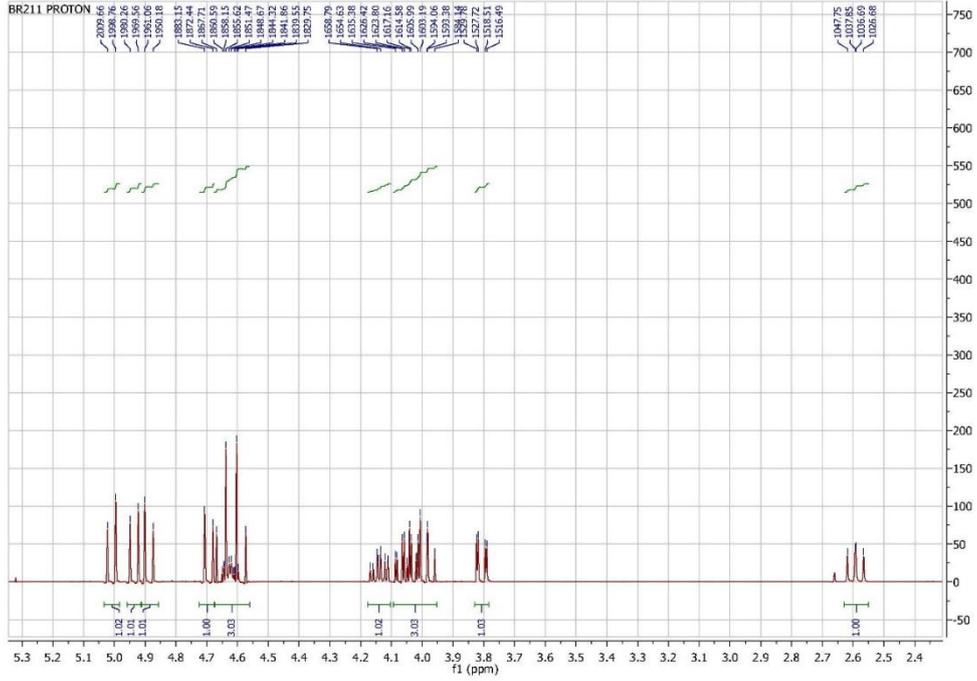
5. (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-hydroxymethyl-3-hydroxy-2-phenyl-2-thioxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane **2.64**.

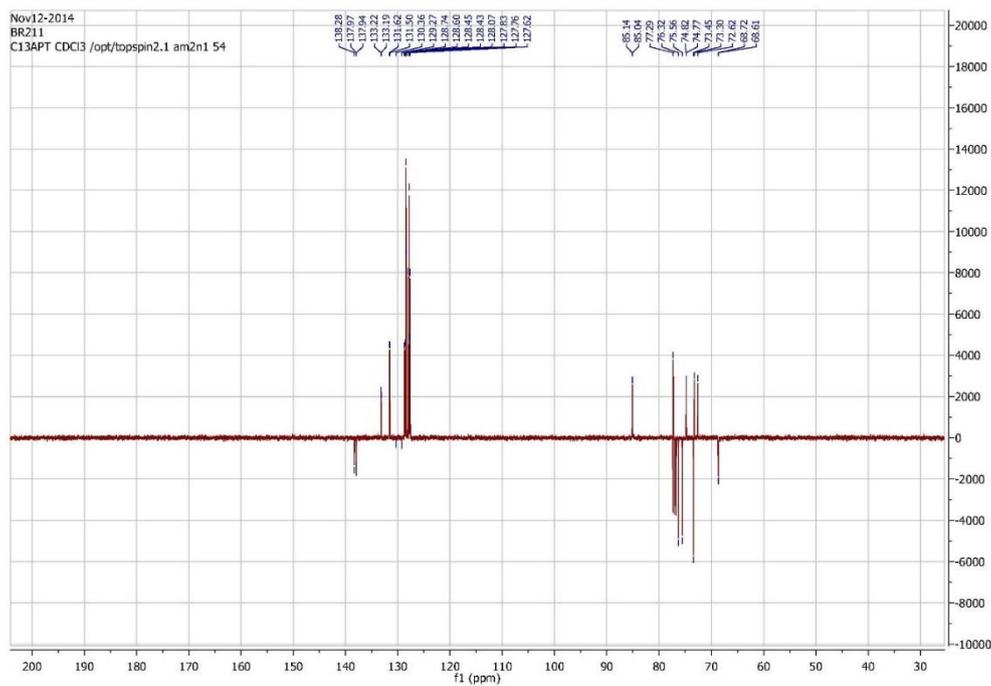


Chemical Formula: C₃₂H₃₃O₅PS
Exact Mass: 560,18

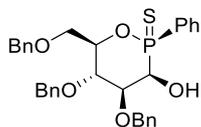


Annexe

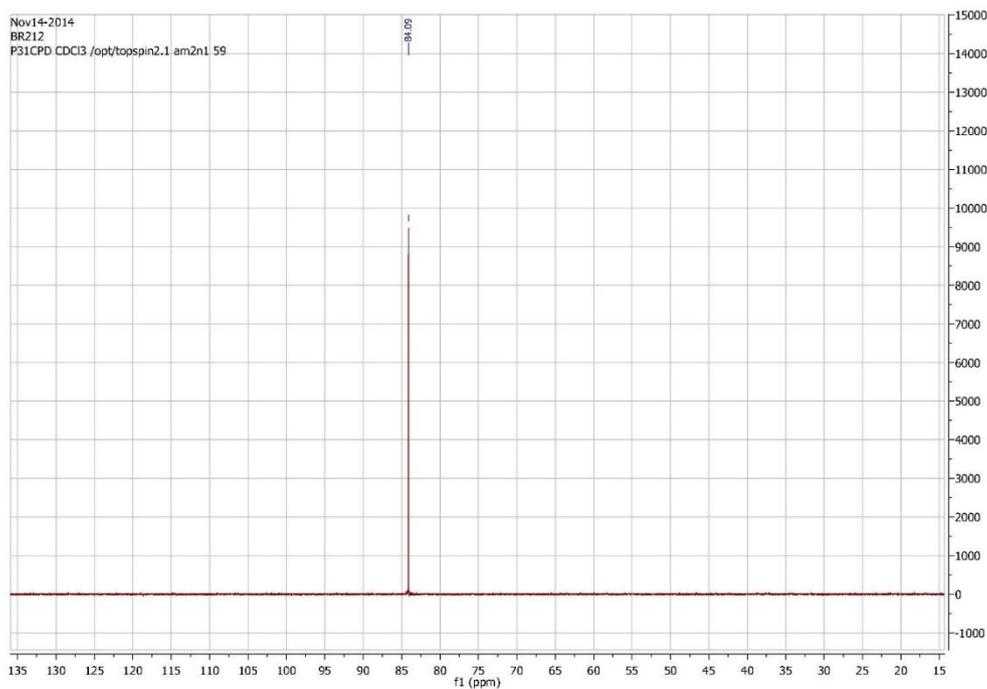




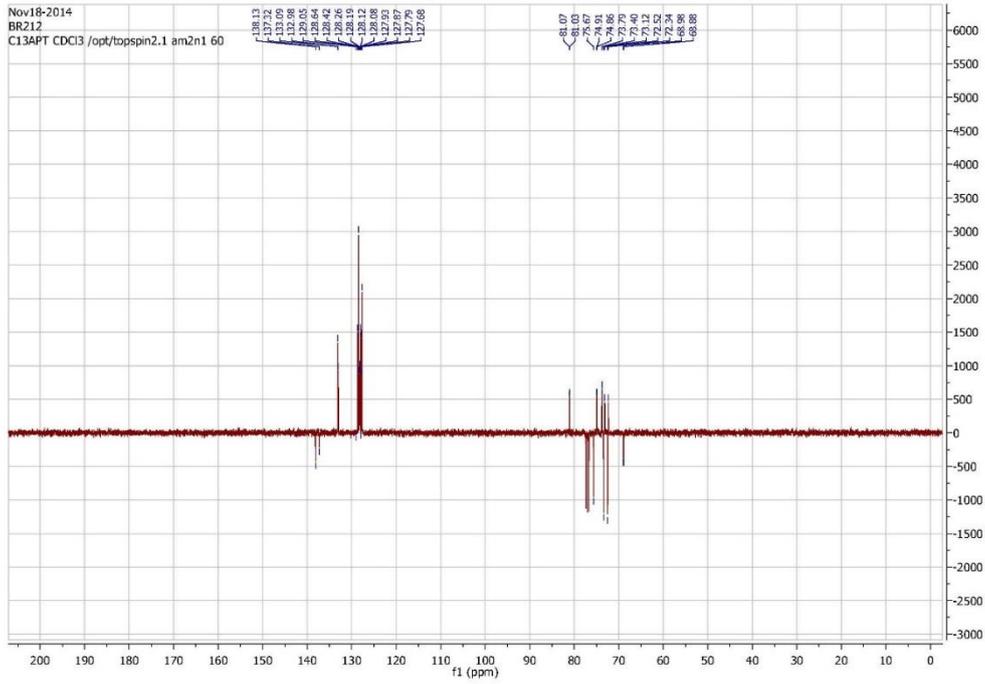
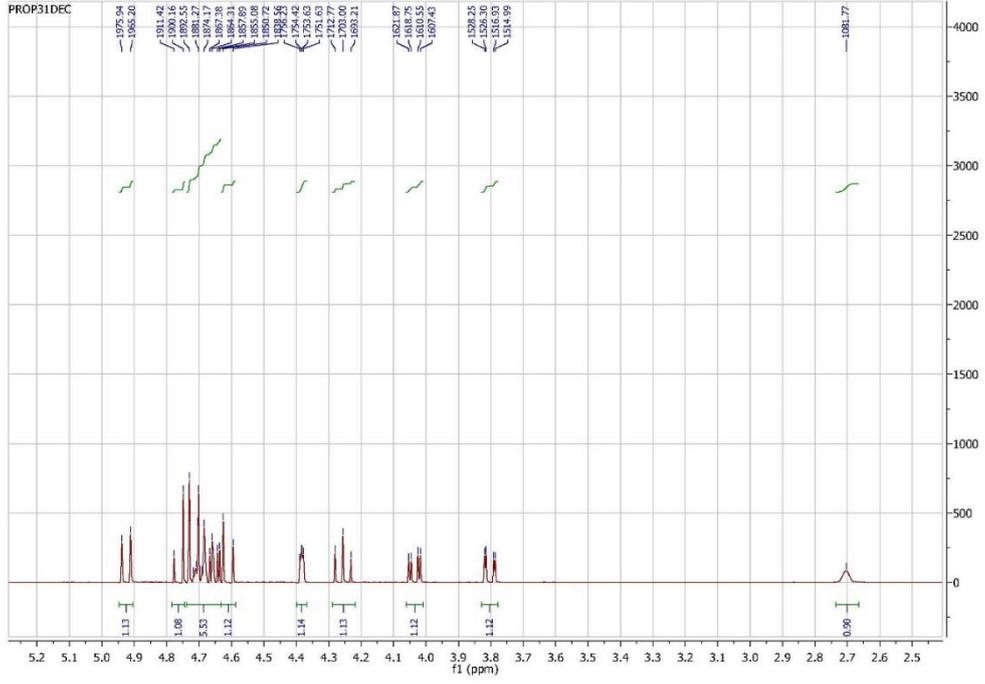
6. **(2*R*_p,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-hydroxymethyl-3-hydroxy-2-phenyl-2-thioxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 2.65.**



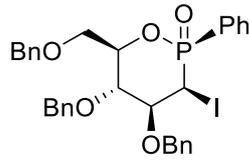
Chemical Formula: C₃₂H₃₃O₅PS
Exact Mass: 560,18



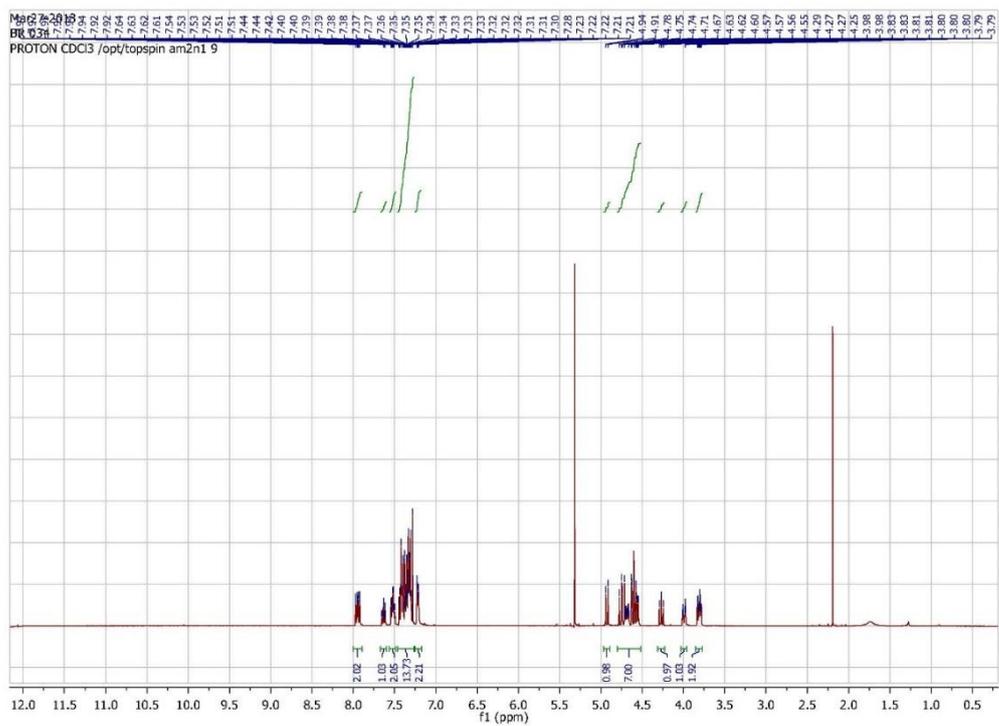
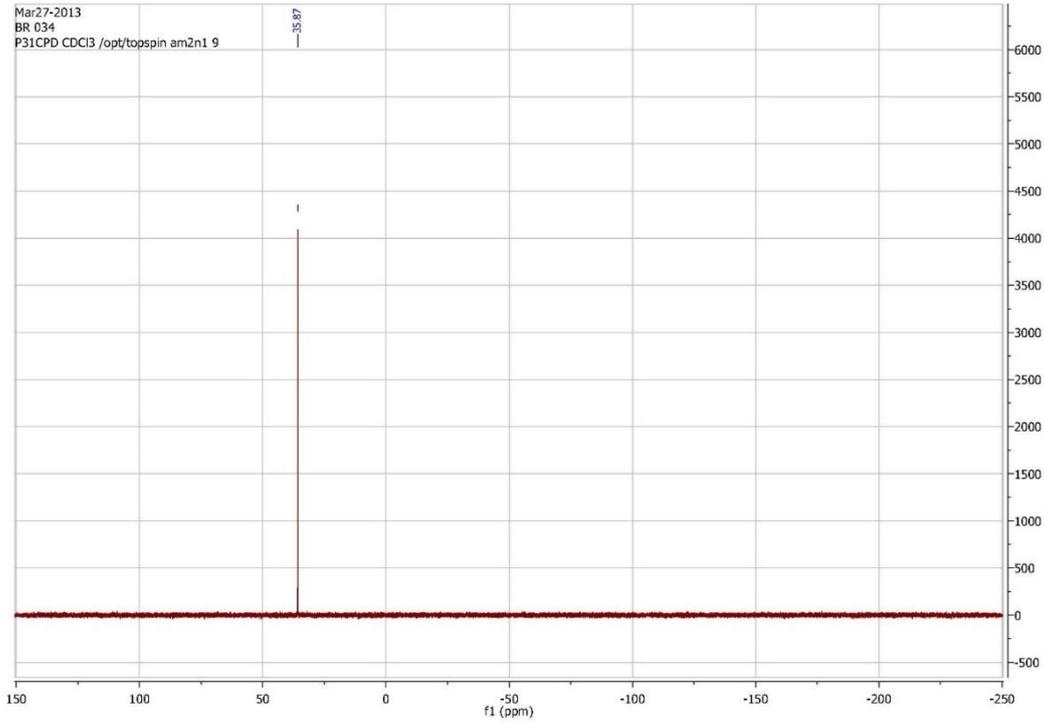
Annexe

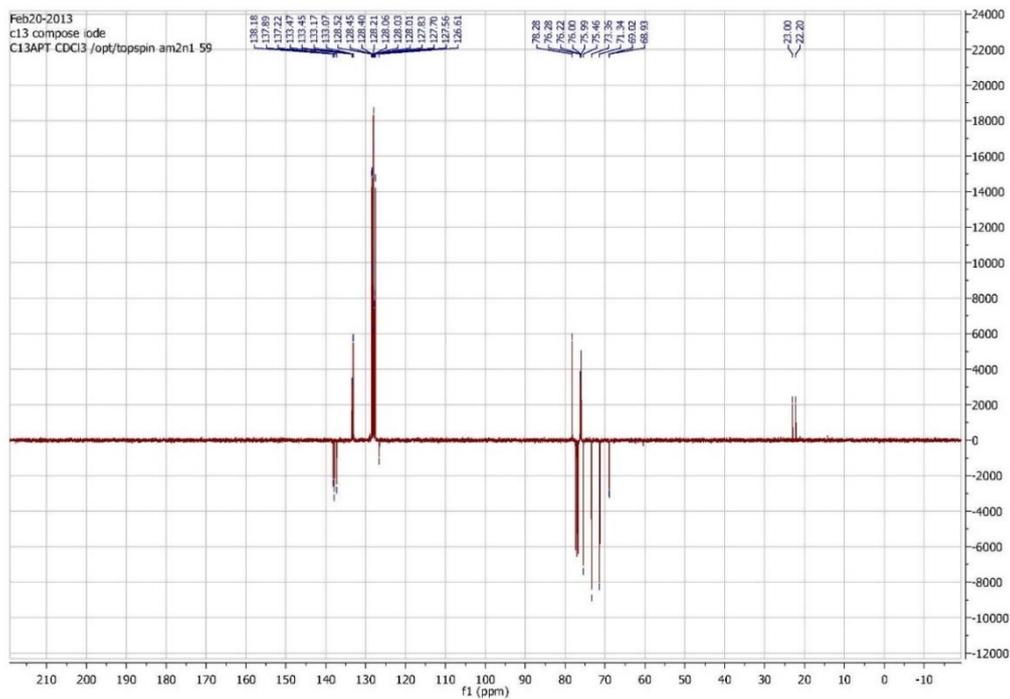


7. (2*S*_p,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-iodo-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 3.5.

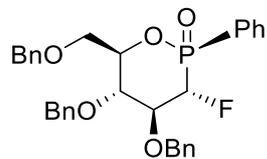


Chemical Formula: C₃₂H₃₂IO₅P
Exact Mass: 654,10

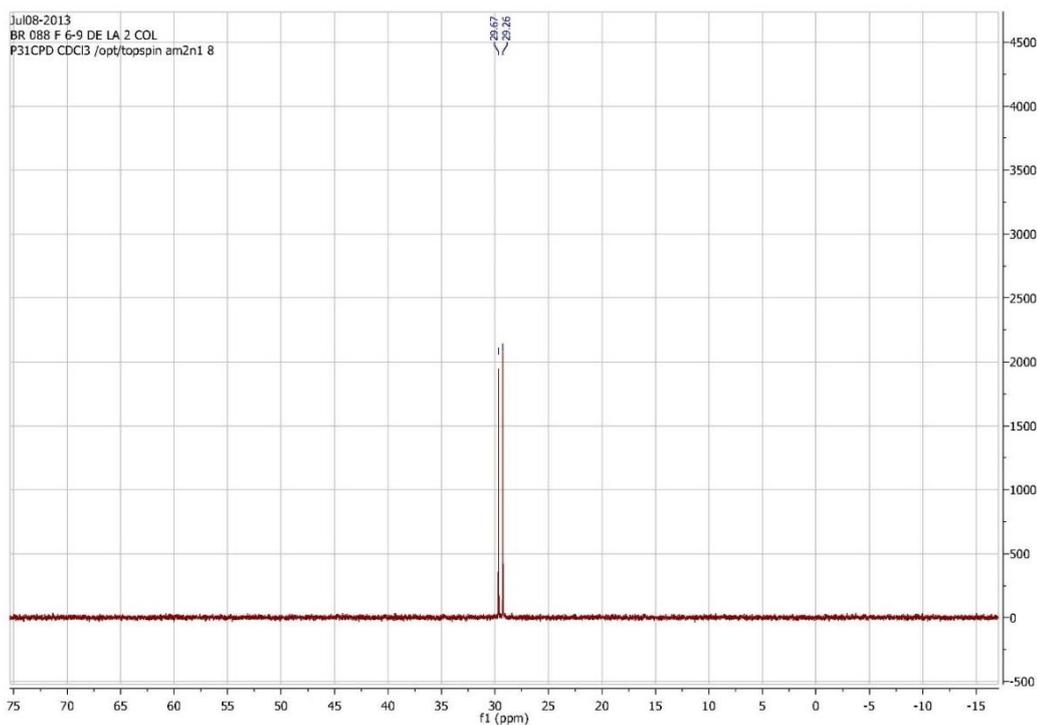




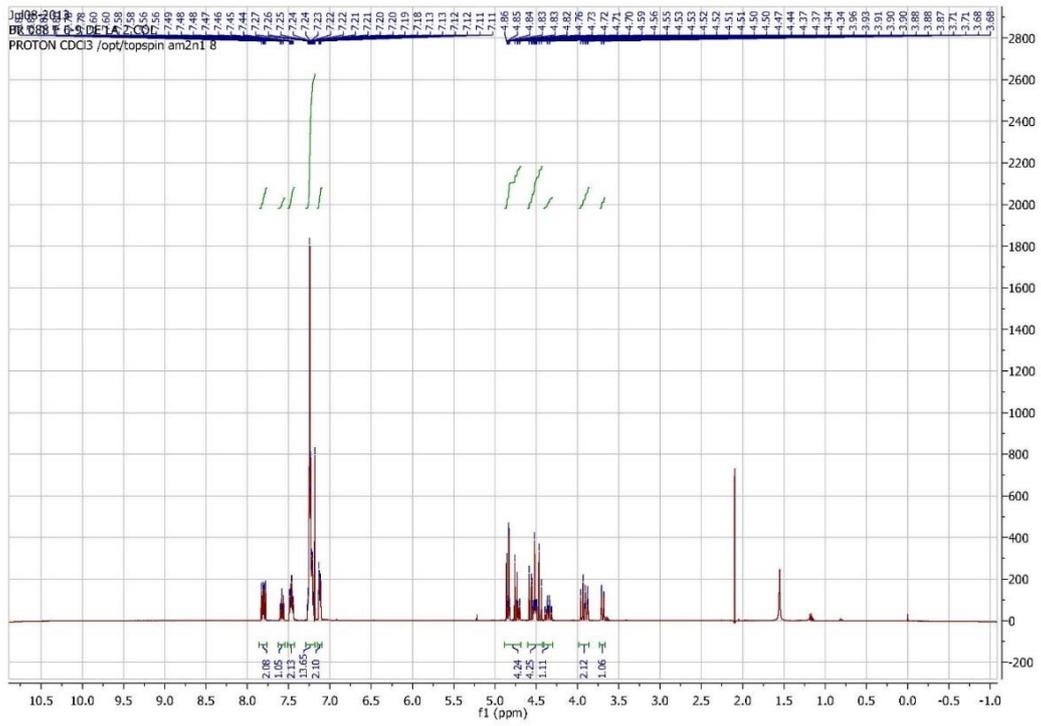
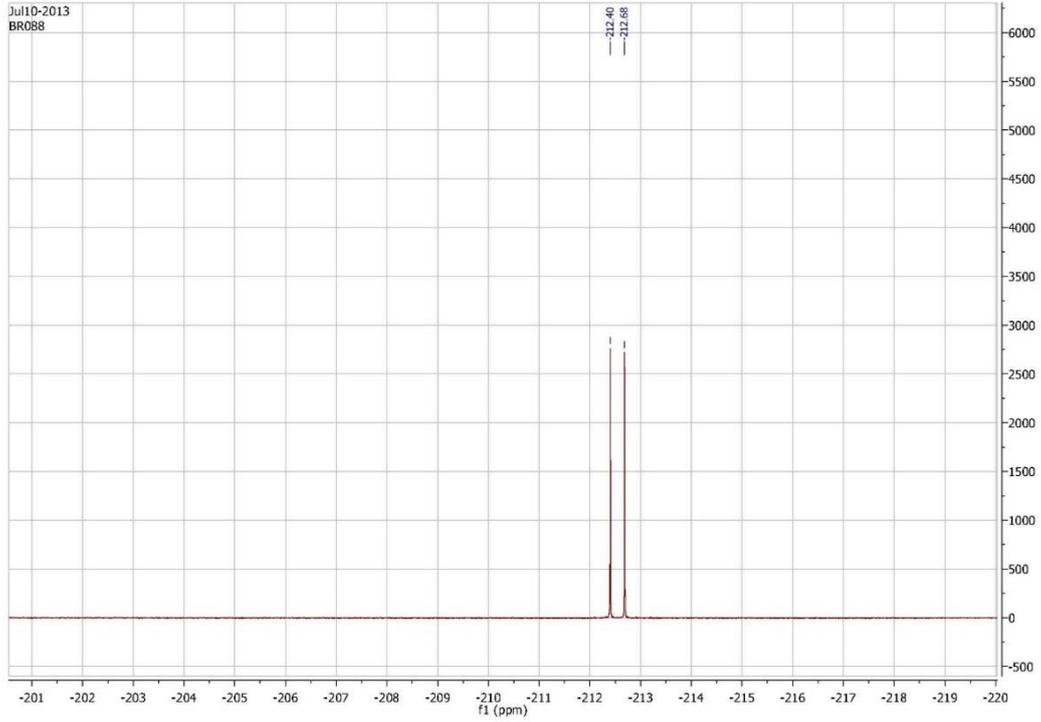
8. **(2*S_p*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-fluoro-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphine 3.11.**



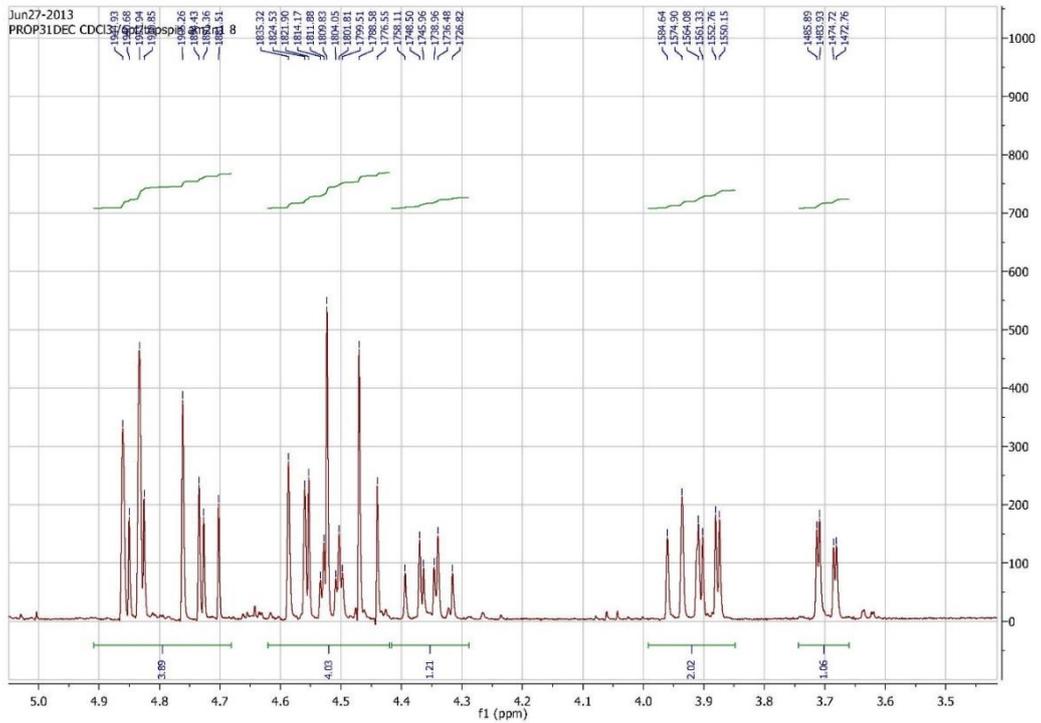
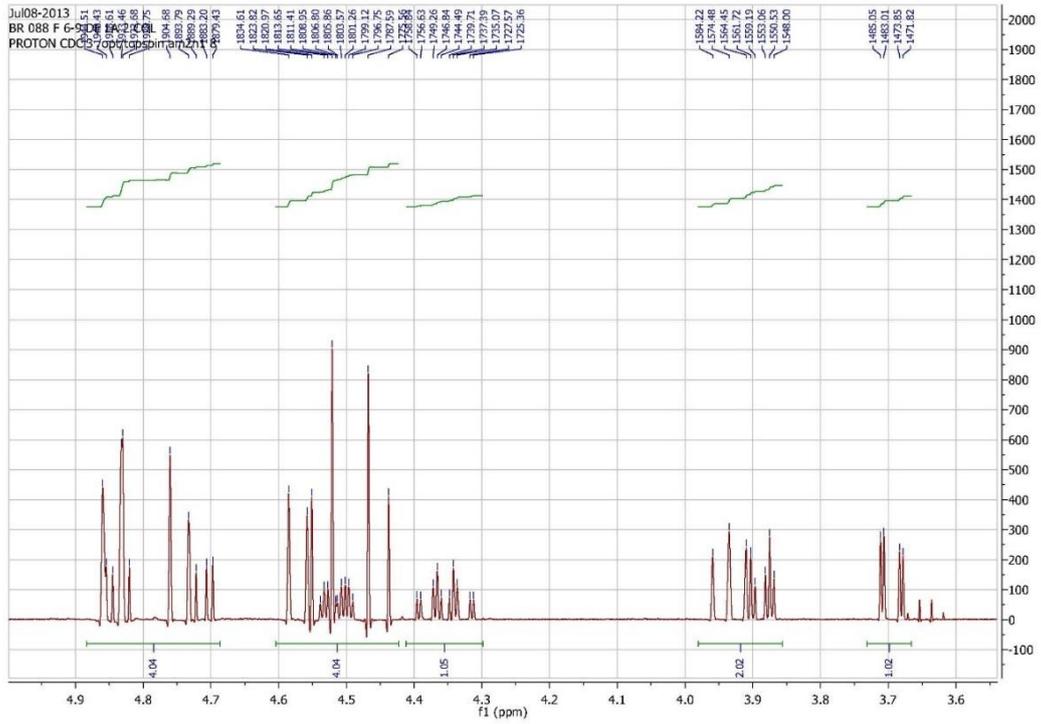
Chemical Formula: C₃₂H₃₂FO₅P
Exact Mass: 546,20



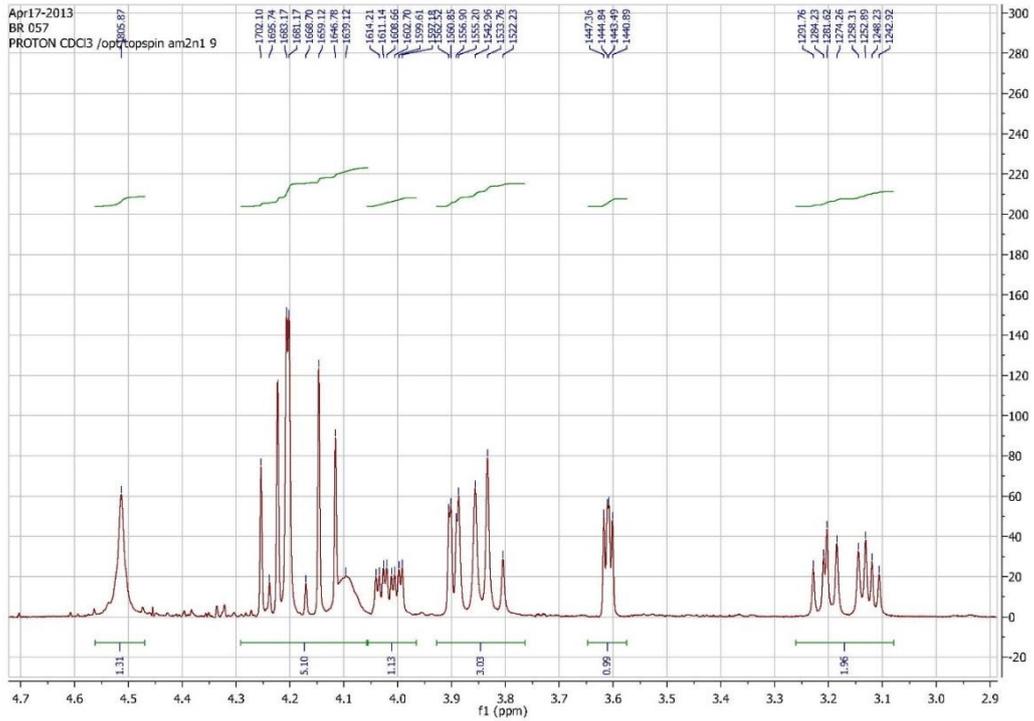
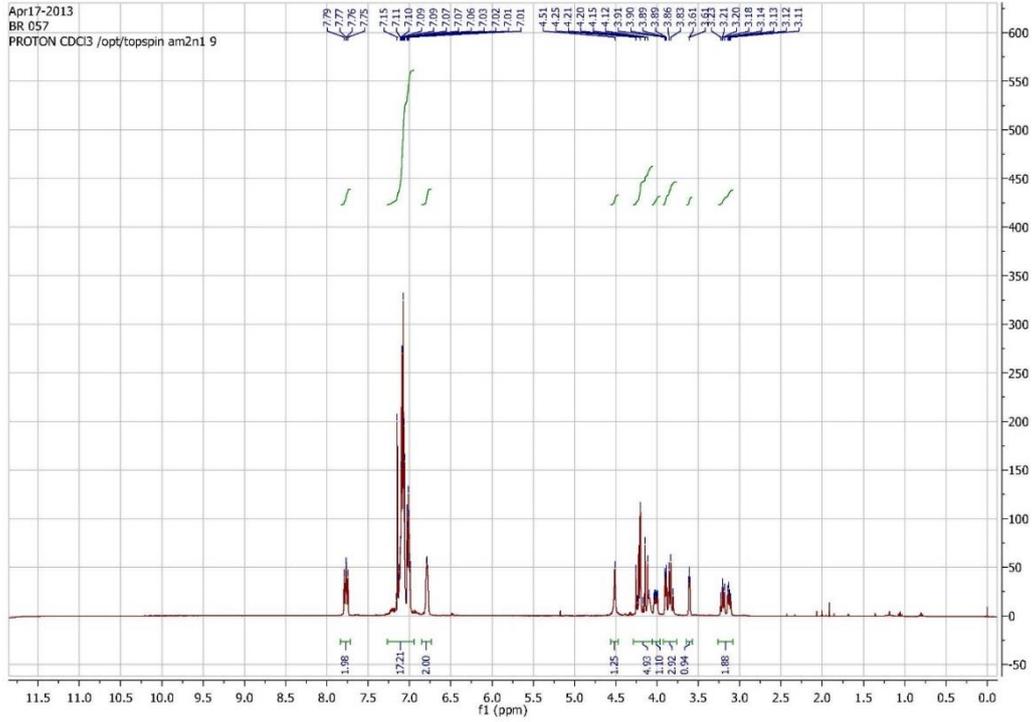
Annexe



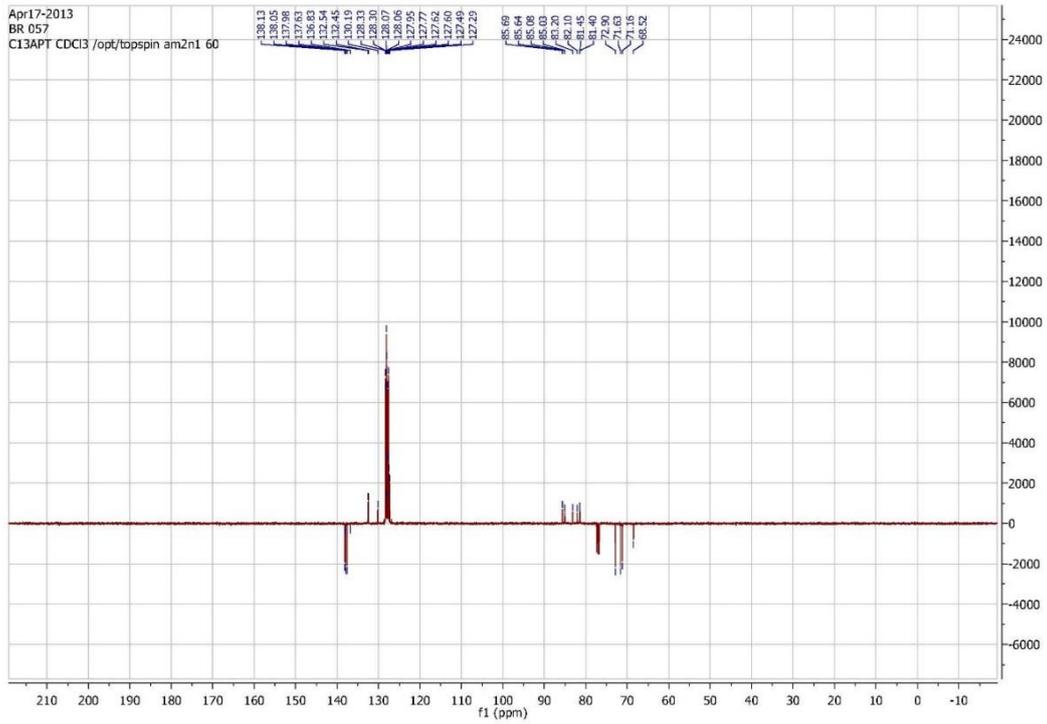
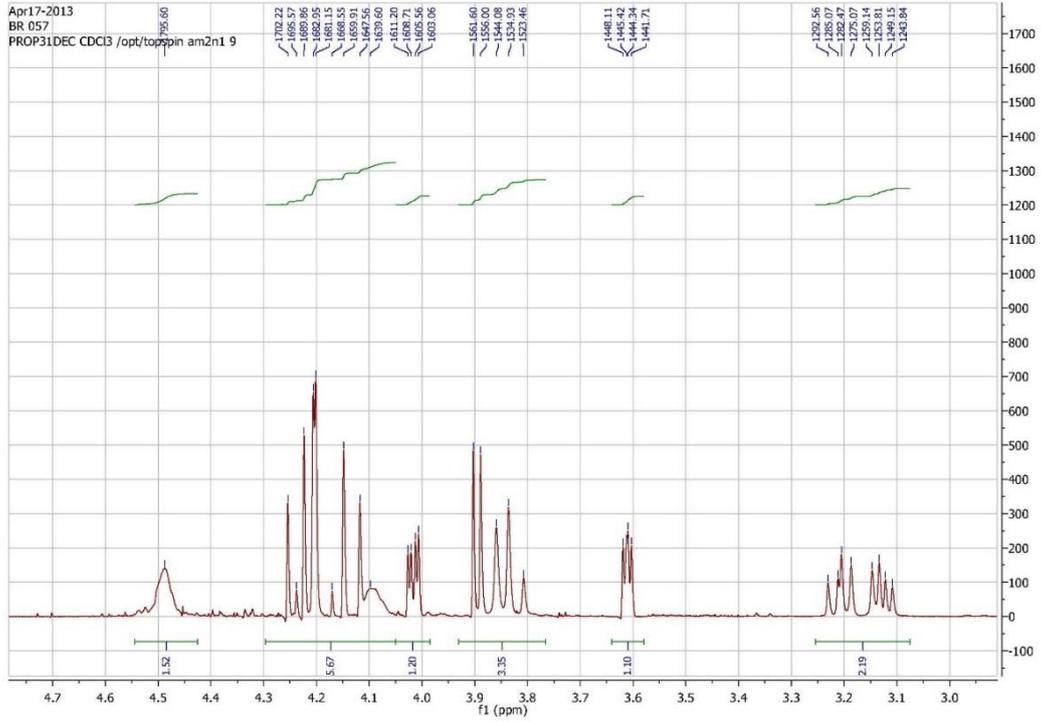
Annexe



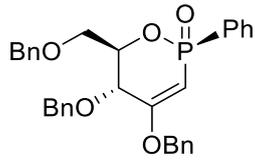
Annexe



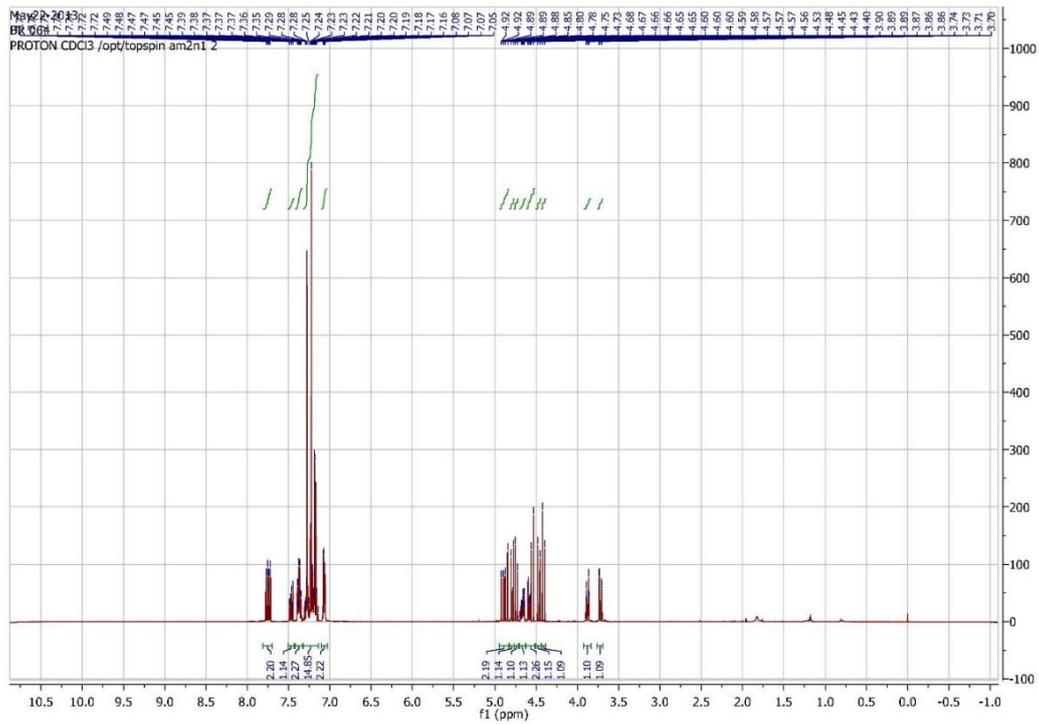
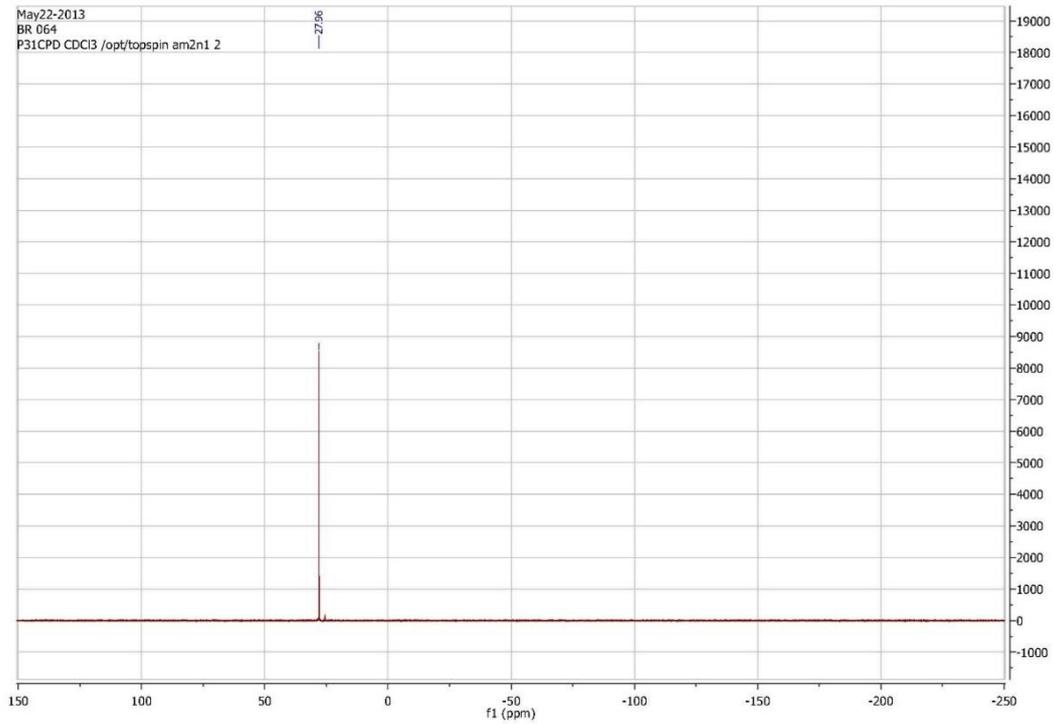
Annexe



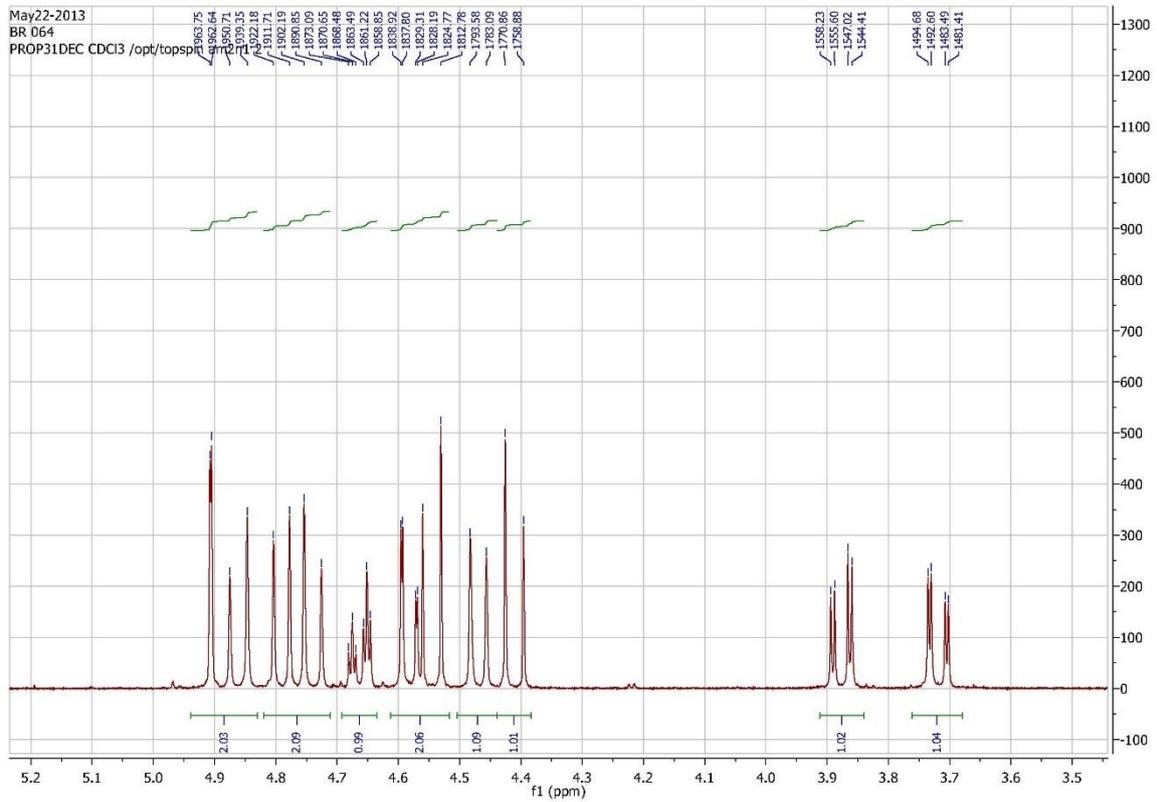
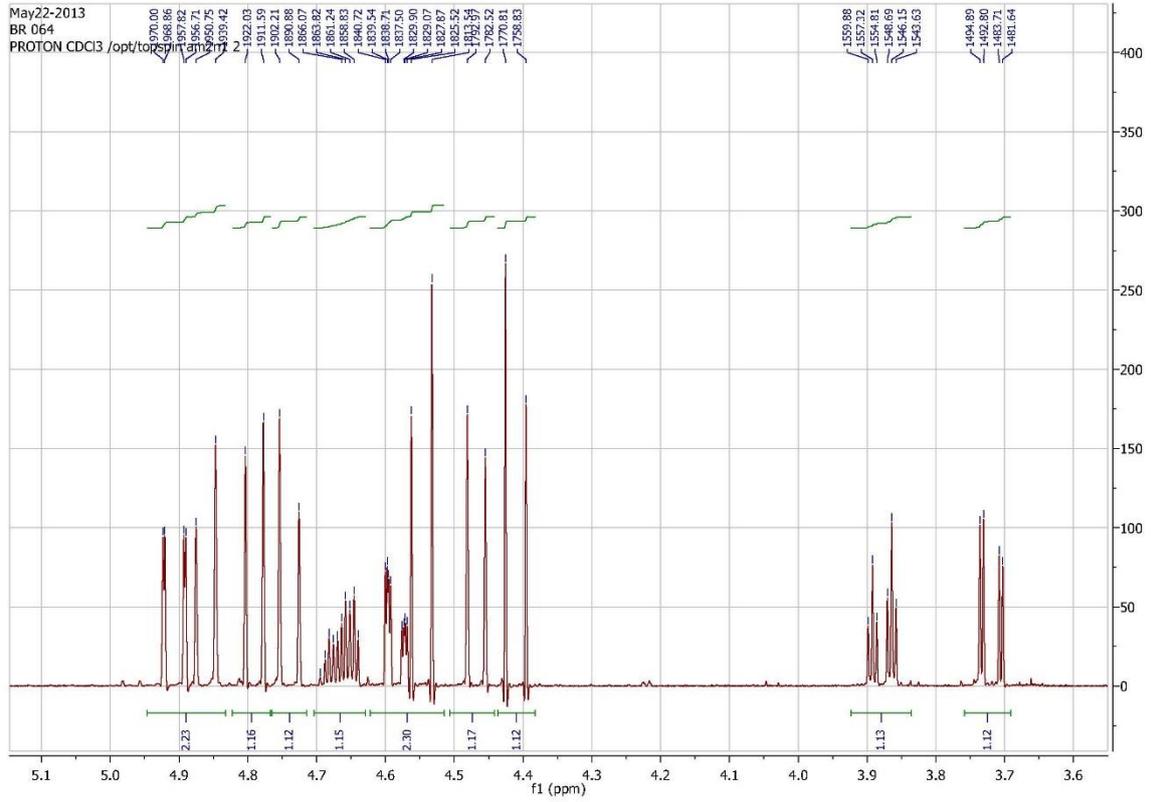
10. (2*R*,5*R*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-5,6-dihydro-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane **3.12**.

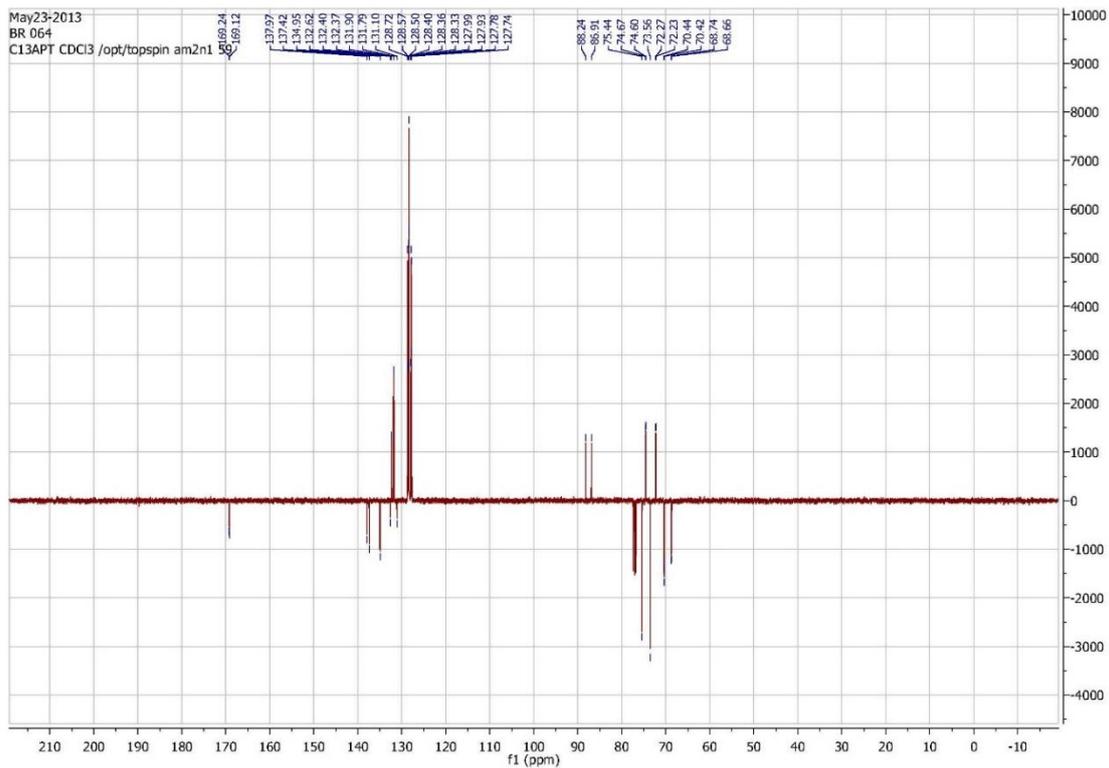


Chemical Formula: C₃₂H₃₁O₅P
Exact Mass: 526,19

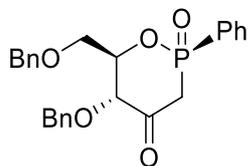


Annexe

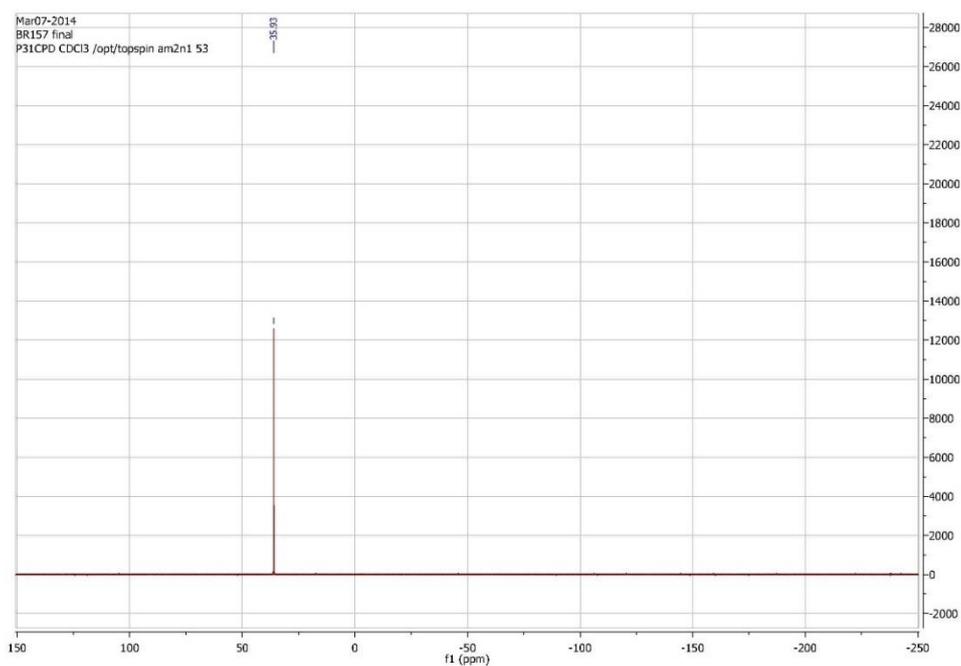




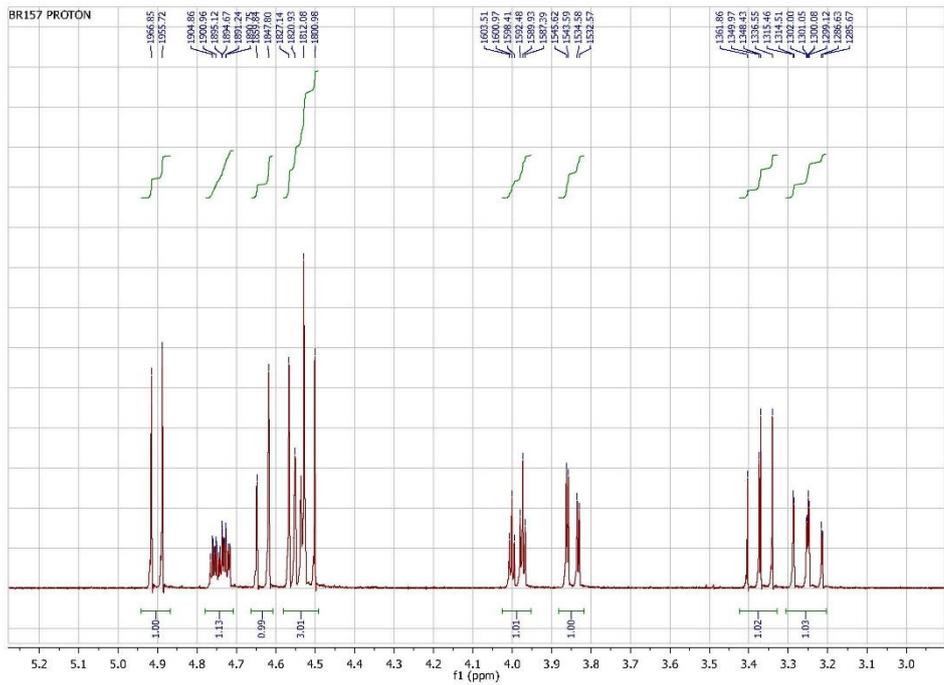
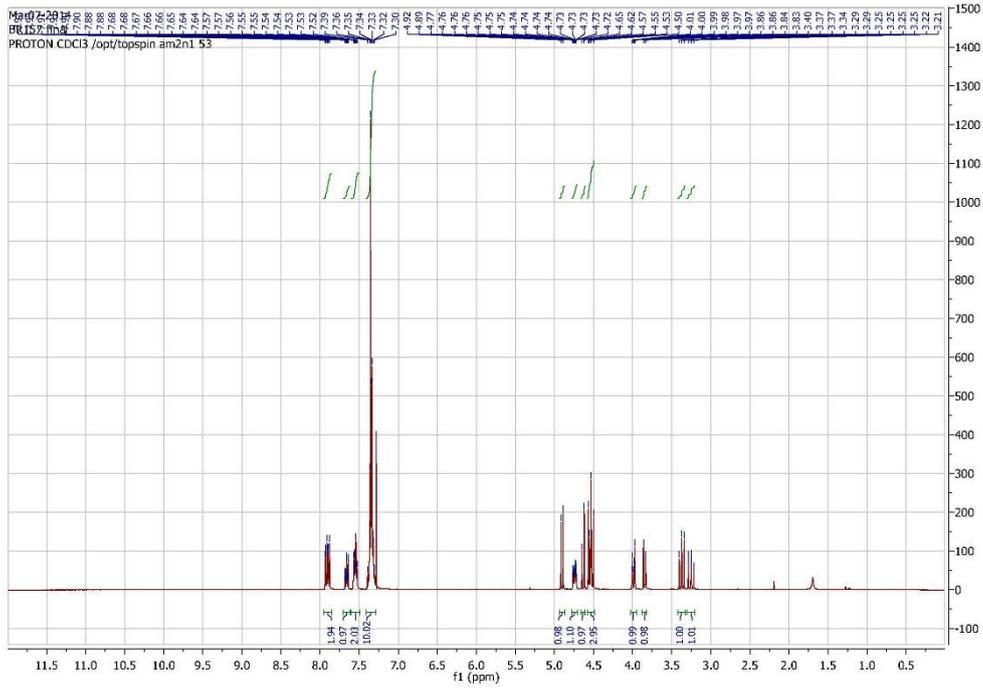
11. (2*R*,5*R*,6*R*)-5-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinan-4-one 3.18.



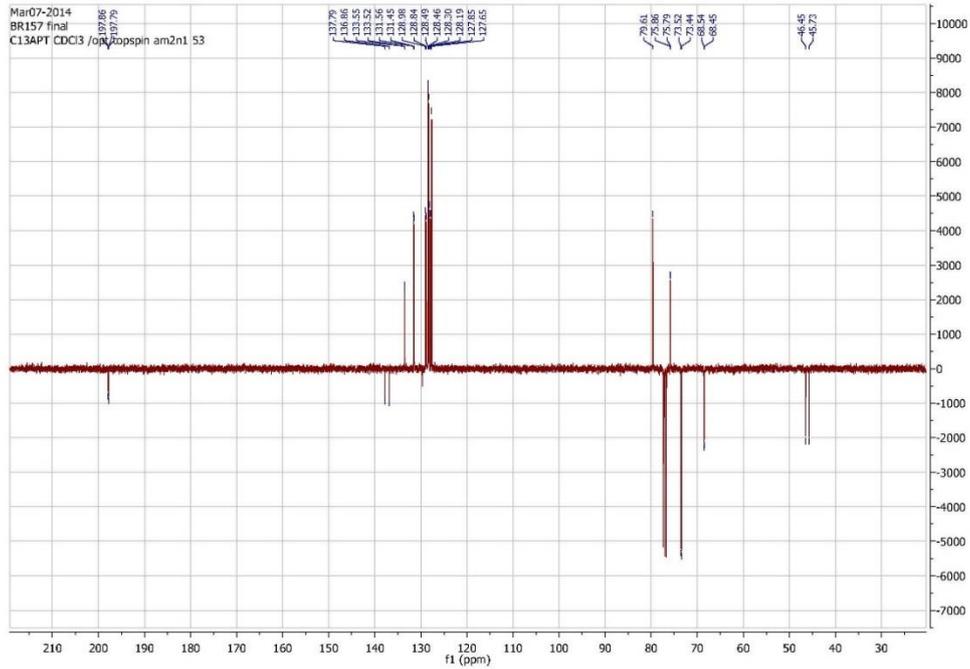
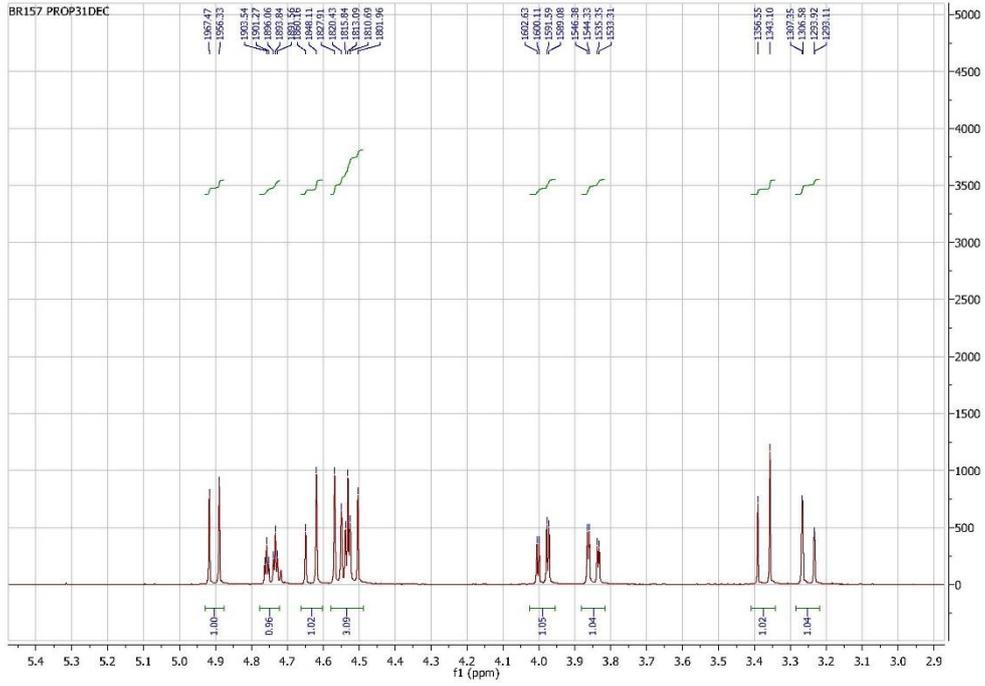
Chemical Formula: C₂₅H₂₅O₅P
Exact Mass: 436,14



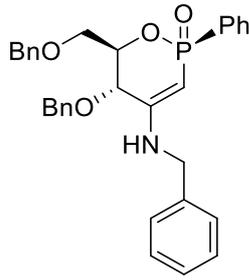
Annexe



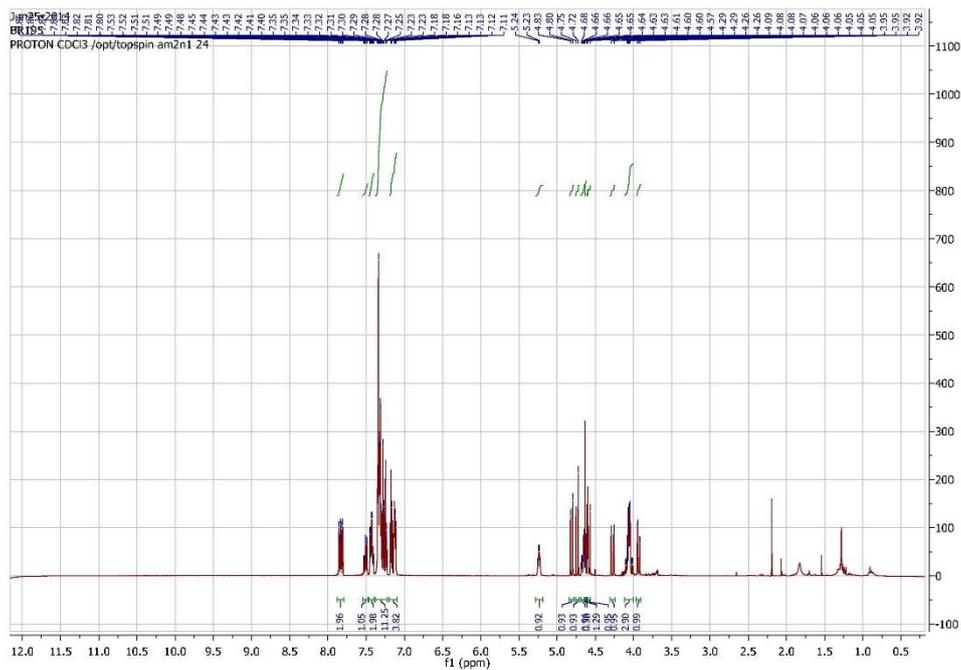
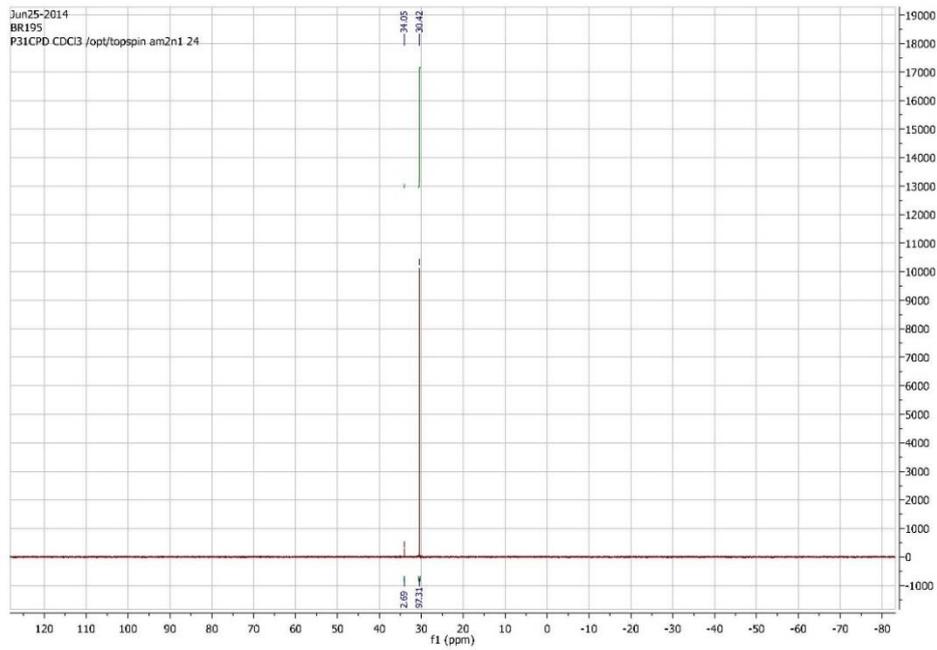
Annexe

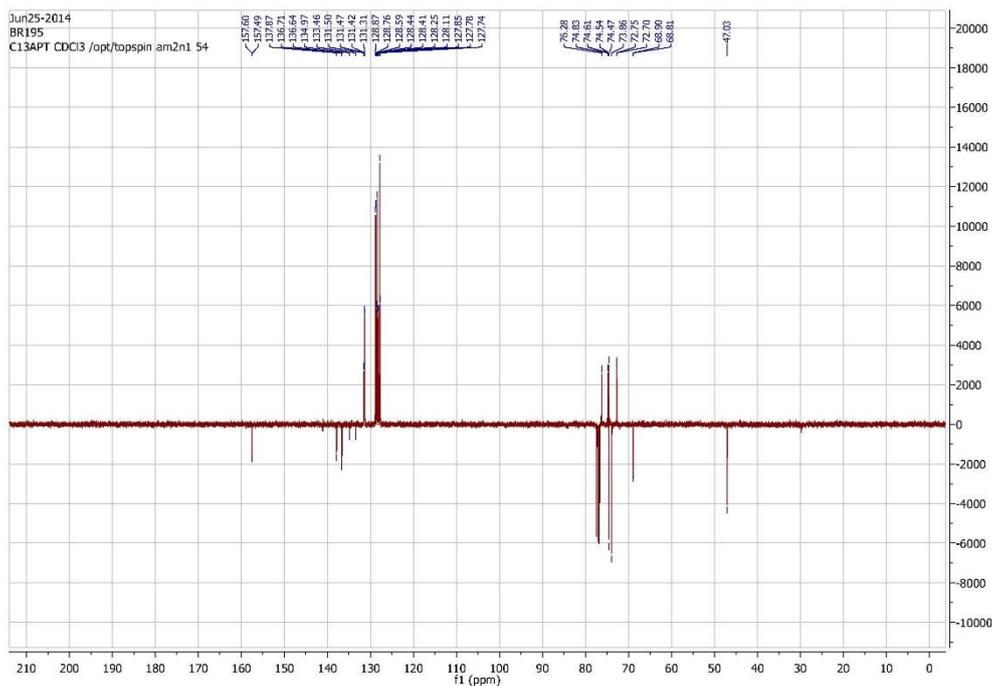


12. (2*R*,5*S*,6*R*)-4-benzylamino-5-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-5,6-dihydro-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxaphosphinane 3.19a.

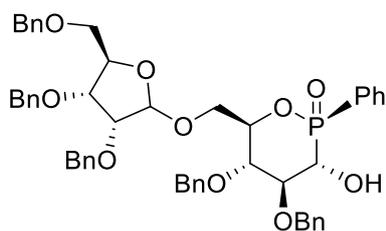


Chemical Formula: C₃₂H₃₂NO₄P
Exact Mass: 525,21

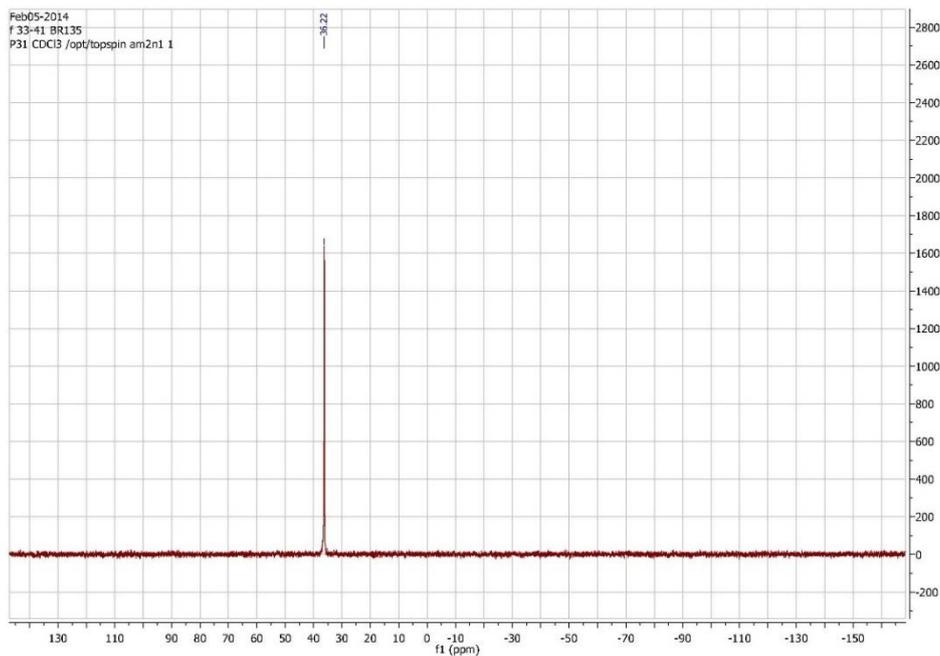




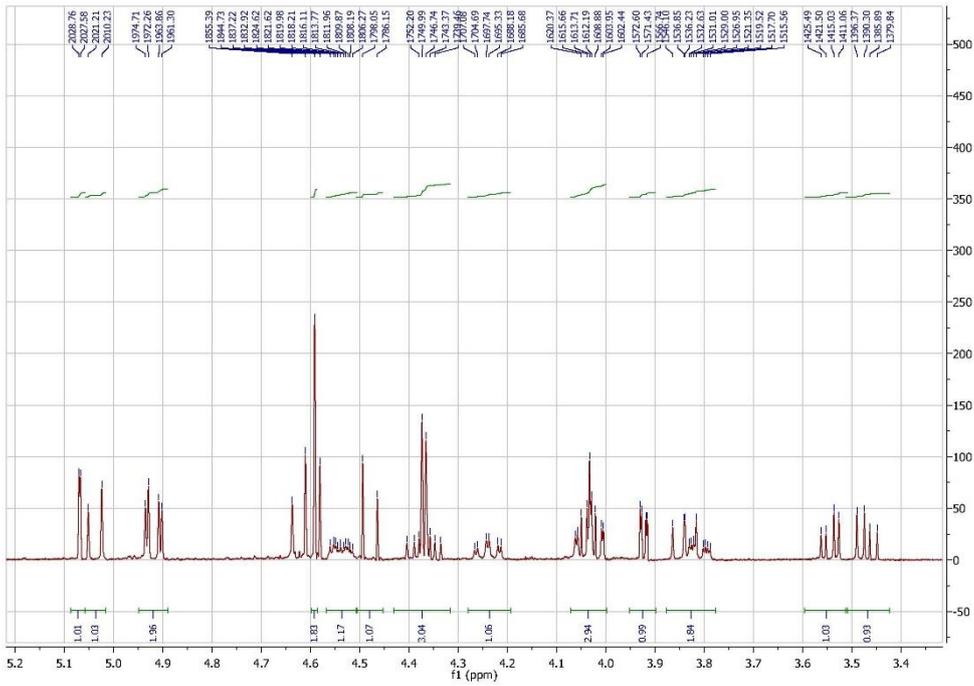
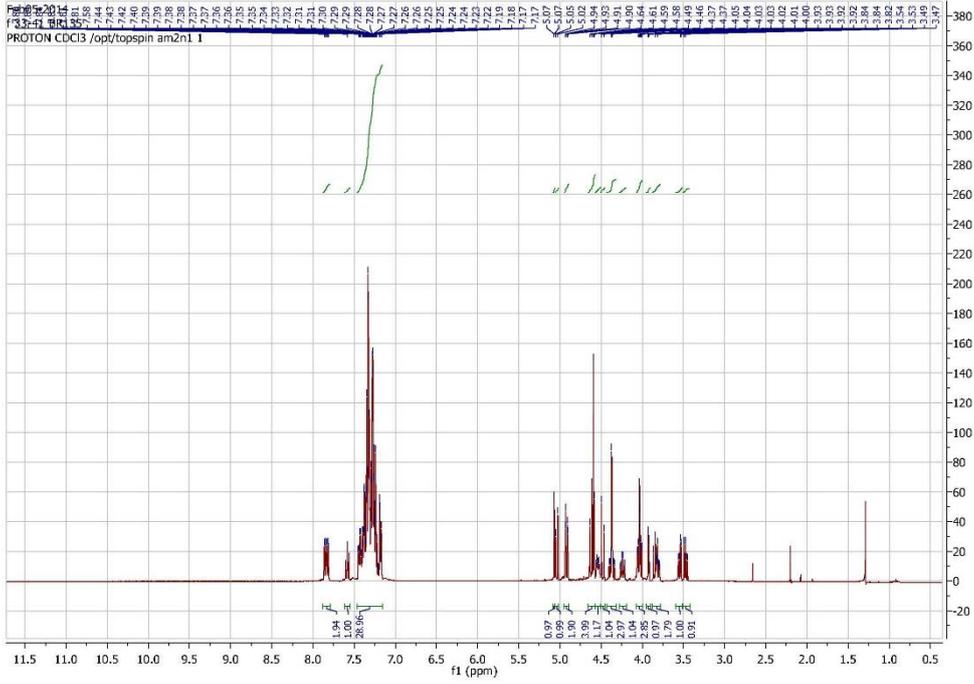
13. (2*Sp*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-methyl-*O*-(2,3,5-tri-*O*-benzyl-*D*-ribofuranosyl)-3-hydroxy-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane 4.15b.



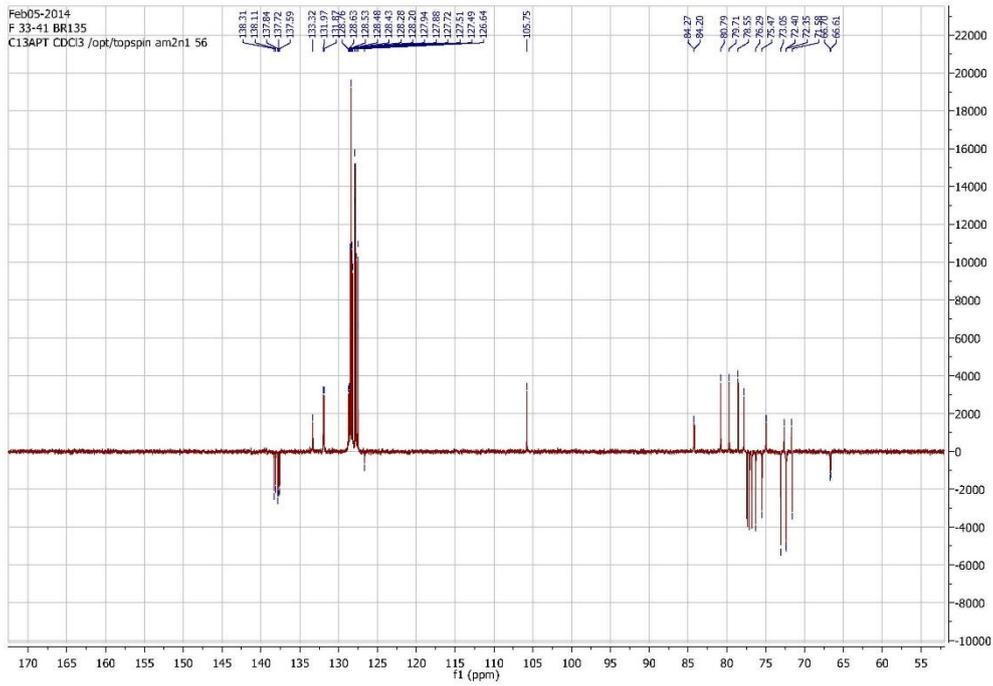
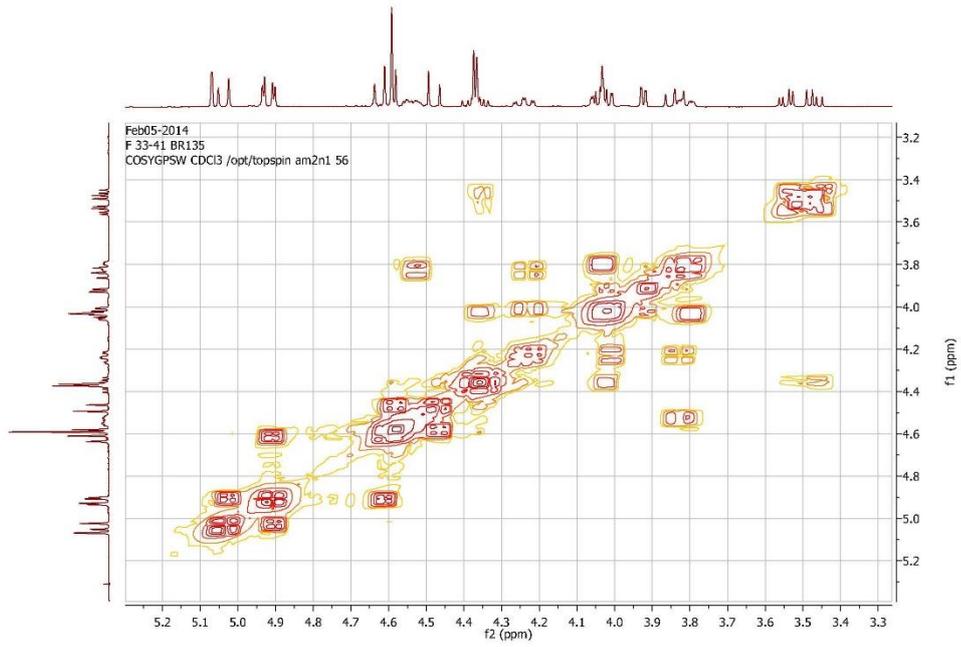
Chemical Formula: C₅₁H₅₃O₁₀P
Exact Mass: 856,34

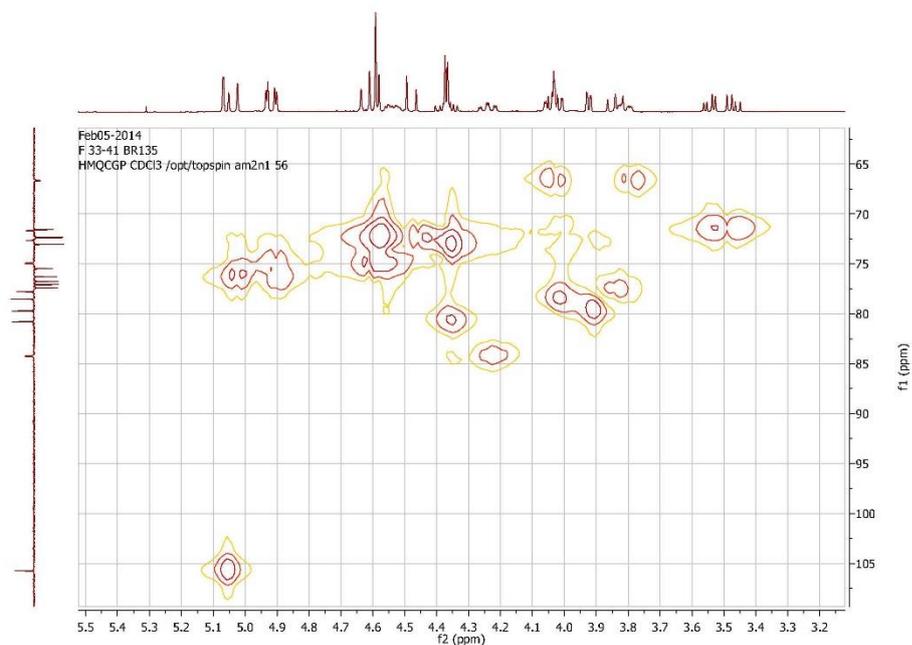


Annexe

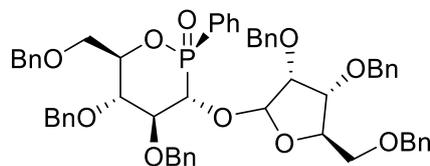


Annexe

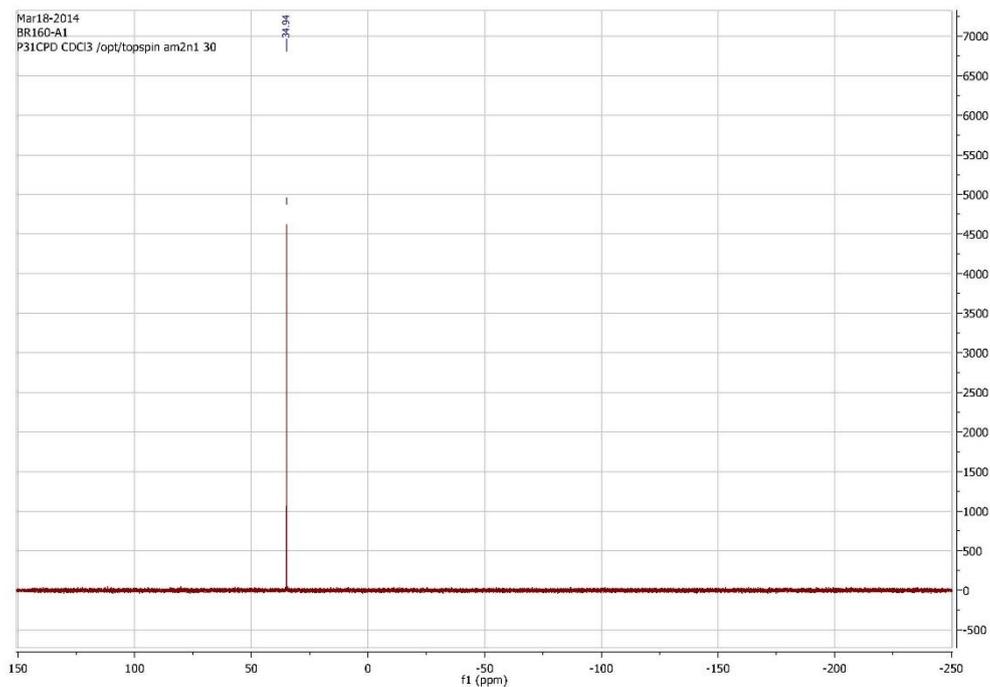




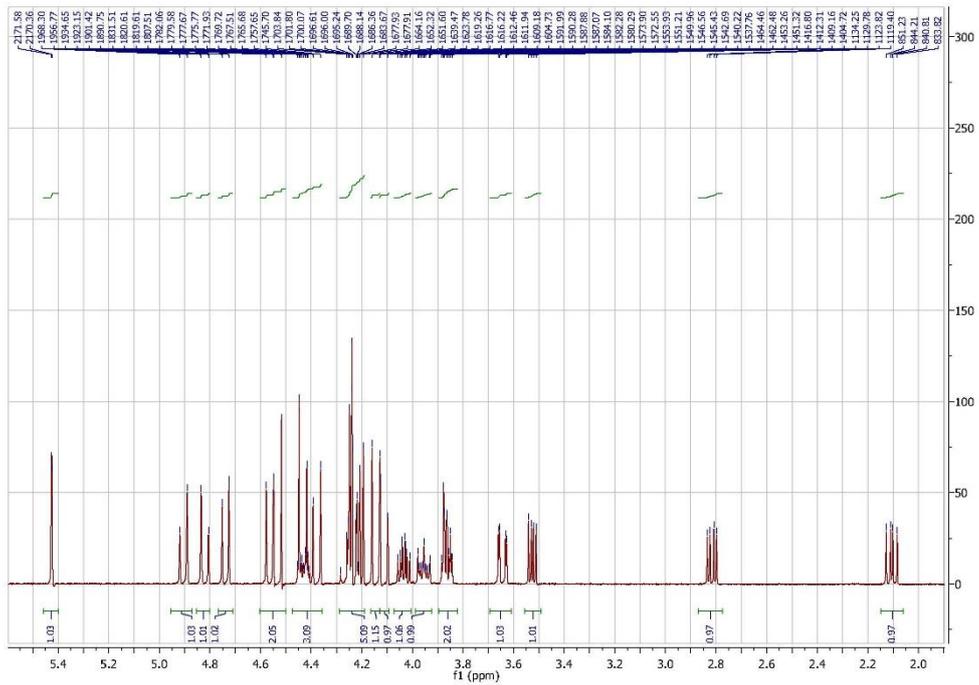
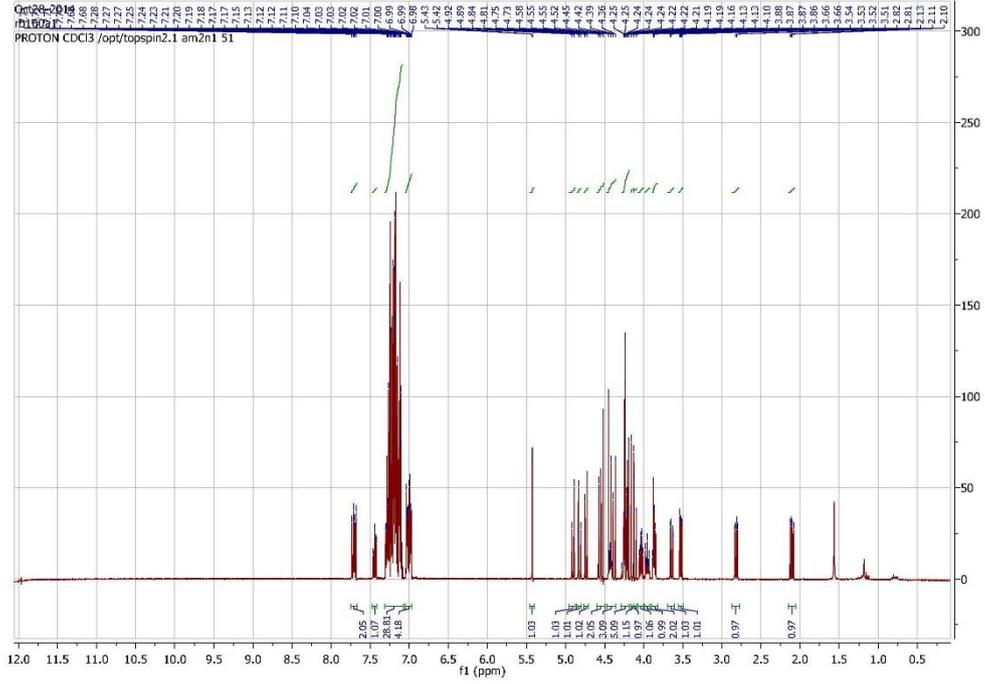
14. (2Sp,3S,4S,5S,6R)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-O-(2,3,5-tri-O-benzyl-D-ribofuranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane 4.13a.



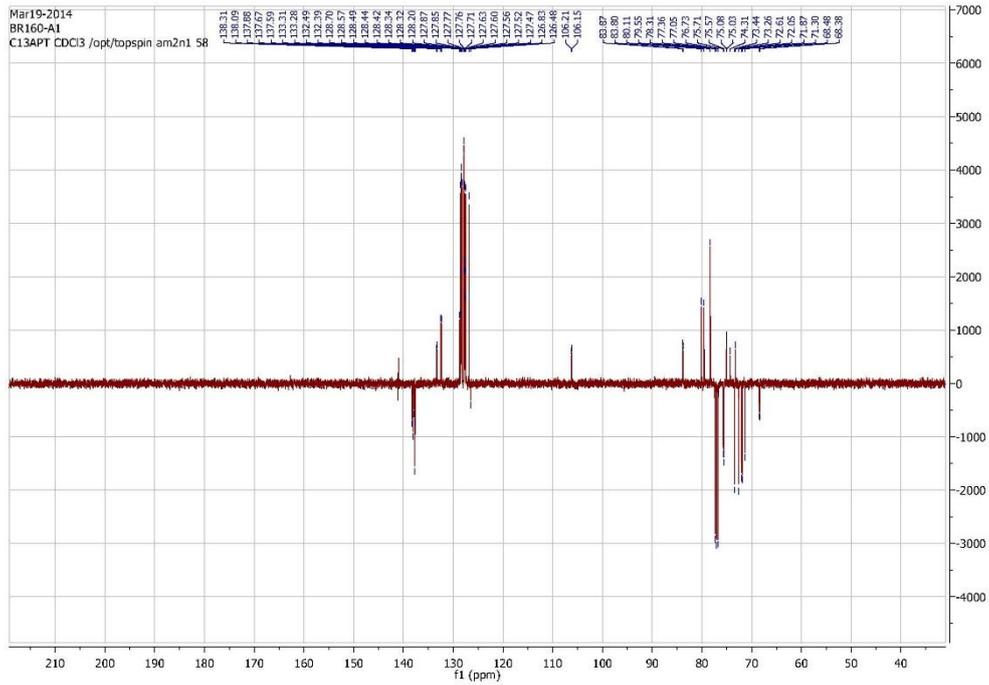
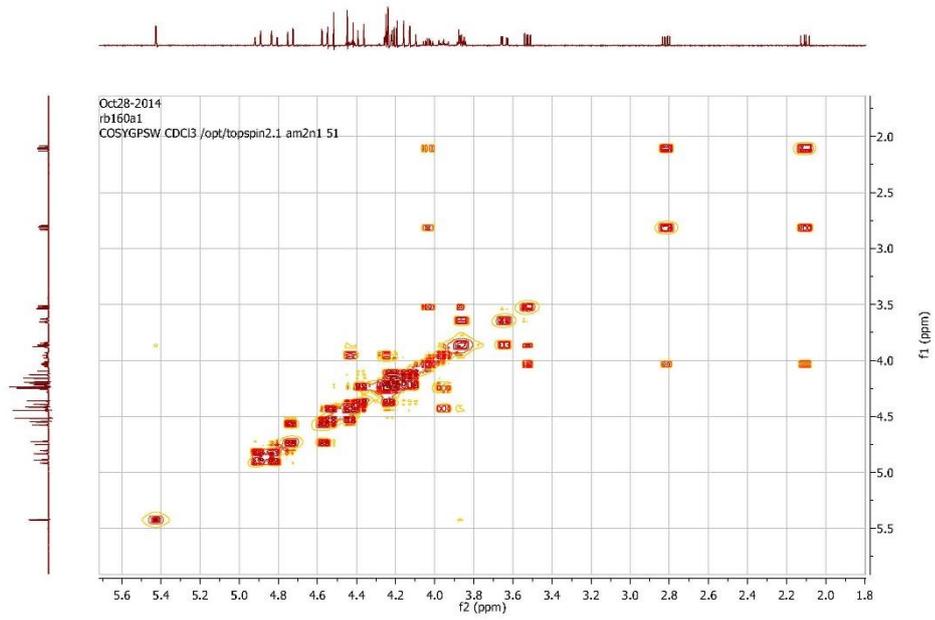
Chemical Formula: C₅₈H₅₉O₁₀P
Exact Mass: 946,38

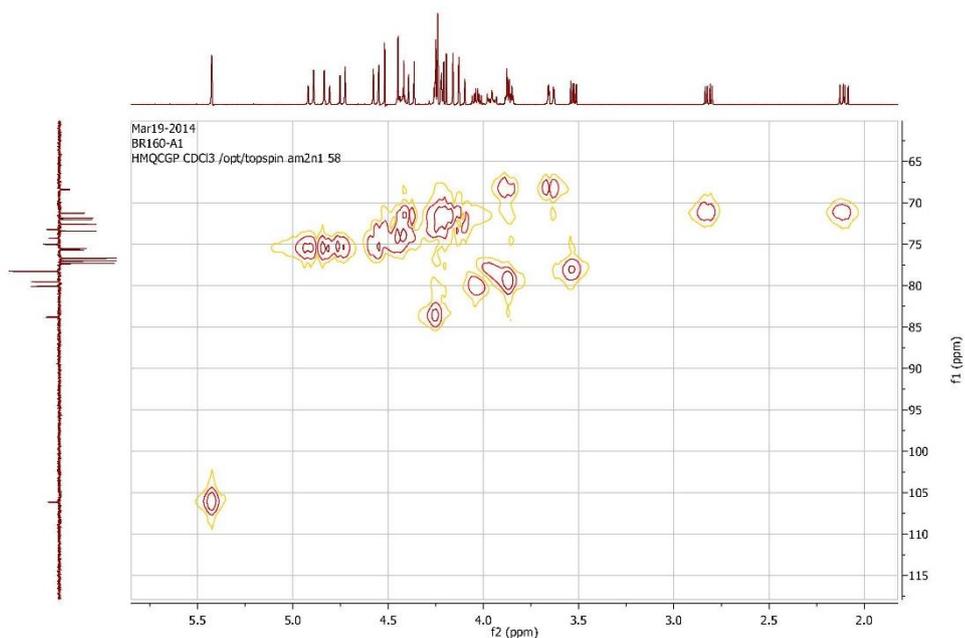


Annexe

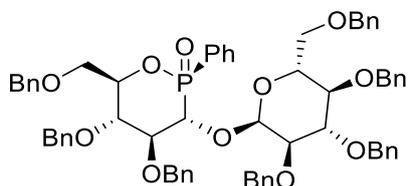


Annexe

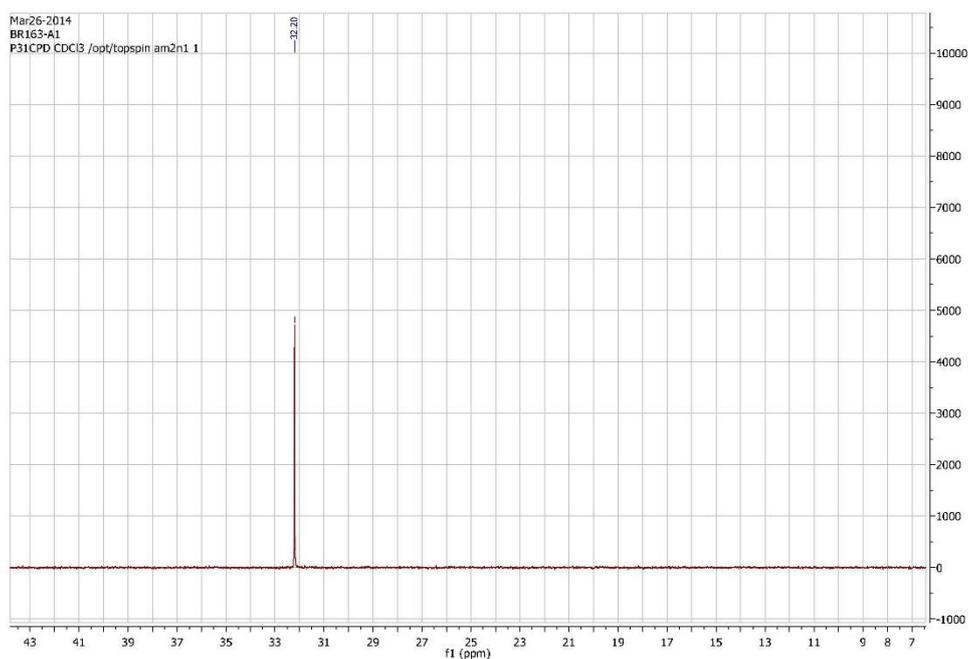




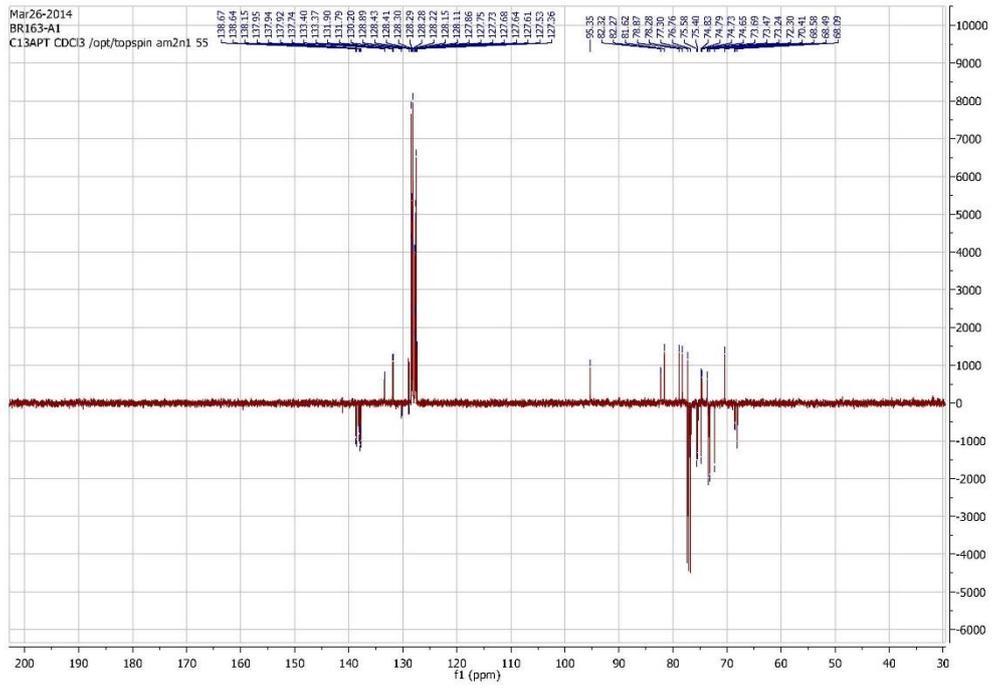
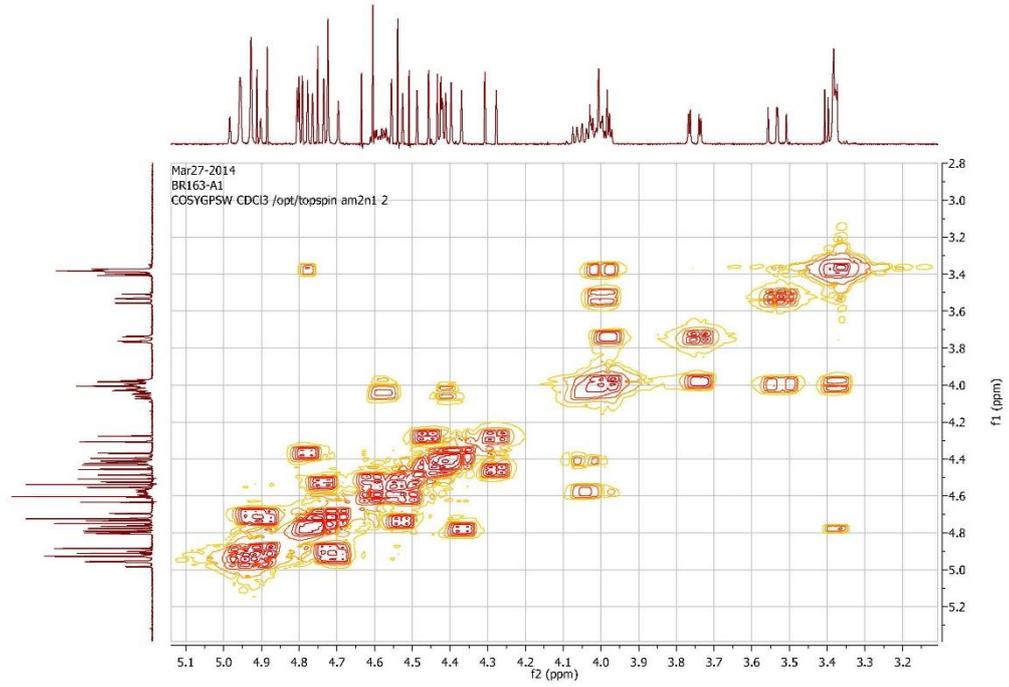
15. (2*Sp*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2 λ^5 -[1,2]-oxaphosphinane 4.16a.

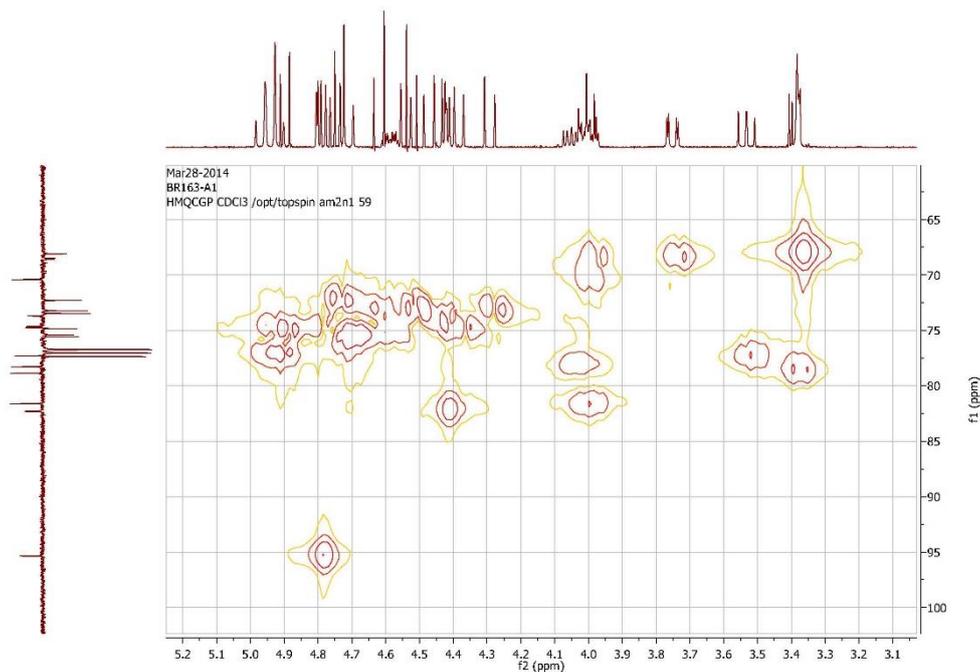


Chemical Formula: $C_{66}H_{67}O_{11}P$
Exact Mass: 1066,44

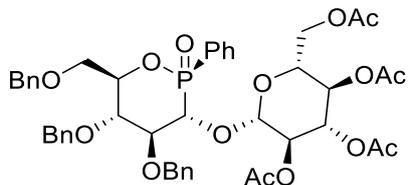


Annexe

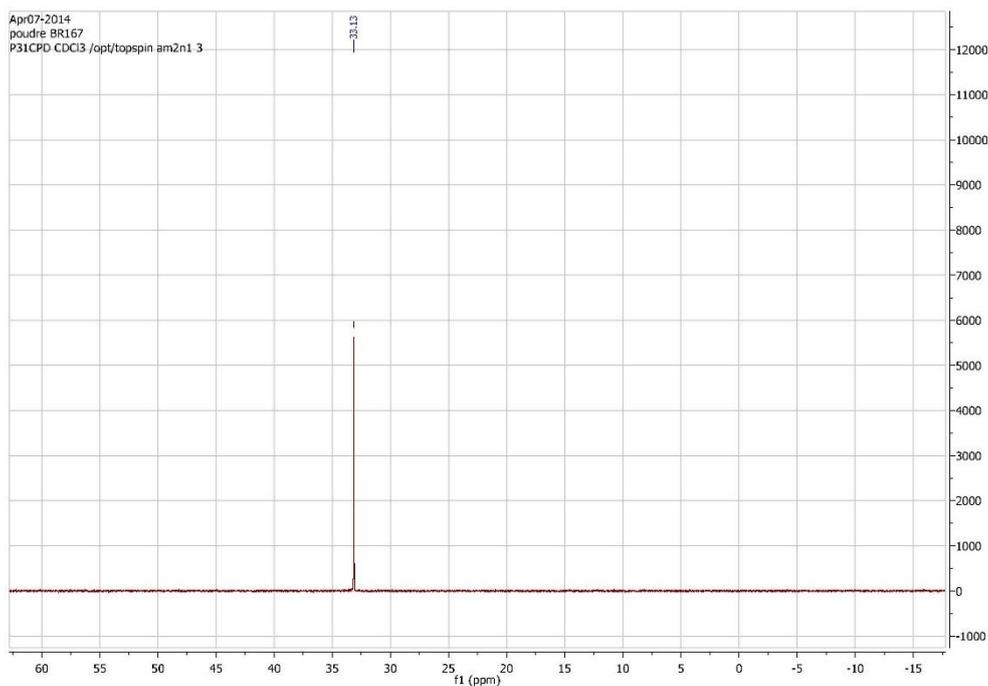




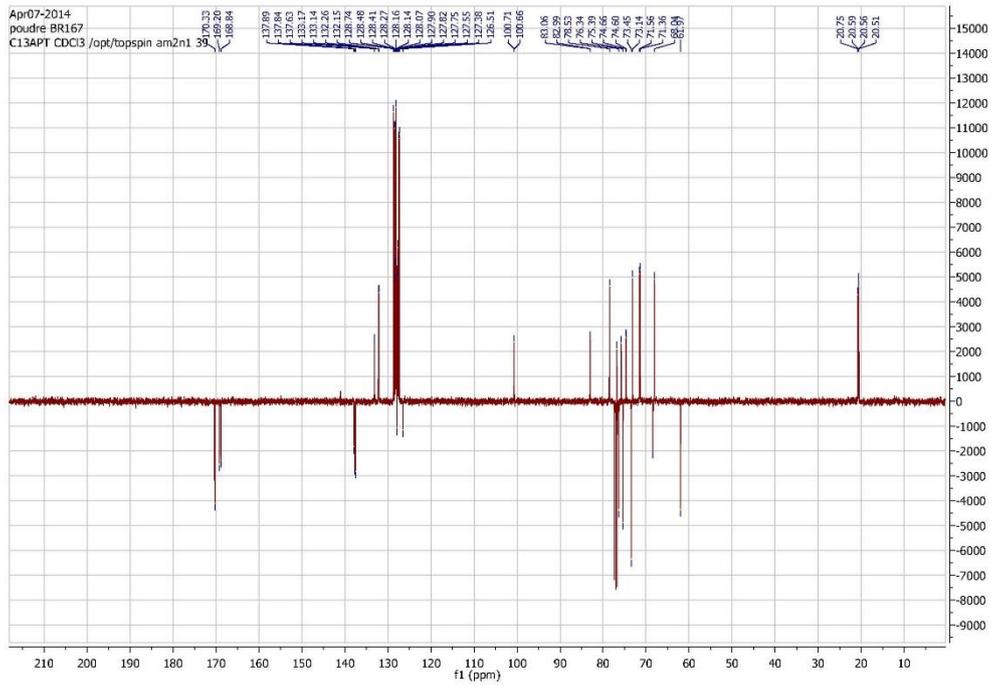
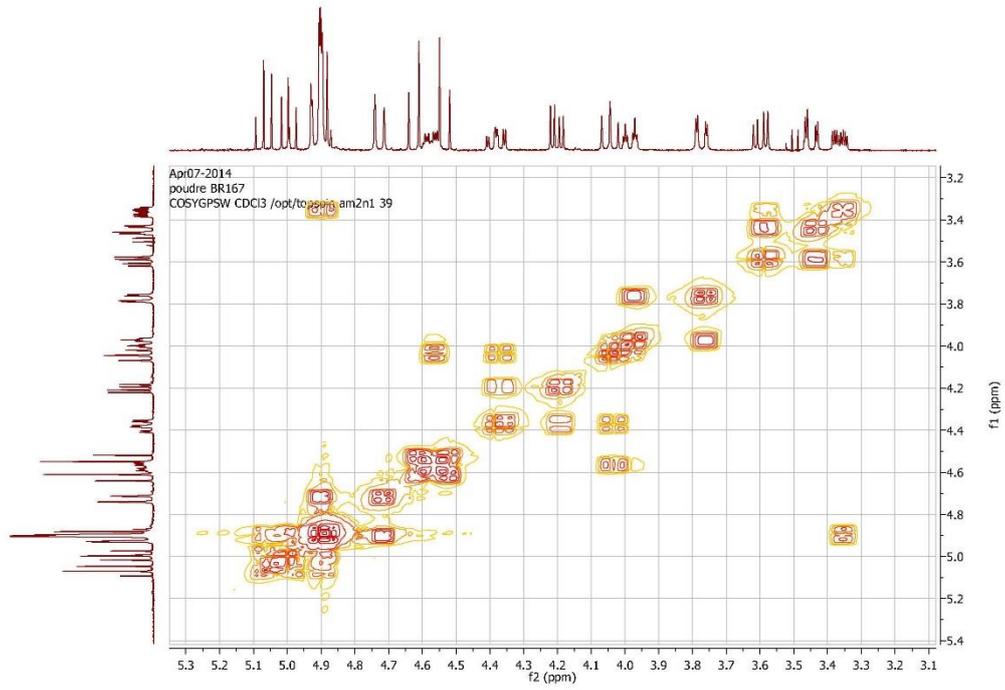
16. (2*Sp*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-3-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2 λ^5 -[1,2]-oxaphosphina 4.18.

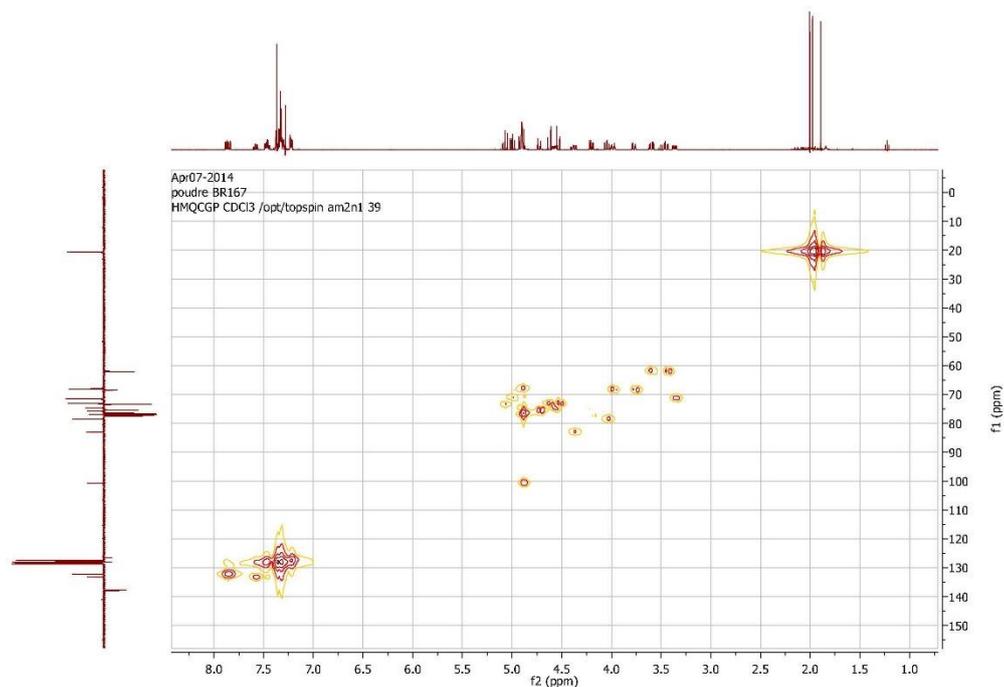


Chemical Formula: C₄₆H₅₁O₁₅P
Exact Mass: 874,30

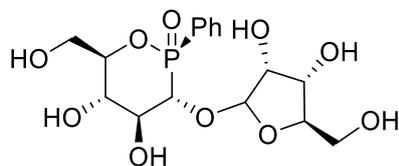


Annexe

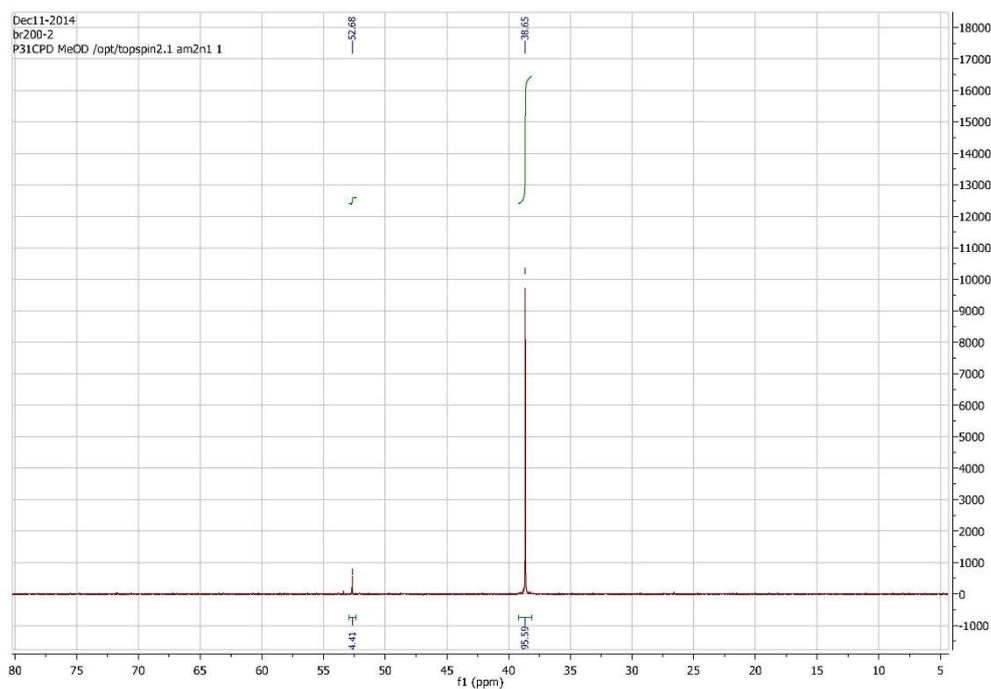




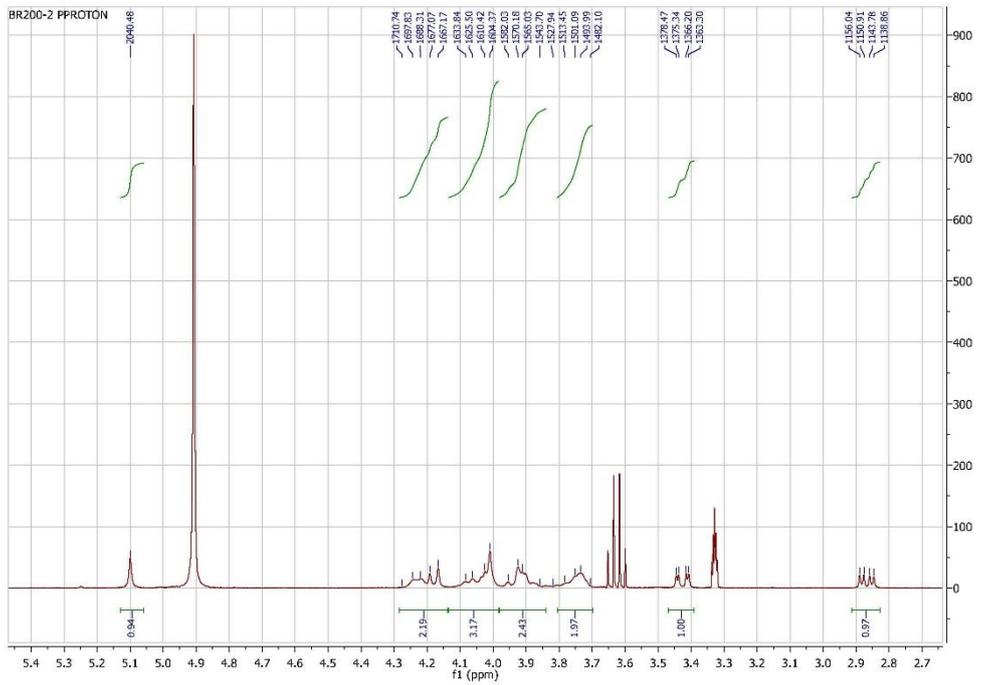
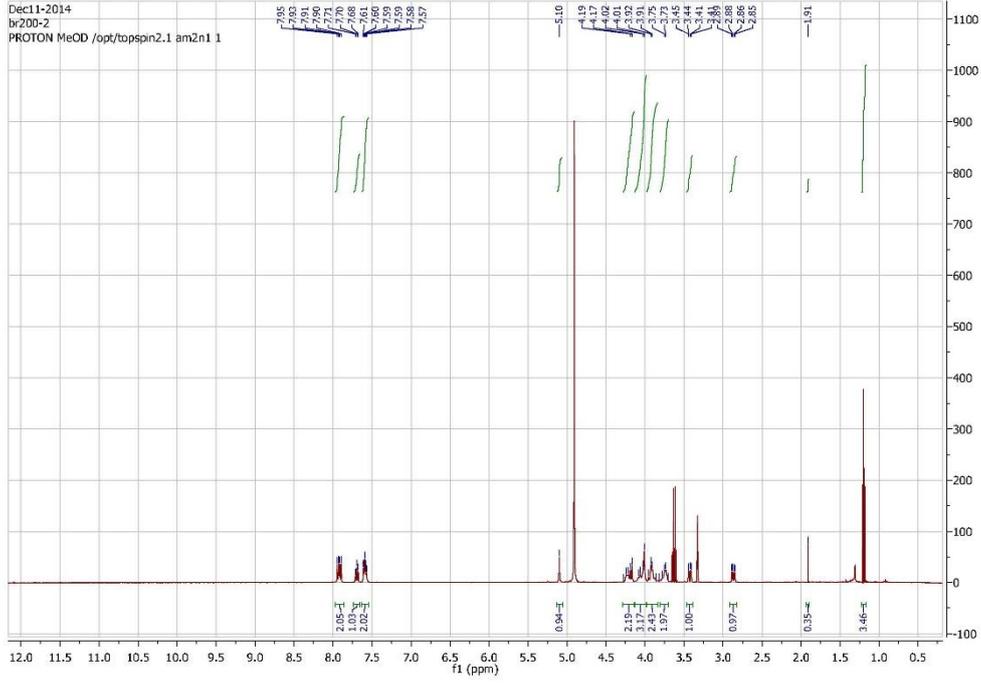
17. (2*Sp*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-dihydroxy-6-hydroxymethyl-3-*O*-D-ribofuranosyl-2-phenyl-2-oxo-2λ5-[1,2]-oxaphosphinane 4.20.

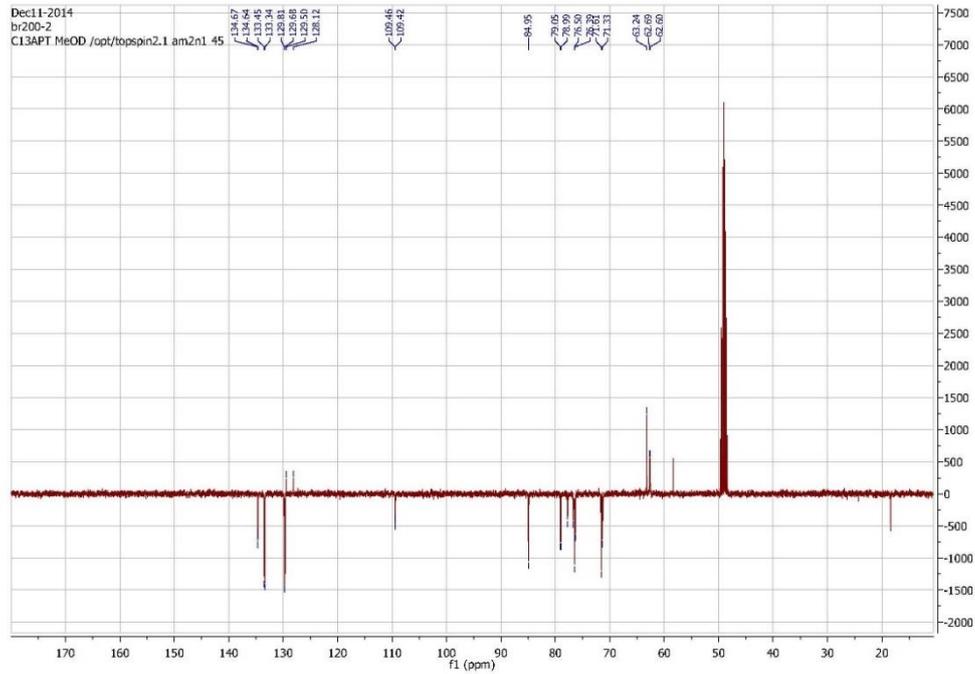


Chemical Formula: $C_{16}H_{23}O_{10}P$
Exact Mass: 406,10

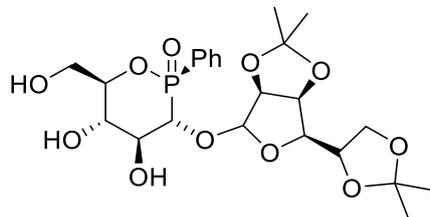


Annexe

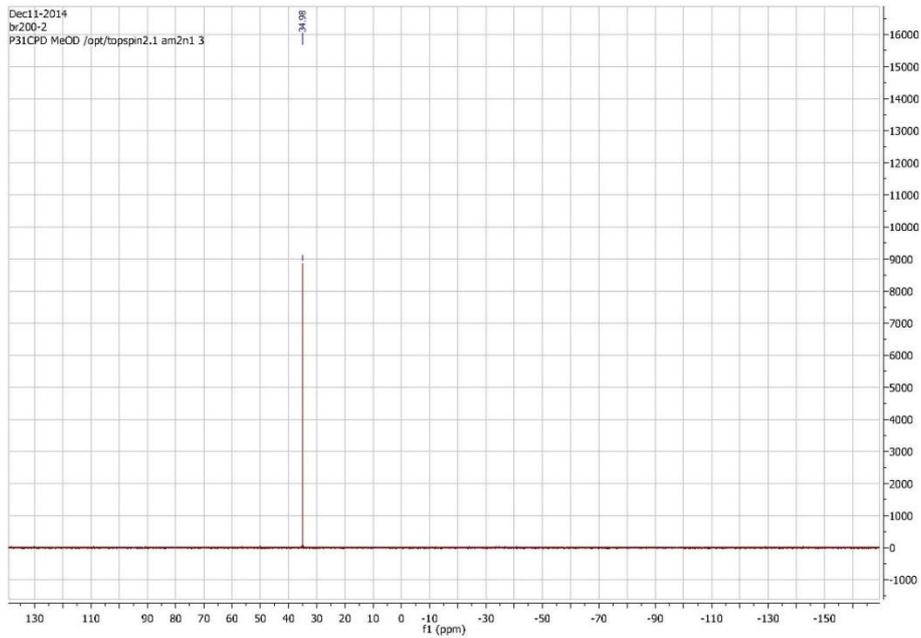


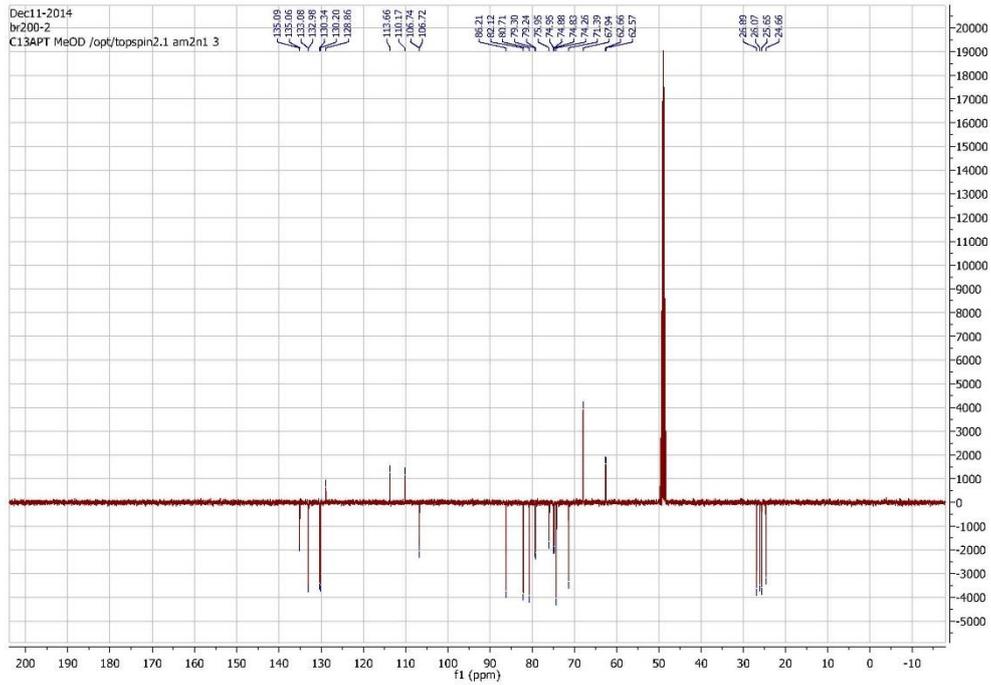


18. (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-dihydroxy-6-hydroxymethyl-3-*O*-(2,3:5,6-Di-*O*-isopropylidène-D-mannofuranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2λ5-[1,2]-oxaphosphinane 4.21.

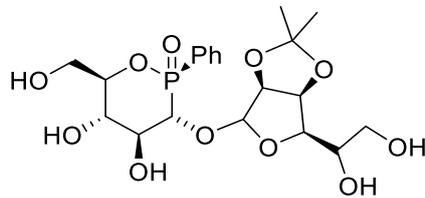


Chemical Formula: $C_{23}H_{33}O_{11}P$
Exact Mass: 516,18

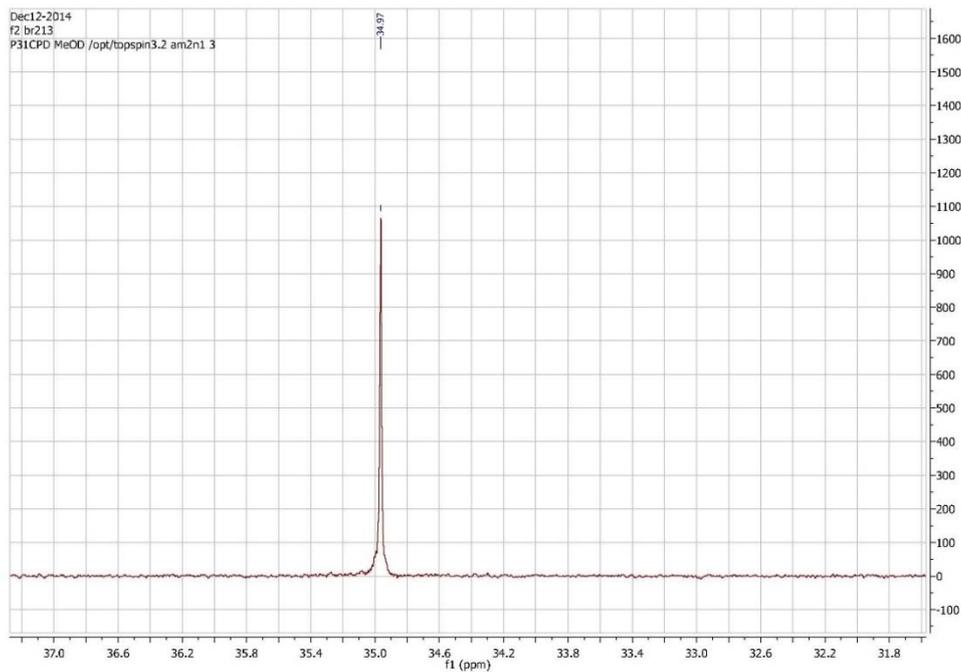




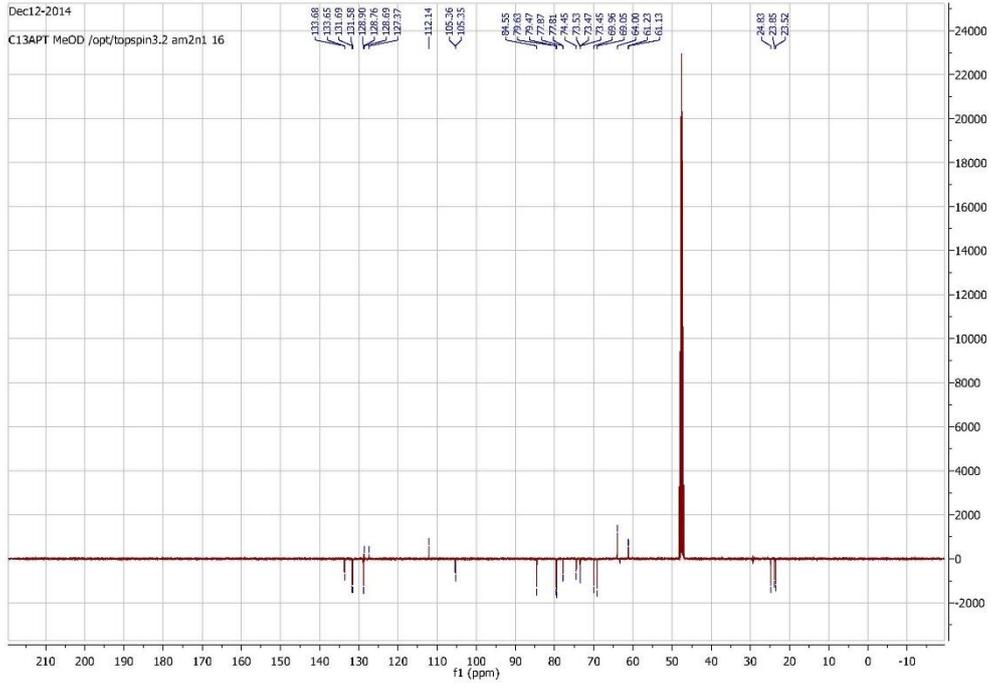
19. (2*Sp*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-dihydroxy-6-hydroxymethyl-3-*O*-(2,3-*O*-isopropylidène-D-mannofuranosyl)-2-phenyl-2-oxo-2λ⁵-[1,2]-oxaphosphinane 4.22.



Chemical Formula: C₂₀H₂₉O₁₁P
Exact Mass: 476,14



Annexe



ملخص

الفوستينات هي عائلة جديدة من مشابهات السكريات حيث تم استبدال ذرة الكربون الأنوميري بذرة الفسفور. تم اصطناعها بتفاعل السكريات الخماسية ذات وظائف هيدروكسيلية محمية مع مختلف هيدروجينات الفوسفينات في وسط قاعدي، وقد أثبتت هذه المركبات فعاليتها العالية المضادة للورم الأرومي الدبقي متعدد الأشكال عند الفئران وكذا الانسان.

في هذا المشروع تم تسطير عدة اهداف، أولها كان إيجاد طريقة مجدية لاصطناع الماكب ذو أعلى فعالية بيولوجية ومن أجل تحقيق ذلك تم اجراء عدة تفاعلات بتغيير القاعدة أو الأيون المرافق، لكن المحفزات التي تم استعمالها لم يكن لها تأثير بينما لوحظ تحسن طفيف في اصطناع المركب من نوع غليكوز المرغوب فيه باستعمال مثيلات السيزيوم.

اما عن هدفنا الموالي فقد ارتأينا إحداث تغييرات بنيوية على الفوستينات بغية تحسين فعاليتها المضادة للسرطان وأيضا للتمكن من اجراء دراسة حول توزعها البيولوجي. تم اصطناع مركبات ثنائية الهيدروكسيل-3,2- و 6,2-او كسافوسفينان و مركبات التيوفوسفينات وفوستينات من السلسلة L.

التغييرات المحدثة على ذرة الكربون المجاورة للفسفور مكنتنا من الحصول على الفوسفينات الهالوجينية وكذا مركبين جديدين هما حمض الفوسفينيك الفورانوزي والفوستين الغير مشبع في الوضعية 3. تم التطرق الى الفعالية الكيميائية لوظيفة ايثر الاينول لهذا الأخير من خلال اصطناع بيتا-كيتوفوسفينات وبيتا-اين أمينوفوسفينات.

في الأخير قمنا بتطوير أشباه السكريات الثنائية بهدف زيادة نسبة تواجد الفوستينات في الوسط الحيوي.

وقد اثبت نتائج التجارب البيولوجية أن الفوستينات الجديدة التي تم اختبارها أدت دورها المضاد للسرطان بتراكيز جد منخفضة، ضد عدة خلايا سرطانية، مبرهنة قدرة هذه العائلة من المركبات للتصدي لبعض أنواع السرطانات.

الكلمات المفتاحية:

السكريات الفوسفينية، أشباه السكريات، أشباه السكريات الثنائية، النزاع الانتقائي لوظيفة البنزين، الورم الأرومي الدبقي متعدد الأشكال، نشاط مضاد للتكاثر.

Résumé

Les Phostines représentent une nouvelle classe de glycomimétiques contenant un atome de phosphore à la place du carbone anomérique. Leur synthèse a été réalisée par la condensation de furanoses protégés et de différents *H*-phosphinates en milieu basique. Ces phostines se sont révélées être très efficaces *in vitro* et *in vivo* contre des cellules cancéreuses de glioblastome de rat et humaines.

Dans ce projet, nous avons eu pour premier but d'obtenir, majoritairement, le diastéréoisomère le plus actif. Différentes réactions ont été réalisées, en changeant la nature de la base ou le contre-ion de cette dernière. Une très légère amélioration a été notée avec le méthylate de césium au profit du dérivé de type glucose.

Dans un deuxième temps, et dans le but d'améliorer l'activité anticancéreuse et de pouvoir étudier la biodistribution des phostines, différentes modifications chimiques ont été réalisées. Des dihydroxy-2,3- et 2,6-oxaphosphinanes, des thiophostines et des phostines de la série *L* ont été synthétisées. Par la suite, des variations, en α de l'atome de phosphore, nous ont permis d'obtenir des phostines halogénées, ainsi que deux nouveaux produits: un acide furanosylphosphinique et l'oxaphosphine-3-ène. La réactivité chimique de la fonction éther d'énol de ce dernier a été examinée, en synthétisant un β -cétophosphinate et des β -énaminophosphinates.

Finalement des pseudo-disaccharides ont été synthétisés afin d'améliorer la biodisponibilité des phostines.

Les phostines testées ont manifesté des propriétés anticancéreuses à une concentration de l'ordre du nanomolaire envers différentes lignées cellulaires, montrant la capacité de cette famille de composés de lutter contre certains types de cancers.

Mots clés : phosphinosucre, glycomimétique, pseudo-disaccharide, débenzylation régiosélective, glioblastome multiforme, activité anti-proliférative.

Abstract

The Phostines represent a new class of glycomimetics, containing a phosphinolactone function instead of the anomeric carbon. Their synthesis was achieved by the reaction of protected furanose with various *H*-phosphinates, in the presence of a base. These compounds have been found to be very effective *in vitro* and *in vivo* against rat and human glioblastoma cells.

In this project, our first goal was to obtain the most active phostine with higher diastereoselectivity. Different reactions were tested, changing the base or its counter ion. A very slight improvement was noted with cesium methoxide, favoring the glucose-like derivative.

In the context of improving the anticancer activity and to study the biodistribution of the phostines, different chemical modifications were carried out. Dihydroxy-2,3- and 2,6-oxaphosphinanes, thiophostines and phostines of the *L* series were synthesized. Therefore, variations in α position of the phosphorus atom have produced halogenated phostines and two new products: furanosylphosphinic acid and the oxaphosphine-3-ene. The chemical reactivity of the enol ether of this latter has been examined by synthesizing β -ketophosphinate and β -enaminophosphinates.

Finally, pseudo-disaccharides were synthesized to improve the bioavailability of phostines.

The tested phostines have exhibited anticancer properties at nanomolar concentration against different cell lines, showing the ability of this family of compounds to fight some types of cancers.

Keywords : phosphinosugar, glycomimetic, pseudo-disaccharide, regioselective debenylation, multiform glioblastoma, antiproliferative effect.