Office de la Propriété Intellectuelle du Canada
Un organisme d'Industrie Canada

Canadian Intellectual Property Office
An agency of Industry Canada

CA 2650942 C 2015/01/20

(11)(21) 2 650 942

(12) BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT

(13) C

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2007/04/23
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2007/11/15
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2015/01/20
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2008/10/27
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2007/000683
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2007/128899
(30) Priorité/Priority: 2006/04/27 (FR06/03823)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07H 7/00* (2006.01), *C07D 307/20* (2006.01), *C07D 307/32* (2006.01), *C07D 309/10* (2006.01), *C07D 309/30* (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
CASTELOT-DELIENCOURT-GODEFROY, GERALDINE, FR;
QUIRION, JEAN-CHARLES, FR;
JUBAULT, PHILIPPE, FR;
ZOUTE, LUDIVINE, FR

(73) Propriétaire/Owner:
TFCHEM, FR

(74) Agent: NORTON ROSE FULBRIGHT CANADA LLP/S.E.N.C.R.L., S.R.L.

(54) Titre : MIMES STABLES DE SUCRES DE TYPE C-GLYCOSIDES ET C- GLYCOCONJUGUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEURS APPLICATIONS NOTAMMENT DANS LE DOMAINE DE LA COSMETIQUE ET DU MEDICAMENT

(54) Title: STABLE C-GLYCOSIDE SUGAR AND C-GLYCOCONJUGATE MIMETICS, METHOD FOR PREPARING SAME AND USES THEREOF IN PARTICULAR IN COSMETICS AND DRUGS

(57) Abrégé/Abstract:
L'invention concerne un composé C-glycoside de formule I : où n est égal à 1 ou 2, Y représente H ou un halogène, X est une chaîne alkyle possédant au moins une fonction aminé, amide, acide, ester, carbonyle, alcool, aryle ou un groupe carbonyle, ester amide, aminé, alcool, R identiques ou différents, représentent un groupement OH ou OR' où R' est un groupement alkyle, benzyle, benzoyle, acétyle, pivaloyle, trialkylsilyle, tertiobutyldiphénylsilyle ou un ou plusieurs sucres, R1 représente OR', NR''R''', N3, ou un phtalimide avec R''et R''', identiques ou différents, représentent H ou un groupe alkyle, aryle, benzyle, benzoyle, acétyle, alkyloxycarbonyle, allyloxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, R2 représente H ou un halogène ou un groupement OH, OR, NR''R'''ou N3, ainsi que ses dérivés à l'état de base, de sel d'addition à un acide minéral ou organique, d'hydrate ou de solvat physiologiquement ou pharmaceutiquement acceptable. Elle s'applique à la préparation de composés C-glycosides ou C-glycoconjugués possédant des applications notamment en cosmétologie, imagerie médicale, immunologie, pour le traitement du cancer, du diabète, de l'hypertension.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

VERSION CORRIGÉE

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

PCT

(43) Date de la publication internationale
15 novembre 2007 (15.11.2007)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/128899 A3

(51) Classification internationale des brevets :
C07H 7/00 (2006.01) *C07D 309/10* (2006.01)
C07D 307/20 (2006.01) *C07D 309/30* (2006.01)
C07D 307/32 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/000683

(22) Date de dépôt international : 23 avril 2007 (23.04.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
06/03823 27 avril 2006 (27.04.2006) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **TFCHEM** [FR/FR]; 18 Place de la Haute Vieille Tour, F-76000 Rouen (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **CASTELOT-DELIENCOURT-GODEFROY, Géraldine** [FR/FR]; 18 Place de la Haute Vieille Tour, F-76000 Rouen (FR). **QUIRION, Jean-Charles** [FR/FR]; 194 rue de Monfort, F-27310 Bourg-Achard (FR). **JUBAULT, Philippe** [FR/FR]; 89, allée de la Mare Sangsue, F-76160 Preaux (FR). **ZOUTE, Ludivine** [FR/FR]; 6, rue des Millepertuis, F-59390 Sailly lez Lannoy (FR).

(74) Mandataire : **WARCOIN, Jacques**; Cabinet Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75017-Paris (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 13 mars 2008

[Suite sur la page suivante]

(54) **Title:** STABLE C-GLYCOSIDE SUGAR AND C-GLYCOCONJUGATE MIMETICS, METHOD FOR PREPARING SAME AND USES THEREOF IN PARTICULAR IN COSMETICS AND DRUGS

(54) **Titre :** MIMES STABLES DE SUCRES DE TYPE C-GLYCOSIDES ET C- GLYCOCONJUGUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEURS APPLICATIONS NOTAMMENT DANS LE DOMAINE DE LA COSMETIQUE ET DU MEDICAMENT

(57) **Abstract:** The invention concerns a C-glycoside compound of formula (I); wherein: n is equal to 1 or 2; Y represents H or halogen; X is an alkyl chain bearing at least one amino, amide, acid, ester, carbonyl, alcohol, aryl function or a carbonyl, ester amide, amino, alcohol group; the R's, identical or different, represent a OH or OR' group where R' is an alkyl, benzyl, benzoyl, acetyl, pivaloyl, trialkylsilyl, tertiobutyldiphenylsilyl group or one or more sugars; R1 represents OR', NR"R'", N3, or a phthalamide with R" and R'", identical or different, represent H or an alkyl, aryl, benzyl, benzoyl, acetyl, alkoxycarbonyl, allyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl group; R2 represents H or halogen or a OH, OR, NR"R"'or N3 group, as well as derivatives thereof in physiologically or pharmaceutically acceptable base, mineral or organic acid-addition salt, hydrate or solvate form. The invention is useful for preparing C-glycoside compounds or C-glycoconjugates applicable in particular in cosmetology, medical imagery, immunology for treating cancer, diabetes, hypertension.

(57) **Abrégé :** L'invention concerne un composé C-glycoside de formule I : où n est égal à 1 ou 2, Y représente H ou un halogène, X est une chaîne alkyle possédant au moins une fonction aminé, amide, acide, ester, carbonyle, alcool, aryle ou un groupe carbonyle, ester amide, aminé, alcool, R identiques ou différents, représentent un groupement OH ou OR' où R' est un groupement alkyle, benzyle, benzoyle, acétyle, pivaloyle, trialkylsilyle, tertiobutyldiphénylsilyle ou un ou plusieurs sucres, R1 représente OR', NR"R'", N3, ou un phtalimide avec R"et R'", identiques ou différents, représentent H ou un groupe alkyle, aryle, benzyle, benzoyle, acétyle, alkyloxycarbonyle, allyloxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, R2 représente H ou un halogène ou un groupement OH, OR, NR"R'"ou N3, ainsi que ses dérivés à l'état de base, de sel d'addition à un acide minéral ou organique, d'hydrate ou de solvat physiologiquement ou pharmaceutiquement acceptable. Elle s'applique à la préparation de composés C-glycosides ou C-glycoconjugués possédant des applications notamment en cosmétologie, imagerie médicale, immunologie, pour le traitement du cancer, du diabète, de l'hypertension.

WO 2007/128899 A3

WO 2007/128899 A3

(48) Date de publication de la présente version corrigée:
27 novembre 2008

(15) Renseignements relatifs à la correction:
voir la Notice du 27 novembre 2008

MIMES STABLES DE SUCRES DE TYPE C-GLYCOSIDES ET C-GLYCOCONJUGUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEURS APPLICATIONS NOTAMMENT DANS LE DOMAINE DE LA COSMETIQUE ET DU MEDICAMENT.

La présente invention concerne une nouvelle famille de mimes de sucres de type C-glycosides et C-glycoconjugués utilisables dans de nombreux domaines tels que la cosmétologie, l'imagerie médicale, ou même dans des applications pharmaceutiques par exemple en tant qu'agent antifongique, antiparasitaire, anti-thrombotique, antibiotiques, antiviral, anti-infectieux, anti-inflammatoire, antipsychotique, antidépresseur ou même antinéoplasique.

D'une manière générale, on sait que les sucres constituent une classe fondamentale de biomolécules, impliqués dans des fonctions très variées : Ils ne constituent pas seulement des formes de réserve de l'énergie, mais ils participent aux communications cellulaires, au fonctionnement du système immunitaire, aident l'organisme à lutter contre des microorganismes pathogènes, et interviennent dans les processus de cancérisation. C'est donc cette habilité à communiquer avec d'autres cellules, des protéines, des hormones, des virus, des toxines ou des bactéries qui font des sucres un véritable arsenal pour le développement de nouveaux traitements notamment dans le domaine des cancers, des virus, de l'inflammation et de nombreux autres encore.

Ils sont présents dans des médicaments connus tels que des médicaments du système cardiovasculaire avec les glucosides cardiotoniques, des anticoagulants avec l'héparine, des antibiotiques de type aminoglycosides ou glycopeptides, des antinéoplasiques de type antibiotiques cytotoxiques et d'autres encore. De plus, l'ajout de sucres solubles dans l'eau sur des principes actifs médicamenteux permet d'en améliorer la solubilité dans des milieux biologiques et d'en modifier les propriétés pharmacocinétiques (circulation, élimination et concentration dans les

milieux biologiques). La glycosylation peut également retarder des processus de dégradation (c'est le cas notamment avec des peptides tels que les peptides opioides: les enképhalines), influencer le transport au travers de nombreuses barrières telles que la barrière hématoencéphalique, et bloquer ainsi l'entrée dans le cerveau ou au contraire en faciliter le transport en ciblant des systèmes de transport actif du glucose. De plus la glycosylation peut également renforcer des interactions avec des récepteurs ou des lectines présentes à la surface des cellules et ainsi induire une vectorisation et une sélectivité plus importante sous la forme de glycoconjugués.

Il n'en demeure pas moins que, malgré le potentiel thérapeutique des glycosides et de leurs dérivés, leur exploitation commerciale pour le développement de nouveaux médicaments est bien souvent occultée par des inconvénients majeurs :

- coûts importants et difficultés de synthèse, de purification et d'analyse,
- forte instabilité face à des processus d'hydrolyse chimique et enzymatique et donc dégradation rapide dans l'organisme notamment par les glycosidases présentes en grand nombre dans ce milieu.

La connaissance du potentiel thérapeutique des sucres et de leurs limitations, a renforcé la recherche de mimétiques de ces structures, comme nouvelle voie d'accès à des agents thérapeutiques plus efficaces. Et si certains d'entre eux ont trouvé des applications, c'est toujours de manière ponctuelle. Il existe ainsi une importante variété de structures hybrides de sucres qui ont été développées : parmi elles, les C-glycosides constituent une avancée majeure dans la résolution des problèmes de stabilité des sucres et de leurs dérivés.

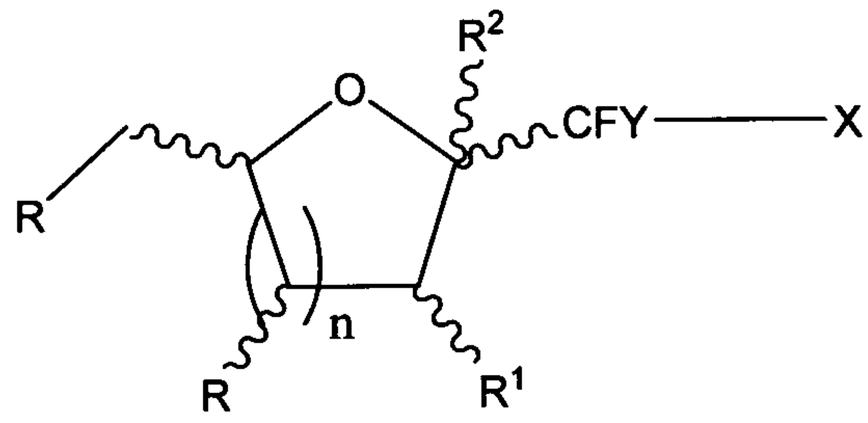
Dans ce domaine, deux familles ont émergé les CH_2 et les CF_2-Glycosides, dans lesquels l'oxygène anomérique est remplacé par un groupement CH_2 ou CF_2 afin de lever les problèmes de stabilité des sucres. Cependant si le CH_2 présente un fort intérêt en terme de stabilité, le remplacement de l'oxygène anomérique par ce groupement induit des changements importants en terme d'électronégativité, de polarité et donc de comportement du nouveau sucre dans des phénomènes biologiques. Le remplacement de l'oxygène anomérique par un CF_2 induit quant à lui une bonne stabilité, mais surtout une excellente substitution en terme

d'électronégativité. Cependant la présence du CF_2, de part l'effet inductif attracteur des 2 atomes de fluor peut sensibiliser des fonctions voisines, tels que des carbonyles qui peuvent ainsi subir des attaques par des fonctions nucléophiles telles que des amines.

L'invention a plus particulièrement pour but de supprimer ces inconvénients grâce à une nouvelle famille de mimes de sucres : C-glycosides et C-glycoconjugués dans laquelle l'oxygène de la fonction anomérique est remplacé par un groupement comprenant un atome de carbone portant un atome de fluor, stable face à des dégradations enzymatiques et d'hydrolyse acido-basique, et présentant une sensibilité réduite face à des attaques nucléophiles.

Elle propose plus particulièrement un composé C-glycoside stabilisé qui, utilisé comme analogue ou adduit/véhicule de composés biologiquement actifs, peut en améliorer l'activité.

Selon l'invention, ce composé C-glycoside présente la formule I suivante :



où n est un nombre entier égal à 1 ou 2,

Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de brome ou de chlore,

X est un atome d'hydrogène ou une chaîne alkyle linéaire ou ramifié possédant au moins une fonction amine, amide, acide, ester, carbonyle, alcool, aryle ou un groupe carbonyle, ester, amide, amine, alcool libre ou protégé,

R identiques ou différents,

représentent un groupement OH ou OR'

où R' est un groupement alkyle linéaire ou ramifié, benzyle, benzoyle, acétyle, pivaloyle, trialkylsilyle, tertiobutyldiphénylsilyle ou un ou plusieurs sucres,

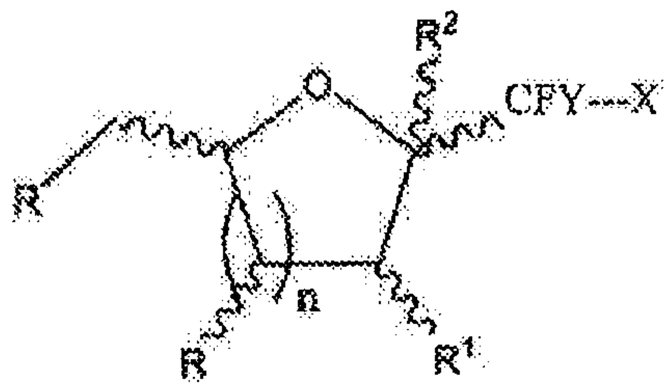
R^1 représente O', NR''R''', N_3, ou un phtalimide

R'et R''', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, aryle, benzyle, benzoyle, acétyle, alkyloxycarbonyle, allyloxycarbonyle, benzyloxycarbonyle,

R^2 représente un atome d'hydrogène ou un halogène, de préférence un halogène choisi parmi F, Cl, Br, I, ou un groupement OH, OR, NR''R''' ou N_3,

ainsi que ses dérivés a l'état de base, de sel d'addition à un acide minéral ou organique, d'hydrate ou de solvat physiologiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

Particulièrement, l'invention comporte le composé C-glycoside de formule I:



où n est un nombre entier égal à 1 ou 2,

Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ou un brome,

X est un atome d'hydrogène ; ou une chaine alkyle linéaire ou ramifié possédant au moins une fonction amine, amide, acide, ester, carbonyle, alcool ou aryle; ou un groupe carbonyle, ester, amide, amine ou alcool,

R identiques ou différents, représentent un groupement OH ou OR'

où R' est un groupement alkyle linéaire ou ramifié, benzyle, benzoyle,

acétyle, pivaloyle, trialkylsilyle, tertiobutyldiphénylsilyle ou un ou plusieurs sucres,

R^1 représente OR', NR''R''', N_3, ou un phtalimide

R'' et R''', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, aryle, benzyle, benzoyle, acétyle, alkyloxycarbonyle, allyloxycarbonyle, benzyloxycarbonyle,

R^2 représente un atome d'hydrogène ou un halogène ou un groupement OH, OR', NR''R''' ou N_3,

ainsi que ses dérivés a l'état de base, de sel d'addition a un acide minéral ou organique, d'hydrate ou de solvate physiologiquement ou pharmaceutiquement acceptable,

à l'exclusion des composes suivants :

- 3,4,6-tri-O-benzoyl-1-déoxy-1-fluoro-13-D-fructofuranoside de méthyle,

- ester ethylique de l'acide 2-deoxy-2-fluoro-4,5,7-tris-0-(phenylmethyl)-D-arabino-3-heptulofuranosonique, - acide -déoxy-2-fluoro-4,5,7-tris-0-(phenylmethyl)-D-arabino-3-heptulofuranosonique,

- 1 -déoxy- 1 -fluoro-3,4,6-tris-0-(phenylmôthyl)-D-fructofuranose,

- diacétate de 1-deoxy- 1 -fluoro-3,4-bis-0-(phénylmethyl)-D-fructofuranose, et

- 1 -déoxy-1 -fluoro-3,4-bis-0-(phénylméthyl)-D-fructofuranose.

Les groupes alkyles linéaires ou ramifies pourront être des groupes possédant de 1 à 15 atomes de carbones.

Cette nouvelle famille de C-glycosides et de C-glycoconjugués monofluorée permet avantageusement d'obtenir soit :

1. **Une stabilisation de glycoconjugués :** les préparations d'analogues modifiés par cette technologie de glycosides et glycoconjugués, pourront ainsi présenter une meilleure stabilité, biodisponibilité et donc efficacité que les composés parents.

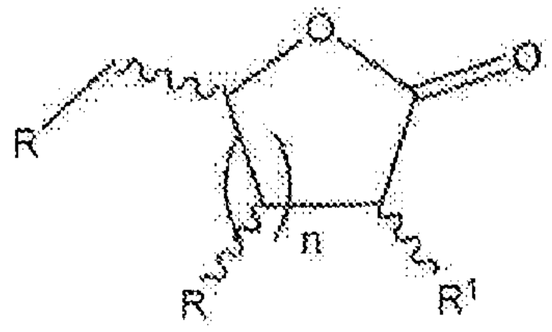
De plus, elles pourront plus aisément être administré par voie orale. Ceci améliorera leur utilisation en tant que médicament.

2. **Une néo-glycosylation** : la préparation de versions glycosylés de principes actifs médicamenteux. L'ajout de sucres solubles clans l'eau sur des principes actifs médicamenteux permet d'en améliorer la solubilité dans des milieux biologiques et d'en modifier les propriétés pharmacocinétiques (circulation, élimination et concentration dans les milieux biologiques). La glycosylation peut également retarder des processus de dégradation (c'est le cas notamment avec des peptides tels que les peptides opioïdes: les enképhalines), influencer le transport au travers de nombreuses barrières telles que la barrière hématoencéphalique, et bloquer ainsi l'entrée dans le cerveau ou au contraire en faciliter le transport en ciblant des

systèmes de transport actif du glucose. La glycosylation est importante également pour des barrières tels que la barrière placentaire et peut ainsi empêcher l'intoxication du fœtus. De plus la glycosylation peut également renforcer des interactions avec des récepteurs ou des lectines présentes à la surface des cellules et ainsi induire une vectorisation et une sélectivité plus importante sous la forme de glycoconjugués. De plus, ces composés bénéficieront d'une plus grande stabilité et de l'effet de l'introduction de l'atome de fluor.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule I.

Selon une première variante, lesdits composés de formule I dans lesquels Y représente un atome d'hydrogène pourront être obtenus par un procédé comportant une réaction d'un dibromofluoroacétate d'alkyle en présence de diéthylzinc et de triphénylphosphine sur les lactones de formule II :



avec n, R, R^1 tels que définis précédemment.

Des composés de formule I dans lesquels X et Y sont des atomes d'hydrogène et R^2 représente un hydroxyle (OH) peuvent être obtenus comme produits secondaires de la réaction d'un composé de formule I dans lequel R^2 = OH, Y = H et X = CO_2H en présence d'un agent de couplage peptidique tel que le 3-éthyl-1-(N,N-diméthylaminopropylcarbodiimide (EDCI) ou la dicyclohexyl carbodiimide (DCC) en présence d'une amine tertiaire telle que la N-méthylmorpholine (NMM) ou la diisopropylethylamine (DIEA).

Selon une deuxième variante, lesdits composés de formule I dans lesquels Y représente un atome d'hydrogène pourront être obtenus par un procédé comportant

une réaction d'addition de Reformatsky d'un bromofluoroacétate d'alkyle en présence de zinc sur les lactones de formule II.

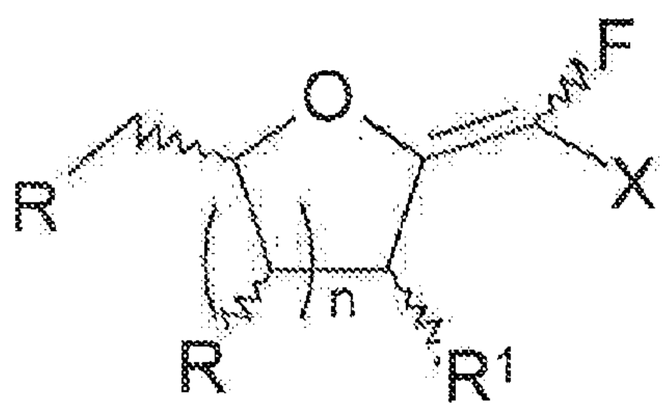
Avantageusement, le choix de l'une ou l'autre de ces deux variantes permet de privilégier l'une ou l'autre des configurations du centre asymétrique portant l'atome de fluor.

Selon une troisième variante, lesdits composés de formule I dans lesquels Y représente un atome d'halogène tel que chlore et brome pourront être obtenus par un procédé comportant une réaction du dihalogénofluoroacétate d'alkyle en présence de diéthylzinc sur les lactones de formule II.

Lesdites lactones pourront être obtenues par des étapes classiques de protection par benzylation du sucre, suivi de l'hydrolyse acide de la position anomérique, puis de son oxydation.

Les composés de structure générale I avec R^2=OH pourront être halogénés pour obtenir des composés de structure générale I avec R^2= Cl ou Br puis réduits pour obtenir des composés de structure générale I avec R^2=H.

Les composés de formule III, également obtenus avec le procédé de préparation utilisant le diéthylzinc, le dibromofluoroacétate et la triphénylphosphine pourront constituer des composés actifs.



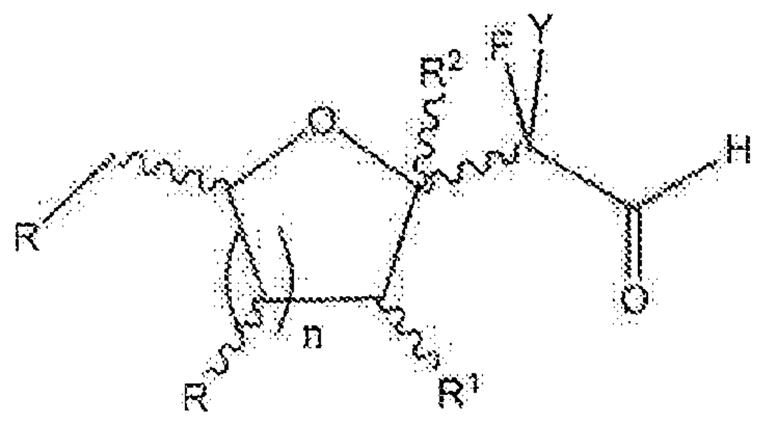
avec n, R, R^1, X tels que définis précédemment.

Plus spécifiquement, des composés de formule III dans lesquels X = Br pourront être obtenus par réaction de lactone de formule II en présence de tribromofluorométhane ($CFBr_3$), de triphénylphosphine et de diéthylzinc.

Des composés de formule III dans lesquels X=H pourront être obtenus par réaction d'un composé de formule I dans lequel X = CO_2H, R^2 = OH et Y = H est mis à réagir en présence d'un agent de couplage peptidique tel que le 3-éthyl-1(N,N-diméthylaminopropylcarbodiimide (EDCI) ou la dicyclohexyl carbodiimide (DCC) en présence d'une amine tertiaire telle que la N-méthylmorpholine (NMM) ou la diisopropylethylamine (DIEA).

Dans les composés de formule générale III, la double liaison pourra être réduite pour donner des composés de formule générale I avec R^2=H et Y=H, mais également :

- des composés de formule IV



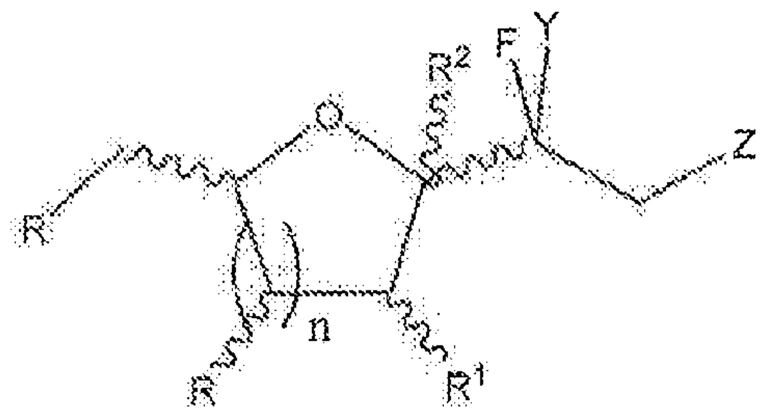
où n est un nombre entier égal 2,

Y représente un atome d'hydrogène,

R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement OH, OR',

et obtenu à partir de l'ester (X=CO_2Et dans la formule I), soit par réduction avec l'Hydrure de diisobutylaluminium (DIBALH), soit par réduction en alcool (formule V) suivi par une oxydation

- des composés de formule V



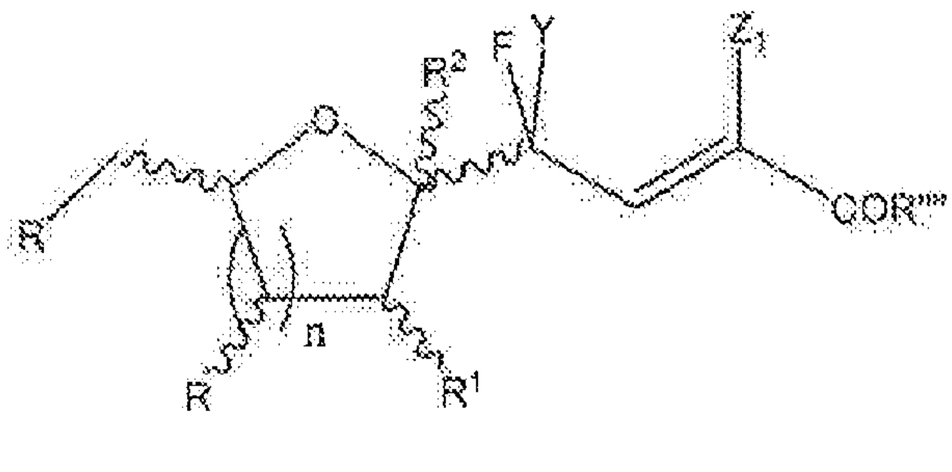
où n est un nombre entier égal 2,

Y représente un atome d'hydrogène,

R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement OH, OR'

Z représente un OH, OR^3 avec R^3= alkyl, benzyl, mesyl, tosyl, triflate ou un halogène tel que Cl, Br, I.

- des composés de formule VI



où n est un nombre entier égal 2,

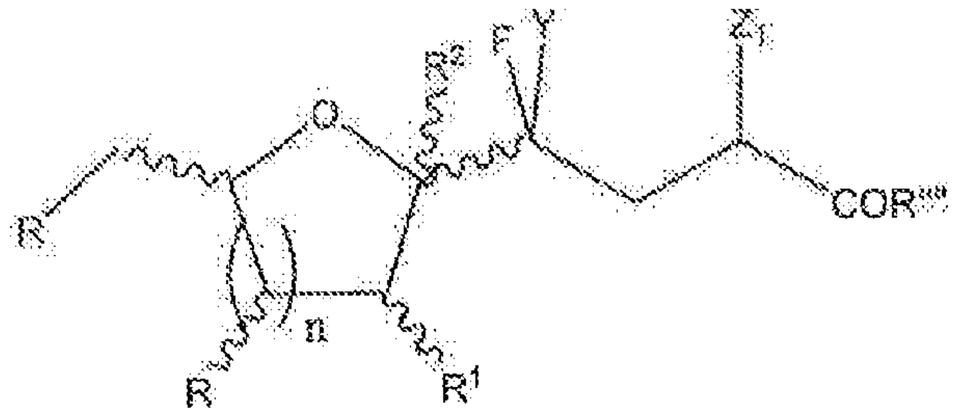
Y représente un atome d'hydrogène,

R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement OH, OR'

Z_1 représente un H ou NR''R''' avec R''et R''', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, aryle, benzyle, benzoyle, acétyle, alkyloxycarbonyle, allyloxycarbonyle, benzyloxycarbonyle,

R'''' représentent OR'' ou NR''R''' ou un acide aminé obtenu par réaction de type Wittig-Wadsworth-Horner-Emmonth d'un phosphonate sur l'aldéhyde de formule IV

- des composés de formule VII



où n est un nombre entier égal 2,

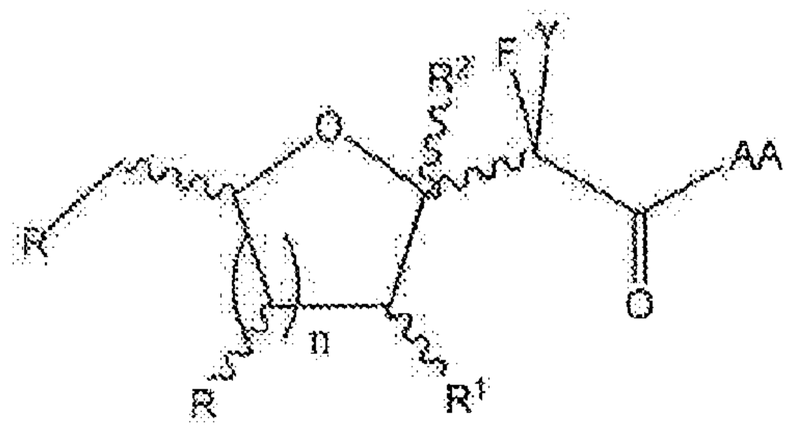
Y représente un atome d'hydrogène,

R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement OH, OR'

Z_1 représente un H ou NR''R''' avec R''et R''', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, aryle, benzyle, benzoyle, acétyle, alkyloxycarbonyle, allyloxycarbonyle, benzyloxycarbonyle,

R'''' représentent OR'' ou NR''R''' ou un acide aminé obtenu par réduction de la double liaison de la formule VI

- des composés de formule VIII



où n est un nombre entier égal 2,

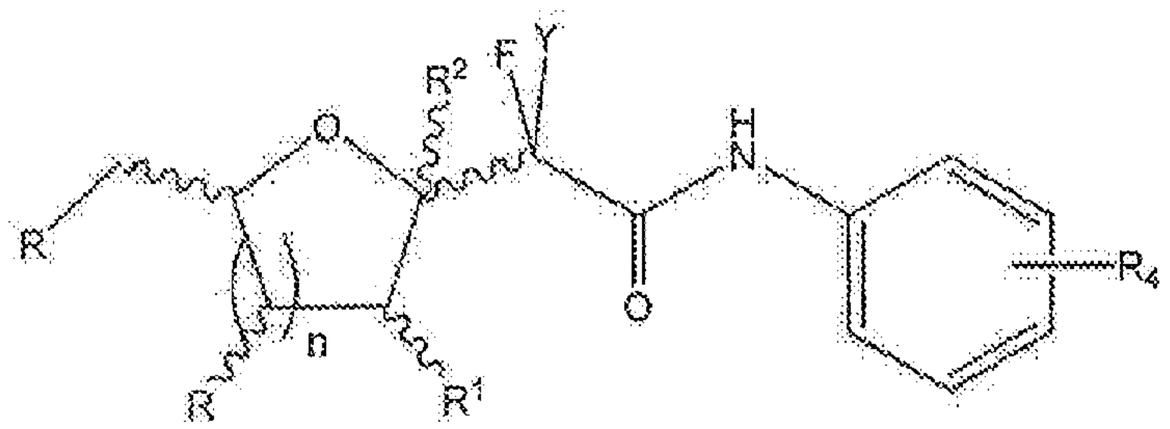
Y représente un atome d'hydrogène,

R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement OH, OR',

et obtenu à partir de l'ester ($X=CO_2Et$ dans la formule I), par saponification en acide ($X=CO_2H$ dans la formule I) par action de lalithine ou de la soude ou de la potasse, suivi d'un couplage peptidique avec AA : un acide aminé ou un peptide c'est-à-dire un enchaînement d'acides aminés en présence d'agents de couplage classique tels que le dicycohexylcarbodiimide (DCC), le 3-éthyl-1(N,N-diméthylaminopropylcarbodiimide (EDCI), le (2-(7-Aza-1H benzotriazole-1-yl)-

1,1,3 ,3-tetraméthyluronium hexafluorophosphate) (HATU), (2-1H benzotriazole-1-yl)-1,1,3 ,3-tetraméthyluronium hexafluorophosphate (HBTU) avec ou sans Hydroxybenzotriazole (HOBt), et d'une amine tertiaire telle que la N-méthylmorpholine (NMM) ou la diisopropyléthylamine (DIEA) ou la triéthylamine (Et_3N).

- des composés de formule IX



où n est un nombre entier égal 2,

Y représente un atome d'hydrogène,

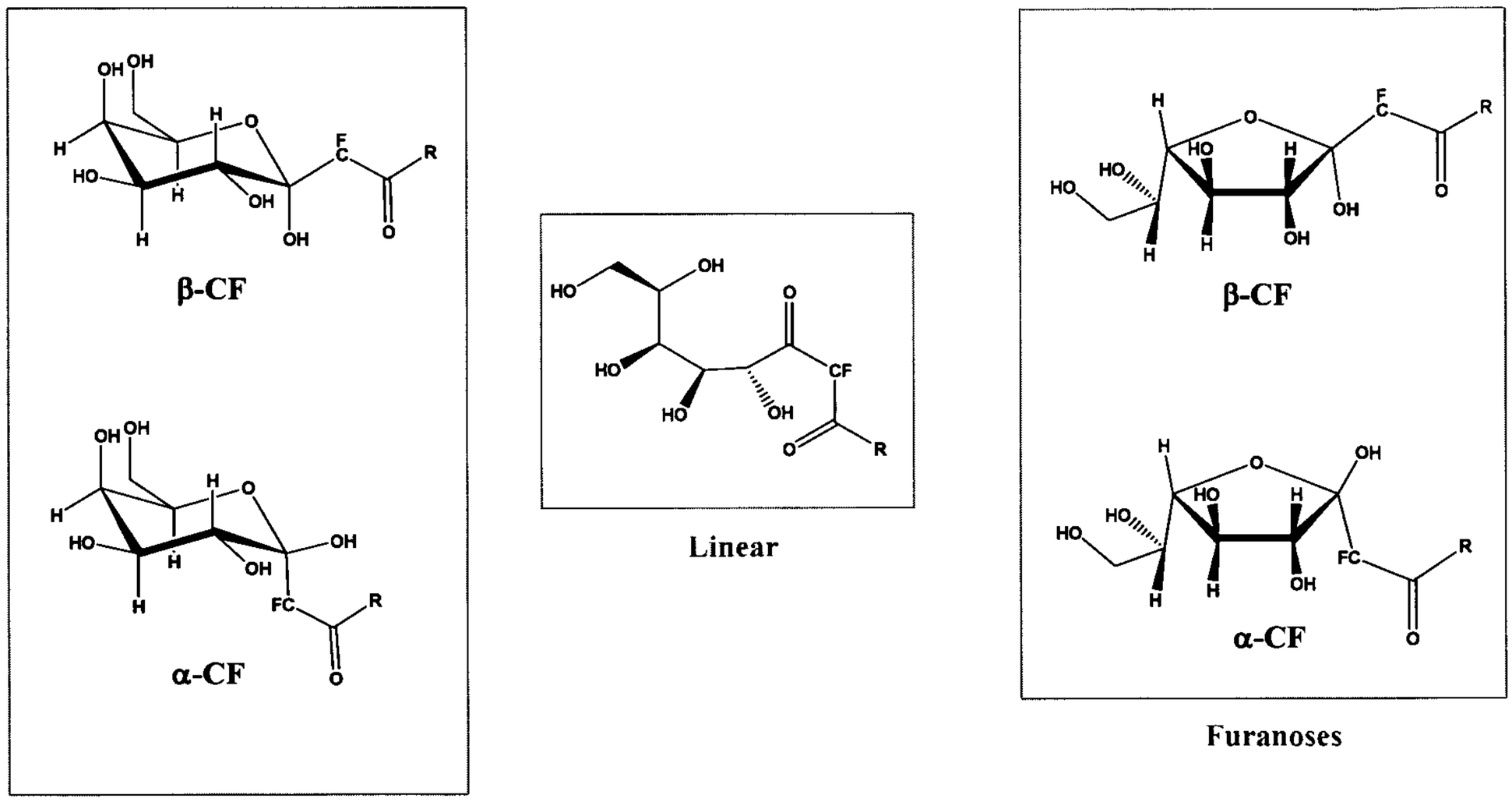
R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement OH, OR',

R4 représente un hydrogène, halogène, NR''R''', OH ou OR''

avec R''et R''', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, aryle, benzyle, benzoyle, acétyle, alkyloxycarbonyle, allyloxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, ou obtenu à partir de l'ester ($X=CO_2Et$ dans la formule I), par saponification en acide ($X=CO_2H$ dans la formule I) par action de lalithine ou de la soude ou de la potasse, suivi d'un couplage avec une amine aromatique en présence d'agents de couplage classique tels que DCC, EDCI, HATU, HBTU) avec ou sans HOBT, et d'une amine tertiaire telle que NMM, DIEA, Et3N.

L'invention concerne également un composé C-glycoside de formule I dans lequel le radical R^2 consiste en un groupement OH se présentant, lorsqu'il est en solution dans des solvants polaires et protiques, sous les différentes formes classiques des sucres en solution, à savoir : des formes ouverte, furanose et pyranose.

Ainsi, par exemple, en série galactose, le composé pourra présenter la formule X suivante :



L'intérêt des composés C-glycosides ou C-glycoconjugés selon l'invention par rapport aux technologies antérieures et aux glycosides et glycoconjugués naturels réside dans :

- L'existence d'une électronégativité due à la présence d'un atome de fluor, permet de conserver la polarité de la molécule.
- Son caractère particulièrement résistant aux dégradations enzymatiques et aux conditions d'hydrolyses acido-basique permet donc l'obtention de composés non hydrolysables (chimiquement et enzymatiquement), ce qui aura un effet bénéfique au niveau de la biodisponibilité, du temps de ½ vie de ces composés lors de leur utilisation comme médicaments. Il améliore ainsi la stabilité métabolique, en bloquant un site métabolique par un atome de fluor, atome suffisamment petit pour ne pas défavoriser les interactions avec les récepteurs.
- Un effet inductif du à l'atome de fluor, qui n'a pas d'effet de fragilisation des fonctions voisines face à des nucléophiles.
- L'introduction d'un centre asymmétrique sur la position anomérique, pourra induire une meilleure affinité dans des interactions avec les récepteurs, car cette position est

souvent impliquée dans les glycosides naturels dans des interactions avec des récepteurs.

- Les modifications des propriétés physicochimiques, et notamment au niveau de l'acidité et de la basicité des fonctions voisines sont extrêmement proches dans le cas de l'introduction d'un seul atome de fluor, des composés possédant un oxygène. Souvent, des changements de pKa ont un effet très fort sur les propriétés pharmacocinétiques et les interactions d'une molécule.
- L'impact dans des interactions avec les protéines, cet effet peut être direct entre le fluor et protéine ou indirect via des fonctions voisines au fluor dont la polarité est ainsi modifiée, étant entendu que des interactions C-F…C=O peuvent jouer un rôle important en augmentant ainsi de manière significative les interactions.

Des exemples de préparation de composés selon l'invention seront décrits ci-après, à titre d'exemples non limitatifs, avec référence aux dessins annexés dans lesquels :

La figure 1 est une équation de réaction pour obtenir le composé **2a$_1$/2a$_2$**; **2b$_1$/2b$_2$** ; **2c$_1$/2c$_2$**

La figure 2 est une équation de réaction pour obtenir le composé **2a$_1$/2a$_2$**; **2b$_1$/2b$_2$** ; **2c$_1$/2c$_2$** ; ainsi que **3a$_1$/3a$_2$**; **3b$_1$/3b$_2$** ; **3c$_1$/3c$_2$**

La figure 3 est une équation de réaction pour obtenir le composé **4a$_1$/4a$_2$**; **4b$_1$/4b$_2$** ; **4c$_1$/4c$_2$** ;

La figure 4 est une équation de réaction pour obtenir le composé **5a$_1$/5a$_2$**; **5b$_1$.**

La figure 5 est une équation de réaction pour obtenir le composé **6a$_2$**; **6b$_2$** ;

La figure 6 est une équation de réaction pour obtenir le composé **7a$_2$**; **7b$_1$/7b$_2$**;

La figure 7 est une équation de réaction pour obtenir le composé **8b$_1$/8b$_2$** ;

La figure 8 est une équation de réaction pour obtenir le composé **9b$_1$/9b$_2$** ;

La figure 9 est une équation de réaction pour obtenir le composé **10b$_2$** ;

La figure 10 est une équation de réaction pour obtenir le composé **11a$_1$; 11b$_2$** ;

La figure 11 est une équation de réaction pour obtenir le composé **10a$_1$**;

La figure 12 est une équation de réaction pour obtenir le composé 1**2a$_1$** .

La figure 13 est une équation de réaction pour obtenir le composé **13a$_2$** ;

La figure 14 est une équation de réaction pour obtenir le composé **10a$_2$** ;

La figure 15 est une équation de réaction pour obtenir le composé **14a$_1$/14a$_2$**;

La figure 16 est une équation de réaction pour obtenir le composé **15a$_1$**;

La figure 17 est une équation de réaction pour obtenir le composé **16a$_1$** ;

La figure 18 est une équation de réaction pour obtenir le composé **17a$_1$** ;

La figure 19 est une équation de réaction pour obtenir le composé **18b$_1$** .

La figure 20 est une équation de réaction pour obtenir le composé **19b$_1$/19b$_2$**;

La figure 21 est une équation de réaction pour obtenir le composé **20b$_1$/20b$_2$**;

La figure 22 est une équation de réaction pour obtenir le composé **21b$_2$**;

La figure 23 est une équation de réaction pour obtenir le composé **22a$_1$/22a$_2$**; **23**

La figure 24 est une équation de réaction pour obtenir le composé **24b$_1$/24b$_2$**

La figure 25 est un exemple de dégradation enzymatique de O-glycopeptides par des glycosidases

La figure 26 est un exemple de résistance des CHF-glycopeptides aux glycosidases

Les abréviations rencontrées sont définies ainsi :

éq. : équivalent	g : gramme	Hz : Hertz
mg : milligramme	MHz : mégaHertz	min.: minute
mL: millilitre	mmol: millimole	µmol: micromole
nmol : nanomole	ed : excès diastéréomérique	

Les caractéristiques des appareils utilisés pour effectuer les analyses de tous les composés décrits dans la présente demande sont indiquées ci-dessous :

Les spectres RMN ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F ont été enregistrés sur des spectromètres BRUKER DPX 300 et DPX 600. En RMN ^{1}H et ^{13}C, le tétraméthylsilane est utilisé comme référence interne. En RMN ^{19}F, la référence externe est le fluorotrichlorométhane $CFCl_3$. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm), les constantes de couplage J en Hertz (Hz).

Les abréviations suivantes ont été utilisées :

s pour singulet, bs pour un large singulet, d pour doublet, t pour triplet, qdt pour quadruplet, m pour multiplet ou massif, dd pour doublet de doublet…

Les spectres de masse ont été obtenus sur un spectrophotomètre de type Micromass TOF-SPEC, E 20 kV, α-cyano. pour l'ionisation Maldi et JEOL AX500, 3 kV, Canon FAB JEOL, Xe, 4 kV, courant limite 10 µA, Gly-NBA 50 :50 pour l'ionisation FAB.

Les séparations par chromatographie sur colonne sont réalisées sous pression légère en suivant les techniques de chromatographie sur silice Kieselgel 60 (230-400 Mesh, Merck).

Le suivi est assuré par chromatographie sur couches minces (CCM) avec des plaques Kieselgel 60F-254-0.25mm. On appelle rapport frontal (Rf) le rapport de la distance de migration d'un composé sur un support donné sur la distance de migration d'un éluant.

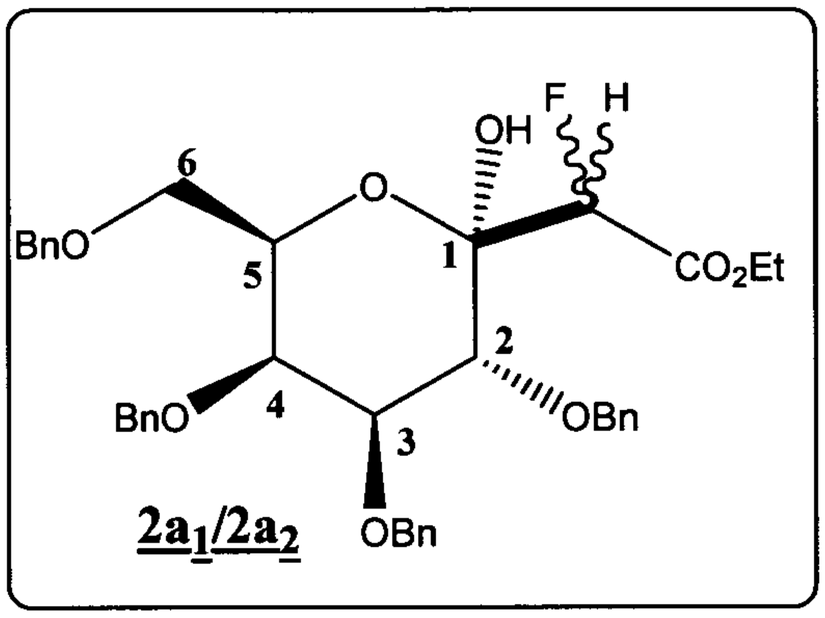
Synthèse des composés $2a_1/2a_2$ (Figure 1)

Dans un ballon sous atmosphère inerte contenant le Zinc (2,55 g ; 38,96 mmol ; 7 éq.) préalablement activé et décapé, on additionne le THF (40 mL). Le milieu est porté au reflux, puis on additionne goutte à goutte un mélange constitué de la lactone **1a** (3 g ; 5,57 mmol ; 1 éq.) et de bromofluoroacétate d'éthyle (1,97 mL ; 16,7 mmol ; 3 éq.) dans le THF (40 mL). La réaction est laissée au reflux pendant 3 heures. Après retour à la température ambiante, on ajoute au milieu réactionnel une solution de HCl 1N (60 mL). On filtre le mélange sur Buchner pour éliminer le zinc en excès. On ajoute à la solution du dichlorométhane (40 mL). On sépare les 2 phases et on extrait à nouveau deux fois la phase aqueuse au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées.

Le mélange est ensuite purifié sur colonne de silice avec comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle dans des proportions de 8 pour 2 pour obtenir une huile incolore pour le diastéréoisomère minoritaire **$2a_1$** et une huile jaune claire pour le diastéréoisomère majoritaire **$2a_2$** avec un rendement pondéral global de 70%.

ed= 38 (69-31) déterminé en RMN ^{19}F sur le brut réactionnel

Caractérisation des composés $\underline{2a_1/2a_2}$



$\underline{2a_1/2a_2}$

$C_{38}H_{41}FO_8$ M= 644,73 g.mol^{-1}

$\underline{2a_1}$ -Diastéréoisomère minoritaire

Rf : 0,53 (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3)

$\underline{\text{RMN}}$ $^{19}\underline{\text{F}}$ ($CDCl_3$, 282,5 MHz)

-200,5 (dd, J_{F-H}=47 et 2 Hz)

$\underline{\text{RMN}}$ $^{1}\underline{\text{H}}$ ($CDCl_3$, 300MHz)

1,2 (t, 7,2, 3H, C$\underline{\text{H}}_3$); 3,4 (dd, 5,8-9,2 1H, H$\underline{\text{6}}$) ; 3,6 (dd, 7,7-9,3, 1H, H$\underline{\text{6}}$) ; 3,9 (s, 1H, H$\underline{\text{4}}$) ; 4 (dd , 2,6-10, 1H, H$\underline{\text{3}}$); 4,1 (dd, 6,5, 1H, H$\underline{\text{5}}$) ; 4,2 (m, 2H, C$\underline{\text{H}}_2$) ; 4,3 (d, 11,4, 1H, H$\underline{\text{2}}$) ; 4,3-4,9 (m, 8H, 4OC$\underline{\text{H}}_2$Ph) ; 5 (d, 47Hz, 1H, C$\underline{\text{H}}$F) ; 7,2 (m, 20H, $\underline{\text{H}}$ar)

$\underline{\text{RMN}}$ $^{13}\underline{\text{C}}$ ($CDCl_3$, 75,5MHz)

14,4 ($\underline{\text{C}}H_3$) ; 62,9 ($\underline{\text{C}}H_2$) ; 69,1 (C$\underline{\text{6}}$) ; 71,5 (C$\underline{\text{5}}$) ; 73,1 (O$\underline{\text{C}}H_2$Ph) ; 73,8 (O$\underline{\text{C}}H_2$Ph) ; 74,8 (C$\underline{\text{4}}$) ; 74,9 (O$\underline{\text{C}}H_2$Ph) ; 75,1 (C$\underline{\text{2}}$) ; 76,1 (O$\underline{\text{C}}H_2$Ph) ; 80,6 (C$\underline{\text{3}}$) ; 86,9 (d, 203 Hz, $\underline{\text{C}}$HF) ; 98,5 (d , 21 Hz, C$\underline{\text{1}}$) ; 127,9 –128,8 ($\underline{\text{C}}$ar.) ; 138,4 ;138,5 ; 138,8 ; 139,2 ($\underline{\text{C}}$ar. quat.) ; 169,5 (d, 22Hz, $\underline{\text{C}}O_2$Et).

$\underline{2a_2}$-Diastéréoisomère majoritaire

Rf = 0,61 (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3)

$\underline{\text{RMN}}$ $^{19}\underline{\text{F}}$ ($CDCl_3$, 282,5 MHz)

-205,2 (d, J_{F-H}=47 Hz)

$\underline{\text{RMN}}$ $^{1}\underline{\text{H}}$ ($CDCl_3$, 300MHz)

0,9 (t, 7,2, 3H, C$\underline{\text{H}}_3$); 3,4 (dd, 5,5-9,1 1H, H$\underline{\text{6}}$) ; 3,5 (dd, 9, 1H, H$\underline{\text{6}}$) ; 3,6 (s, 1H, OH) ; 3,9 (qdt, 7,2, 2H, C$\underline{\text{H}}_2$) ; 4 (m , 2H, H$\underline{\text{4}}$, H$\underline{\text{3}}$); 4,1 (dd, 6,7 , 1H, H$\underline{\text{5}}$) ; 4,3 (d, 9, 1H, H$\underline{\text{2}}$) ; 4,4-5 (m, 8H, 4OC$\underline{\text{H}}_2$Ph) ; 4,8 (d, 47Hz, 1H, C$\underline{\text{H}}$F) ; 7,2 (m, 20H, $\underline{\text{H}}$ar)

$\underline{\text{RMN}}$ $^{13}\underline{\text{C}}$ ($CDCl_3$,75,5MHz)

14,1 (**C**H_3) ; 62,3 (**C**H_2) ; 68,6 (C**6**) ; 71,3 (C**5**) ; 72,7 (O**C**H_2Ph) ; 73,9 (O**C**H_2Ph) ; 74,3 (C**4**) ; 75 (O**C**H_2Ph) ; 75,2 (C**2**) ; 75,4 (O**C**H_2Ph) ; 81,1 (C**3**) ; 88,7 (d, 193 Hz, **C**HF) ; 97,8 (d , 20 Hz, C**1**) ; 127,9 –128,9 (**C**ar.) ; 138,3 ;138,5 ; 138,6 ; 139,2 (**C**ar. quat.) ; 166,6 (d, 25Hz, **C**O_2Et).

Les composés **2a$_1$/2a$_2$** peuvent également être obtenu selon une autre voie de synthèse qui conduit cette fois au diastéréoisomère **2a$_1$** majoritaire et **2a$_2$** minoritaire.

Synthèse des composés 2b$_1$/2b$_2$ (Figure 1)

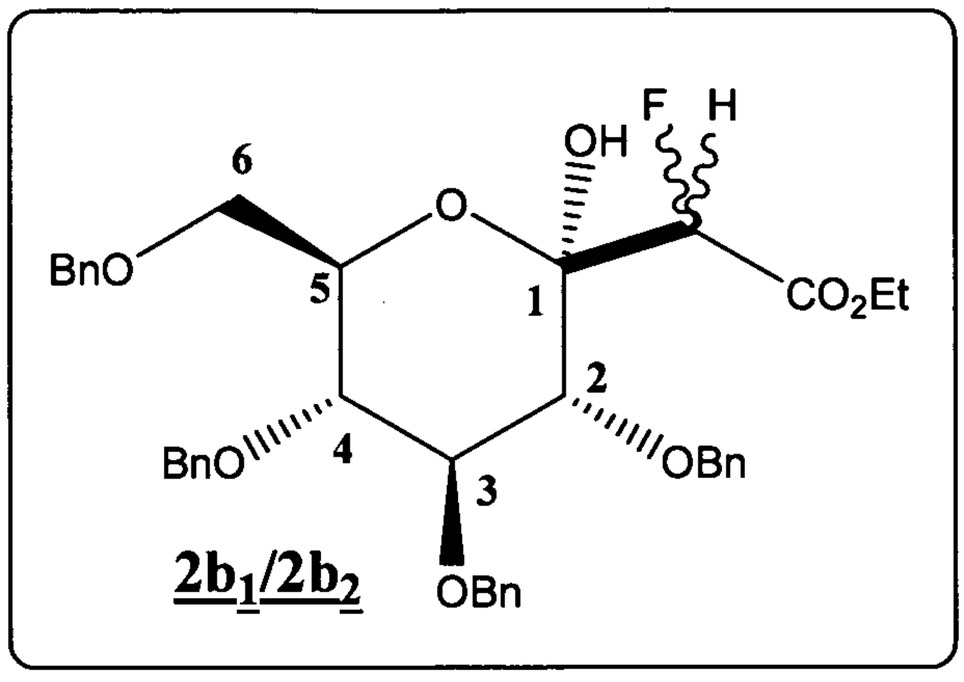
Dans un ballon sous atmosphère inerte contenant le Zinc (2,55 g ; 38,96 mmol ; 7 éq.) préalablement activé et décapé, on additionne le THF (40 mL). Le milieu est porté au reflux, puis on additionne goutte à goutte un mélange constitué de la lactone **1b** (3 g ; 5,57 mmol ; 1 éq.) et de bromofluoroacétate d'éthyle (1,97 mL ; 16,7 mmol ; 3 éq.) dans le THF (40 mL). La réaction est laissée au reflux pendant 3 heures. Après retour à la température ambiante, on ajoute au milieu réactionnel une solution de HCl 1N (60 mL). On filtre le mélange sur Buchner pour éliminer le zinc en excès. On ajoute à la solution du dichlorométhane (40 mL). On sépare les deux phases et on extrait à nouveau deux fois la phase aqueuse au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées.

Le mélange est ensuite purifié sur colonne de silice avec comme éluant un mélange cyclohexane/ acétate d'éthyle dans des proportions de 9,3 pour 0,7, pour obtenir des cristaux blancs pour le diastéréoisomère minoritaire **2b$_1$** et une huile jaune claire pour le diastéréoisomère majoritaire **2b$_2$** avec un rendement pondéral de 61%.

ed= 46 (73-27) en RMN ^{19}F

ed= 54 (77-23) en HPLC (colonne kromasil C18, UV 254nm, 90/10 CH_3CN/H_2O, 1 mL/mn)

Caractérisation de 2b$_1$/2b$_2$



2b$_1$/2b$_2$

$C_{38}H_{41}FO_8$ M= 644,73 g.mol^{-1}

2b$_1$ Diastéréoisomère minoritaire

Rf : 0,23 (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2).

RMN ^{19}F (CDCl$_3$, 282,5 MHz)

-200,2 (d, J_{F-H}=47Hz)

RMN ^{1}H (CDCl$_3$, 300MHz)

1,2 (t, 7,2, 3H, C**H**$_3$); 3,5 (dd, 1,5-12,3, 1H, H**6**) ; 3,6 (dd, 9,8, 1H, H**4**) ; 3,65 (dd, 4,6-11,4,1H, H**6**) ; 3,7 (dd ,1,5-9,7, 1H, H**2**); 4,0 (dd, 2,7-10, 1H, H**5**) ; 4,1 (dd, 9,7, 1H, H**3**) ; 4,2 (m, 2H, C**H**$_2$) ; 4,4-4,9 (m, 8H, 4OC**H**$_2$Ph) ; 4,9 (d, 44, 1H, C**H**F) ; 7,2 (m, 20H, **H**ar)

RMN ^{13}C (CDCl$_3$, 75,5MHz)

14,5 (**C**H$_3$) ; 63,0 (**C**H$_2$) ; 69,0 (C**6**) ; 72,9 (C**5**) ; 73,7 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,5 (O**C**H$_2$Ph) ; 76 (O**C**H$_2$Ph) ; 76,1 (O**C**H$_2$Ph) ; 78,5 (C**2**) ; 78,7 (C**4**) ; 83 (C**3**) ; 86,9 (d, 203 Hz, **C**HF) ; 98 (d , 21 Hz, C**1**) ; 127,9 –128,9 (**C**ar.) ; 138,2 ;138,5 ; 138,8 ; 138,9 (**C**ar. quat.) ; 163,3 (d, 23Hz, **C**O$_2$Et).

2b$_2$ Diastéréoisomère majoritaire

Rf= 0,17 (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2).

RMN ^{19}F (CDCl$_3$, 282,5 MHz)

-205,5 (dd, J_{F-H}=47 et 11Hz)

RMN ^{1}H (CDCl$_3$,300MHz)

1,1 (t, 7,2, 3H, C**H**$_3$); 3,6 (m, 1H, H**6**) ; 3,7 (m, 2H, H**4**, H**6**) ; 3,8 (d , 9,4, 1H, H**2**); 3,9 (m, 3H, H**5**,2 C**H**$_2$) ; 4,1 (dd, 9,4, 1H, H**3**) ; 4,4-5 (m, 8H, 4OC**H**$_2$Ph) ; 4,8 (d, 47Hz, 1H, C**H**F) ; 7,2 (m, 20H, **H**ar)

RMN ^{13}C (CDCl$_3$,75,5MHz)

14,4 (**C**H$_3$) ; 62,5 (**C**H$_2$) ; 68,7 (C**6**) ; 72,9 (C**5**) ; 73,7 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,3 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,5 (O**C**H$_2$Ph) ; 76,1 (O**C**H$_2$Ph) ; 78,4 (C**4**) ; 78,7 (C**2**) ; 83,6 (C**3**) ; 86,8 (d, 195 Hz, **C**HF) ; 97,5 (d , 20 Hz, C**1**) ; 127,9 –129,9 (**C**ar.) ; 138,3 ;138,5 ; 138,7 ; 138,8 (**C**ar. quat.) ; 166,8 (d, 24Hz, **C**O$_2$Et).

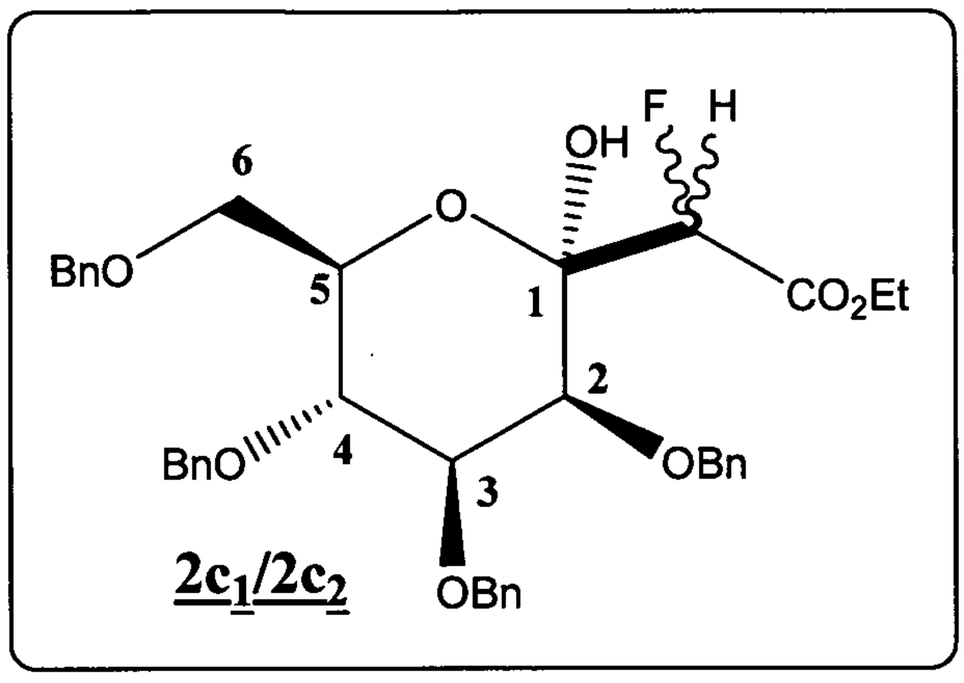
Les composés **2b$_1$/2b$_2$** peuvent également être obtenu selon une autre voie de synthèse qui conduit cette fois au diastéréoisomère **2b$_1$** majoritaire et **2b$_2$** minoritaire.

Synthèse des composés 2c$_1$/2c$_2$ (Figure 1)

Dans un ballon sous atmosphère inerte contenant le Zinc (2,55g ; 38,96 mmol ; 7 éq.) préalablement activé et décapé, on additionne le THF (40 mL). Le milieu est porté au reflux, puis on additionne goutte à goutte un mélange constitué de la lactone **1c** (3 g ; 5,57 mmol ; 1 éq.) et de bromofluoroacétate d'éthyle (1,97 mL ; 16,7 mmol ; 3 éq.) dans le THF (40 mL). La réaction est laissée au reflux pendant trois heures. Après retour à la température ambiante, on ajoute au milieu réactionnel une solution de HCl 1N (60 mL). On filtre le mélange sur Buchner pour éliminer le zinc en excès. On ajoute à la solution du dichlorométhane (40 mL). On sépare les 2 phases et on extrait à nouveau deux fois la phase aqueuse au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées.

Le mélange est ensuite purifié sur colonne de silice avec comme éluant un mélange cyclohexane/ acétate d'éthyle dans des proportions de 8,5 pour 1,5, pour obtenir des cristaux blancs pour le diastéréoisomère majoritaire **2c$_1$** et une huile jaune claire pour le diastéréoisomère minoritaire **2c$_2$** avec un rendement pondéral de 67% et un ed= 56 (78-22) en RMN ^{19}F

Caractérisation de 2c$_1$/2c$_2$



2c$_1$/2c$_2$

$C_{38}H_{41}FO_8$ M= 644,73 g.mol^{-1}

2c$_1$ Diastéréoisomère majoritaire

Rf : 0,53 (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3).

RMN ^{19}F (CDCl$_3$, 282,5 MHz)

-200,0 (d, J_{F-H}=47Hz)

RMN ^{1}H (CDCl$_3$, 300MHz)

1,1 (t, 7,2, 3H, C**H**$_3$); 3,5 (dd, 1,1-11,5Hz, 1H, H**6**) ; 3,7 (dd, 4,4-11,5Hz, 1H, H**6**) ; 3,9 (bs,1H, H**2**) ; 4,0 (m, 2H, H**5** ,H**4**) ; 4,1 (dd, 2,4-9,5Hz, 1H, H**3**) ; 4,1 (dqdt, 2,3-7,2Hz, 2H, C**H**$_2$) ; 4,3-4,9 (m, 8H, 4OC**H**$_2$Ph) ; 5,0 (d, 48Hz, 1H, C**H**F) ; 7,2 (m, 20H, **H**ar).

RMN ^{13}C (CDCl$_3$, 75,5MHz)

14,4 (**C**H$_3$) ; 62,7 (**C**H$_2$) ; 69,6 (C**6**) ; 73,1 (O**C**H$_2$Ph) ; 73,9 (O**C**H$_2$Ph) ; 74,0 (C**5**) ; 75,1 et 75,2 (C**4** et C**2**) ; 75,4 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,6 (O**C**H$_2$Ph) ; 81,6 (C**3**) ; 85,6 (d, 181Hz, **C**HF) ; 97,9 (d, 26Hz, C**1**) ; 128 –128,9 (**C**ar.) ; 138,7 ;138,8 ; 138,9 ; 139,0 (**C**ar. quat.) ; 169,3 (d, 23Hz, **C**O$_2$Et).

2c$_2$ Diastéréoisomère minoritaire

Rf= 0,44 (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2).

RMN ^{19}F (CDCl$_3$, 282,5 MHz)

-210,3 (d, J_{F-H}=48Hz)

RMN ^{1}H (CDCl$_3$, 300MHz)

1,2 (t, 7Hz, 3H, C**H**$_3$); 3,7 (d, 2,9Hz, 2H, H**6**) ; 3,9 (td, 3,2-9,4Hz, 1H, H**5**) ; 4 (t, 9,2Hz, 1H, H**4**) ; 4 (m,2H, H**2**, H**3**) ; 4,1 (m, 2H, C**H**$_2$) ; 4,4-5 (m, 8H, 4OC**H**$_2$Ph) ; 5,2 (d, 48Hz, 1H, C**H**F) ; 7,2 (m, 20H, **H**ar)

RMN ^{13}C (CDCl$_3$, 75,5MHz)

14,5 (**C**H$_3$) ; 62,2 (**C**H$_2$) ; 69,5 (C**6**) ; 73,2 (O**C**H$_2$Ph) ; 73,8 (O**C**H$_2$Ph) ; 74,2 (C**5**) ; 74,4 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,2 (C**4**) ; 75,6 (O**C**H$_2$Ph) ; 76 (C**2**) ; 82 (C**3**) ; 90 (d, 192Hz, **C**HF) ; 97,9 (d , 19Hz, C**1**) ; 127,7 –128,8 (**C**ar.) ; 138,7 ;138,8 ; 138,9 ; 139,3 (**C**ar. quat.) ; 167,1 (d, 24Hz, **C**O$_2$Et).

Synthèse des composés 2a$_1$/2a$_2$ et 3a$_1$/3a$_2$ (Figure 2)

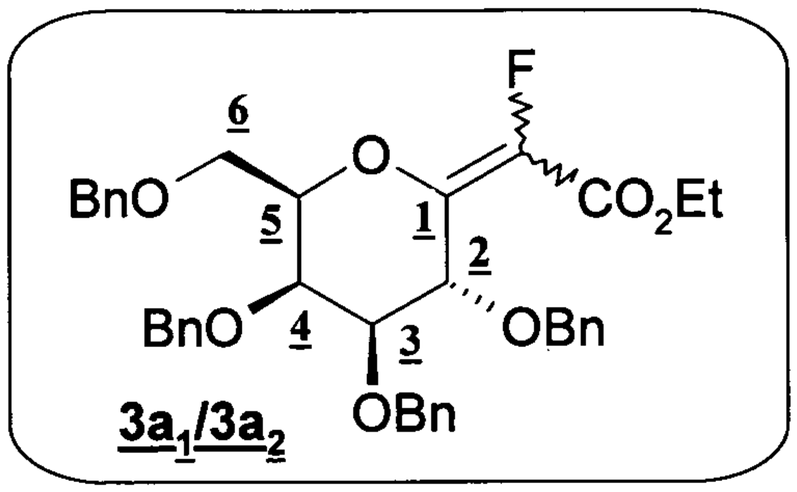
A une solution de triphenylphosphine (0,5 g, 2 mmol, 4 éq.) dans THF anhydre (5 mL) placée sous atmosphère inerte est ajouté la lactone **1a** (269 mg, 0,5 mmol, 1 éq.) solubilisée dans 2 mL de THF. Le Et$_2$Zn (C=1,0 M dans hexanes, 2 mmol, 4 éq.) et le dibromofluoroactétate d'éthyle (0,14 mL, 1 mmol, 2 éq.) sont ensuite additionnés successivement au mélange. Le milieu est agité à température ambiante pendant trois heures, avant d'être hydrolysée par une solution aqueuse saturée en NH_4Cl, les sels sont alors filtrés sur célite et le filtrat est évaporé sous pression réduite.

Le mélange réactionnel révèle la présence de deux produits : 90% des produits **2a$_1$/2a$_2$** sous forme de deux diastéréoisomères : **2a$_1$** le diastéréoisomère majoritaire et **2a$_2$** le diastéréoisomère minoritaire (ed : 94/6 déterminé en RMN^{19}F) et 10% des produit **3a$_1$/3a$_2$** sous la forme de deux isomères (e.d = 60 (80-20) en RMN ^{19}F).

Les produit **2a$_1$/2a$_2$** sont purifiés sur gel de silice avec comme éluant un mélange de cyclohexane/ acétate d'éthyle dans des proportions de huit pour deux) afin avec un rendement pondéral de 56%. Les produits **2a$_1$/2a$_2$** ont déjà été caractérisés précédemment.

Les produit **3a$_1$/3a$_2$** sont purifiés sur gel de silice avec comme éluant un mélange de cyclohexane/ acétate d'éthyle dans des proportions de neuf pour et obtenus sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères avec un rendement pondéral de 20 %.

Caractérisation des composés 3a$_1$/3a$_2$



3a$_1$/3a$_2$

$C_{38}H_{39}FO_7$ M: 626,73g.mol^{-1}

Rf : 0,6 (cyclohexane/ acétate d'éthyle 8/2),

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282,5Mz) :

Diastéréoisomère majoritaire 3a$_1$:

-144,2 ppm

Diastéréoisomère minoritaire 3a$_2$:

-144,6 ppm

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300Mz) :

1,2 (2t, 0,8H, J=7,2Hz, C**H**$_3$); 3,8-3,6 (m, 3H, H**6** et H**4**); 3,8 (m, 1H, H**3**); 4,1 (dq, 2H, J=7,3Hz, C**H**$_2$); 4,3 (m, 1H, H**5**); 4,6-4,4 (m, 8H, 4 OC**H**$_2$Ph); 7,3 (m, 20H, **H**ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75,5Mz) :

14,4 (**C**H$_3$**a**$_2$); 14,6 (**C**H$_3$**a**$_1$); 61,8 (**C**H$_2$**a**$_1$); 63,1 (**C**H$_2$**a**$_2$); 69,2 (C**6**); 70,8 (C**2**); 71,2 (C**H**$_2$-Ph); 72,0 (C**H**$_2$-Ph); 72,5 (C**H**$_2$-Ph); 73,8 (C**H**$_2$-Ph); 70,8 (C**4**); 72,8 (C**5**); 78.4 (C**3a**$_1$); 79,4 (C**3a**$_2$); 128,8-127,8 (20 **C**ar.); 138,7-138,2 (**C**ar. quat.); 147.7 (d, J = 7.92 Hz, C**1**); 162.1 (d, J = 26.87 Hz, **C**O$_2$Et).

Synthèse des composés 2b$_1$/2b$_2$ et 3b$_1$ (Figure 2) :

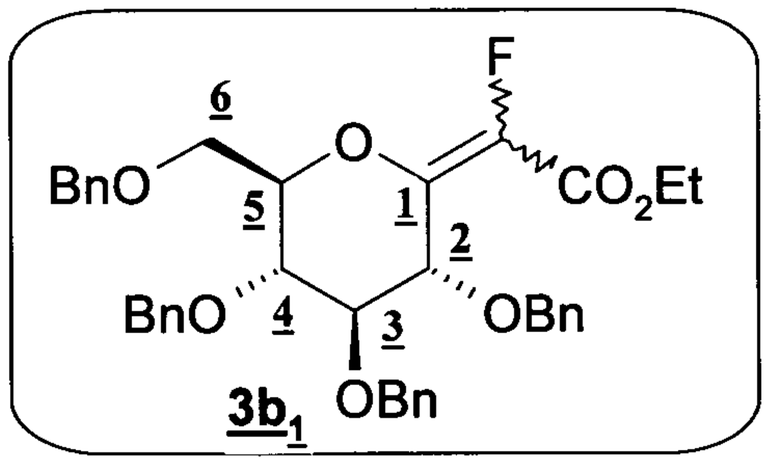
A une solution de triphenylphosphine (0,5 g, 2 mmol, 4 éq) dans THF anhydre (5 mL) placée sous atmosphère inerte est ajouté la lactone **1b** (269 mg, 0,5 mmol, 1 éq.) solubilisée dans 2 mL de THF. le Et_2Zn (C=1,0 M dans hexanes, 2 mmol, 4 éq.) et le dibromofluoroactétate d'éthyle (0,14 mL, 1 mmol, 2 éq.) sont ensuite additionnés successivement au mélange. Le milieu est agité à température ambiante pendant trois heures, avant d'être hydrolysée par une solution aqueuse saturée en NH_4Cl, les sels sont alors filtrés sur célite et le filtrat est évaporé sous pression réduite.

Le milieu brut révèle la présence de deux produits : 90% des produit **2b$_1$/2b$_2$** sous la forme de deux diastéréoisomères (ed : 91/9) et 10% du produit **3b$_1$** sous forme d'un seul isomère.

Les produit **2b$_1$/2b$_2$** sont purifiés sur gel de silice avec comme éluant un mélange cyclohexane/ acétate d'éthyle dans des proportions de 8,5 pour 1,5 afin d'obtenir le composé sous forme d'un mélange deux diastéréoisomères **2b$_1$/2b$_2$** avec un rendement pondéral de 58%. Dans ces conditions de réaction le composé **2b$_1$** est le diastéréoisomère majoritaire et le **2b$_2$** le diastéréoisomère minoritaire. Les produits **2b$_1$/2b$_2$** ont déjà été caractérisés précédemment.

Le produit **3b$_1$** est purifié sur gel de silice avec comme éluant un mélange cyclohexane/ acétate d'éthyle dans des proportions de 9,8 pour 0,2 afin d'obtenir le composé sous forme d'un seul isomère avec un rendement pondéral de 20%.

Caractérisation du composé 3b$_1$



3b$_1$

$C_{38}H_{39}FO_7$ M: 626,73g.mol^{-1}

Rf : 0.4 (cyclohexane/ acétate d'éthyle 8/2).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282,5Mz) :

-149,8 ppm

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300Mz) :

1,2 (t, 0,8H, J=7,2Hz, C**H$_3$**) ; 3,8-3,6 (m, 3H, H**6** et H**4**); 3,8 (m, 1H, H**3**); 4,1 (dq, 2H, J=7,0-1.9Hz, C**H$_2$**); 4,3 (m, 1H, H**5**); 4,6-4,4 (m, 8H, 4 OC**H$_2$**Ph); 5,6 (s, H**2**); 7,3 (m, 20H, **H**ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75,5Mz) :

14,6 (**C**H$_3$); 61,4 (**C**H$_2$) ; 68,6 (C**6**); 70,7 (C**2**); 71,0 (O**C**H$_2$Ph); 71,5 (O**C**H$_2$Ph); 73,0 (O**C**H$_2$Ph); 73,7 (O**C**H$_2$Ph); 76,1 (C**5**); 78,2 (C**4**) ; 81,4 (C**3**) ; 128,8-128,1 (**C**ar.);

138,6 ; 138,2 ; 138,1; 137,6 ; 137,3 (**C**ar.q.); 137,3 (d, J=252Hz , **C**F); 147,5 (d, J=8Hz, C**1**); 162,5 (d, J=27Hz, **C**O_2Et).

Synthèse des composés $2c_1/2c_2$ et $3c_1/3c_2$ (Figure 2)

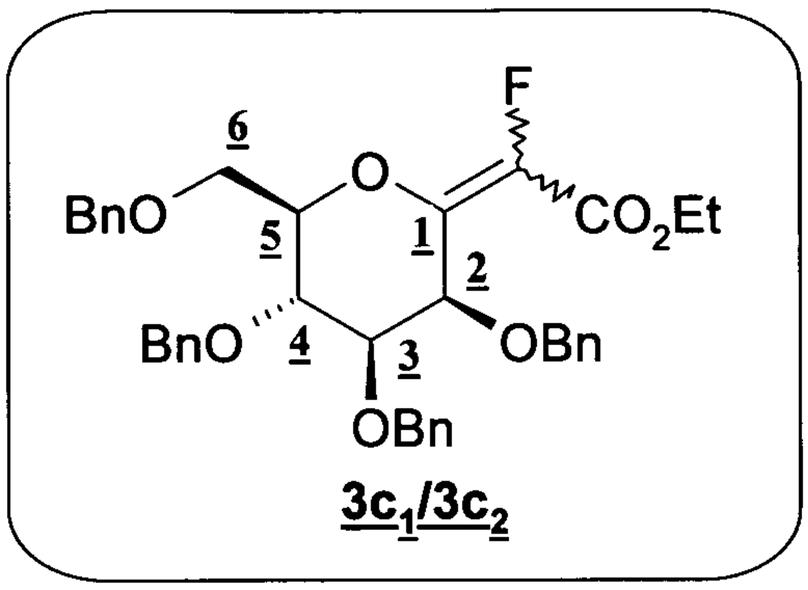
A une solution de triphenylphosphine (0,5 g ; 2 mmol ; 4 éq) dans THF anhydre (5 mL) placée sous atmosphère inerte est ajouté la lactone **1c** (269 mg ; 0,5 mmol ; 1 éq.) solubilisée dans 2 mL de THF. Le Et_2Zn (C=1,0 M dans hexanes, 2 mmol, 4 éq.) et le dibromofluoroactétate d'éthyle (0,14 mL ; 1 mmol ; 2 éq.) sont ensuite additionnés successivement au mélange. Le milieu est agité à température ambiante pendant trois heures, avant d'être hydrolysée par une solution aqueuse saturée en NH_4Cl, les sels sont alors filtrés sur célite et le filtrat est évaporé sous pression réduite.

Le milieu brut révèle la présence de deux produits : 88% des produits **$2c_1/2c_2$** sous la forme de deux diastéréoisomères (ed : 75/25) et 12% du produit **$3c_1/3c_2$** sous forme de deux isomères (78/22).

Les produit **$2c_1/2c_2$** sont purifiés sur gel de silice avec comme éluant un mélange cyclohexane/ acétate d'éthyle dans les proportions 8,5 pour 1,5 afin d'obtenir les composé **$2c_1/2c_2$** sous forme de deux diastéréoisomères avec un rendement de 66%. Cette fois ci le procédé conduit au même daistéréomère majoritaire **$2c_1$** et minoritaire **$2c_2$** que par la méthode précédente. Les produits **$2c_1/2c_2$** ont déjà été caractérisés précédemment.

Les produits **$3c_1/3c_2$** sont purifiés sur gel de silice avec comme éluant un mélange cyclohexane/ acétate d'éthyle dans des proportions de neuf pour un afin d'obtenir le composé sous forme de mélange de deux isomères (e.d =78/22 en RMN ^{19}F) avec un rendement pondéral de 12 %.

Caractérisation des composés 3c$_1$/3c$_2$



3c$_1$/3c$_2$

$C_{38}H_{39}FO_7$ M: 626,73g.mol^{-1}

Rf : 0,6 (cyclohexane/ acétate d'éthyle 8/2),

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282,5Mz) :

Diastéréoisomère minoritaire 3c$_1$:

-143,9 ppm

Diastéréoisomère majoritaire 3c$_2$:

-149,5 ppm

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300Mz) :

1,2 (t, 1H, J=7,1Hz, C**H**$_3$); 3,8-3,6 (m, 3H, H**6** et H**4**); 3,9 (t, *J* = 4.2 Hz, H**3**); 4,1-4,3 (m, 2H, C**H**$_2$); 4,6-4,4 (m, 8H, 4 OC**H**$_2$Ph) ; 4.9 (td, 1H, *J* = 6.64, 4.47, 4.47 Hz, H**5**); 5.71 (dd, 1H, *J* = 3.31, 2.60 Hz, H**2**); 7,3 (m, 20H, **H**ar).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75,5Mz) :

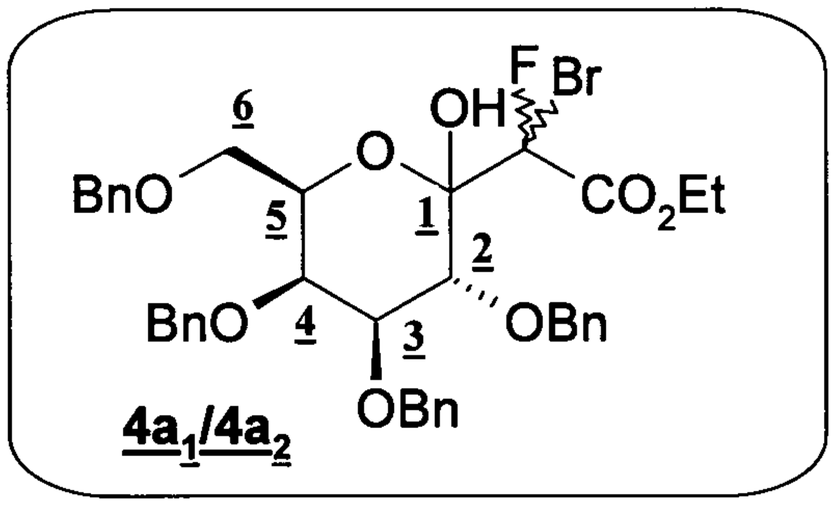
14,6 (**C**H$_3$); 61,7 (**C**H$_2$); 68,2 (C**2**); 68,8 (C**6**); 71,0 (**C**H$_2$-Ph); 71,6 (**C**H$_2$-Ph); 72,9 (**C**H$_2$-Ph); 73,9 (**C**H$_2$-Ph); 78,0 (C**4**); 78,2 (C**5**); 79.9 (d, *J* = 3.6 Hz, C**3**); 128,8-128,0 (20 **C**ar.); 138,4; 138,3; 138,2; 137,7 (4 **C**ar.quat.); 136.47 (d, *J* = 254.24 Hz, **C**F); 147.89 (d, *J* = 7.92 Hz, C**1**); 162.43 (d, *J* = 26.87 Hz, **C**O$_2$Et).

Synthèse des composés 4a$_1$/4a$_2$ (Figure 3) :

Dans un ballon sous atmosphère inerte contenant la lactone **1a** (269 mg, 0,5 mmol, 1 éq.) en solution dans le THF (5 mL), le diéthylzinc Et_2Zn (C=1,0 M dans hexanes, 1 mmol, 2 éq.) et le dibromofluoroactétate d'éthyle (0,14 mL, 1 mmol, 2 éq.) sont additionnés successivement au mélange. La solution est ensuite agité à température

ambiante pendant trois heures avant d'être hydrolysée par de l'Ethanol, et évaporé sous pression réduite.

Le mélange est ensuite purifié sur gel de silice avec comme éluant un mélange cyclohexane/ acétate d'éthyle dans des proportions de 9,5 pour 0,5 afin d'obtenir les composés **4a$_1$/4a$_2$** sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (ed = 50 (75-25) en RMN ^{19}F) avec un rendement de 62 %.



$C_{38}H_{40}FBrO_8$ M=723,74 g,mol^{-1}

Rf : 0,4 (cyclohexane/ acétate d'éthyle 8/2),

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282,5Mz) :

Diastéréoisomère majoritaire 4a$_1$:

-126,5 ppm

Diastéréoisomère minoritaire 4a$_2$:

-126,7 ppm

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300Mz) :

1,1 (t, 0,8H, J=7,2Hz, C**H3a$_2$**); 2,2 (t, 1,2H, J=7,2Hz, C**H3a$_1$**); 3,6-3,5 (dd, 1H, J=7-12Hz, H**6**); 3,9-3,7 (dd, 1H, J=7,3Hz, H**6**); 4,0 (s, 1H, H**4**); 4,0 (m, 1H, H**3**); 4,0 (m, 1H, H**5**); 4,1 (q, 2H, J=7,3Hz, C**H$_2$**); 4,2 (m, 1H, H**2**); 4,3-4,8 (m, 8H, 4 OC**H$_2$**Ph); 7,3 (m, 20H, **H**ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75,5Mz) :

Diastéréoisomère majoritaire 4a$_1$:

14,2 (**C**H$_3$); 64,0 (**C**H$_2$) ; 68,9 (C**6**); 72,4 (C**5**); 73,5 (O**C**H$_2$Ph); 73,8 (O**C**H$_2$Ph); 74,4 (C**4**); 74,9 (O**C**H$_2$Ph); 75,5 (C**2**); 75,7 (O**C**H$_2$Ph) ; 81,4 (C**3**) ; 98,0 (d, J=274Hz, **C**F) ; 98,5 (d, J=25Hz, C**1**) ; 127-129 (**C**ar.); 139-138 (**C**ar.quat.); 166,4 (d, J=26Hz, **C**O$_2$Et).

Diastéréoisomère minoritaire 4a$_2$:

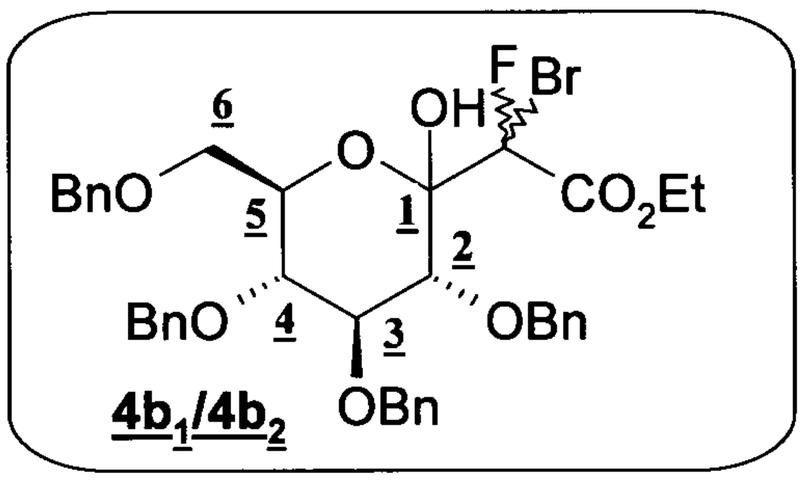
13,9 (**C**H_3); 63,8 (**C**H_2); 68,7 (C**6**); 72,2 (C**5**); 72,8 (O**C**H_2Ph); 74,0 (O**C**H_2Ph); 74,8 (O**C**H_2Ph); 75,0 (C**4**); 75,1 (O**C**H_2Ph); 75,5 (C**2**) ; 81,9 (C**3**) ; 99,0 (d, J=295Hz, **C**F) ; 98,0 (d, J=23Hz, C**1**) ; 127-129 (**C**ar.); 139-138 (**C**ar.quat.); 165,6 (d, J=26Hz, **C**O_2Et).

Synthèse des composés $4b_1/4b_2$ (Figure 3) :

Dans un ballon sous atmosphère inerte contenant la lactone **1b** (269 mg, 0,5 mmol, 1 éq.) en solution dans le THF (5mL), le Et_2Zn (C=1,0 M dans hexanes, 1 mmol, 2 éq.) et le dibromofluoroactétate d'éthyle (0,14 mL, 1 mmol, 2 éq.) sont additionnés successivement au mélange. La solution est ensuite agitée à température ambiante pendant trois heures avant d'être hydrolysée par de l'éthanol, et évaporé sous pression réduite.

Le mélange est ensuite purifié sur gel de silice avec comme éluant un mélange cyclohexane/ acétate d'éthyle dans des proportions de 9,5 pour 0,5 afin d'obtenir les composés **$4b_1/4b_2$** sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (e.d = (92-8) en RMN ^{19}F) avec un rendement de 41 %.

Caractérisation des composés $4b_1/4b_2$



$4b_1/4b_2$

$C_{38}H_{40}FBrO_8$ M=723,74 g, mol^{-1}

Rf : 0,37 (cyclohexane/ acétate d'éthyle 8/2),

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282,5Mz) :

Diastéréoisomère minoritaire $4b_1$:

-127,2 ppm

Diastéréoisomère majoritaire $4b_2$:

-127,8 ppm

RMN ^1H ($CDCl_3$, 300Mz) :

1,1 (t, 0,8H, J=7,2Hz, C**H$_3$b$_1$**) ; 2,2 (t, 1,2H, J=7,2Hz, , C**H$_3$b$_2$**); 3,6-3,5 (dd, 1H, J=7-12Hz, H**6**); 3,9-3,7 (dd, 1H, J=7,3Hz, H**6**); 4,0 (s, 1H, H**4**); 4,0 (m, 1H, H**3**); 4,0 (m, 1H, H**5**); 4,1 (q, 2H, J=7,3Hz, C**H$_2$**); 4,2 (m, 1H, H**2**); 4,3-4,8 (m, 8H, 4 OC**H$_2$**Ph); 7,3 (m, 20H, **H**ar.).

RMN ^{13}C (CDCl$_3$, 75,5Mz) :

Diastéréoisomère minoritaire 4b$_1$:

13,9 (**C**H$_3$); 63,8 (**C**H$_2$) ; 68,7 (C**6**); 72,2 (C**5**); 72,8 (O**C**H$_2$Ph); 74,0 (O**C**H$_2$Ph); 74,8 (O**C**H$_2$Ph); 75,0 (C**4**); 75,1 (O**C**H$_2$Ph); 75,5 (C**2**) ; 81,9 (C**3**) ; 99,0 (d, J=295Hz, **C**F) ; 98,0 (d, J=23Hz, C**1**) ; 127-129 (**C**ar.); 139-138 (**C**ar.quat.); 165,6 (d, J=26Hz, **C**O$_2$Et).

Diastéréoisomère majoritaire 4b$_2$:

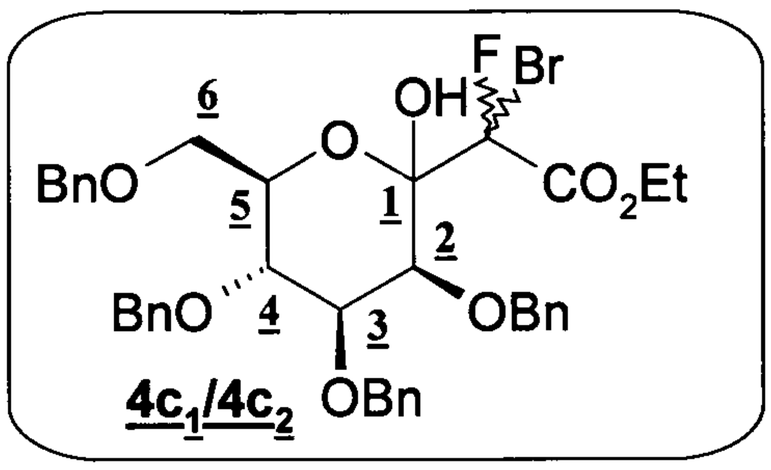
14,2 (**C**H$_3$); 64,0 (**C**H$_2$) ; 68,9 (C**6**); 72,4 (C**5**); 73,5 (O**C**H$_2$Ph); 73,8 (O**C**H$_2$Ph); 74,4 (C**4**); 74,9 (O**C**H2Ph); 75,5 (C**2**); 75,7 (O**C**H$_2$Ph) ; 81,4 (C**3**) ; 98,0 (d, J=274Hz, **C**F ; 98,5 (d, J=25Hz, C**1**) ; 127-129 (**C**ar.); 139-138 (**C**ar.quat.); 166,4 (d, J=26Hz, **C**O$_2$Et).

Synthèse des composés 4c$_1$/4c$_2$ (Figure 3)

Dans un ballon sous atmosphère inerte contenant la lactone **1c** (269 mg ; 0,5 mmol ; 1 éq.) en solution dans le THF (5 mL), le Et$_2$Zn (C=1,0 M dans hexanes, 1 mmol, 2 éq.) et le dibromofluoroactétate d'éthyle (0,14 mL ; 1 mmol ; 2 éq.) sont additionnés successivement au mélange. La solution est ensuite agité à température ambiante pendant trois heures avant d'être hydrolysée par de l'éthanol, et évaporé sous pression réduite.

Le mélange est ensuite purifié sur gel de silice avec comme éluant le mélange cyclohexane/ acétate d'éthyle dans des proportions de 9,5 pour 0,5 afin d'obtenir le composé sous forme de mélange de deux diastéréoisomères (ed = (42-58) en RMN ^{19}F) **4c$_1$/4c$_2$** avec un rendement pondéral de 43 %.

Caractérisation des composés 4c$_1$/4c$_2$



$C_{38}H_{40}FBrO_8$ M=723,74 g,mol^{-1}

Rf : 0,34 (cyclohexane/ acétate d'éthyle 8/2),

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282,5Mz) :

Diastéréoisomère minoritaire 4c$_1$:

-120,3 ppm

Diastéréoisomère majoritaire 4c$_2$:

-124,9 ppm

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300Mz) :

0,9 (t, 1H, J=7,1Hz, C**H$_3$c$_2$**) ; 1,1 (t, 1,2H, J=7,1Hz, C**H$_3$c$_1$**); 3,6-3,5 (dd, 1H, J=7-12Hz, H**6**); 3,9-3,7 (dd, 1H, J=7,3Hz, H**6**); 4,0 (s, 1H, H**4**); 4,0 (m, 1H, H**3**); 4,0 (m, 1H, H**5**); 4,1 (q, 2H, J=7,3Hz, C**H$_2$**); 4,2 (m, 1H, H**2**); 4,3-4,9 (m, 8H, 4 OC**H$_2$**Ph); 7,3-7,1 (m, 20H, **H**ar).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75,5Mz) :

Diastéréoisomère minoritaire 4c$_1$:

14,1 (**C**H$_3$); 64,0 (**C**H$_2$) ; 69,2 (**C**H$_2$); 73,4 (O**C**H$_2$Ph); 74,0 (O**C**H$_2$Ph); 74,6 (C**5**); 74,8 (O**C**H$_2$Ph); 75,1 (C**4**); 75,6 (O**C**H$_2$Ph); 76,7 (C**2**) ; 82,2 (C**3**) ; 98,2 (d, J=20Hz, C**1**) ; 103,2 (d, J=282Hz, **C**F) ; 128,9-127,8 (**C**ar.); 139,1-138,6 (**C**ar.quat.); 165,0 (d, J=25Hz, **C**O$_2$Et).

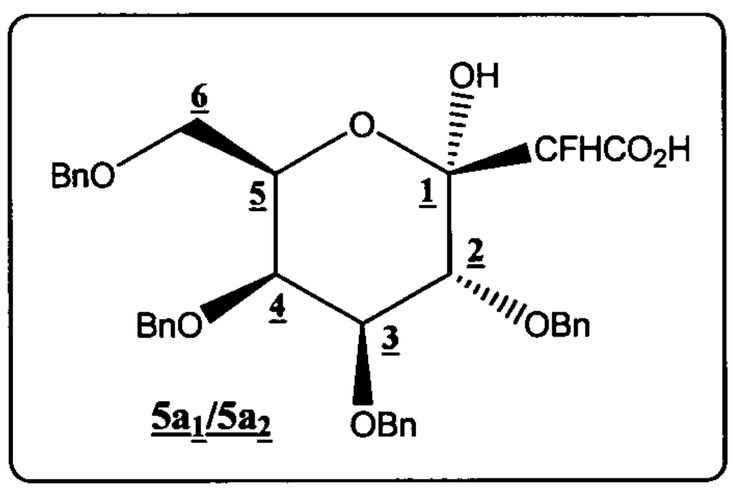
Diastéréoisomère majoritaire 4c$_2$:

14,0 (**C**H$_3$); 63,6 (**C**H$_2$) ; 69,5 (C**6**); 73,3 (O**C**H$_2$Ph); 73,8 (O**C**H$_2$Ph); 74,8 (O**C**H$_2$Ph); 74,9 (C**5**); 75,0 (C**2**); 75,6 (O**C**H$_2$Ph) ; 82,0 (C**3**) ; 98,9 (d, J=25Hz, C**1**) ; 100,6 (d, J=272Hz, **C**F) ; 127-129 (**C**ar.); 139-138 (**C**ar.quat.); 165,7 (d, J=27Hz, **C**O$_2$Et).

Synthèse des composés $5a_1$/ $5a_2$ (Figure 4)

Dans un ballon contenant l'ester **$2a_1$/$2a_2$** (500mg ; 0,776mmol ; 1éq.) en solution dans le THF (5mL), on additionne une solution constituée de LiOH (37mg ; 1,55mmol ; 2 éq.) solubilisée dans le minimum d'eau. La réaction est maintenue sous agitation toute la nuit. Une solution d'HCl 1M est ajoutée et le milieu est extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées pour obtenir le produit attendu sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 96%.

Caractérisation des composés $5a_1$/ $5a_2$



$5a_1$/$5a_2$

$C_{36}H_{37}FO_8$ M= 616,67 g.mol^{-1}

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282,5MHz)

-197,9 (d, J_{F-H}=49 Hz, 1F) : **$5a_1$**

-202,7 (d, J_{F-H}=47 Hz, 1F) : **$5a_2$**

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz)

3,4 (dd, 2,2-6,2 2H, H**6**) ; 3,8 (s, 1H, H**4**) ; 3,9 (dd , 2,4 et10 Hz, 1H, H**3**); 4,1 (tapp., 6,1Hz, 1H, H**5**) ; 4,2 (dd, 2,8 et Hz, 1H, H**2**) ; 4,3 (d, 11,9Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,4 (d, 12Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,5 (d, 11,7Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,6 (d, 11,1Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,7 (s, 2H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,8 (d, 12Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,9 (d, 11,2Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,9 (d, 47Hz, 1H, C**H**F) ; 7,2 (m, 20H, **H**ar).

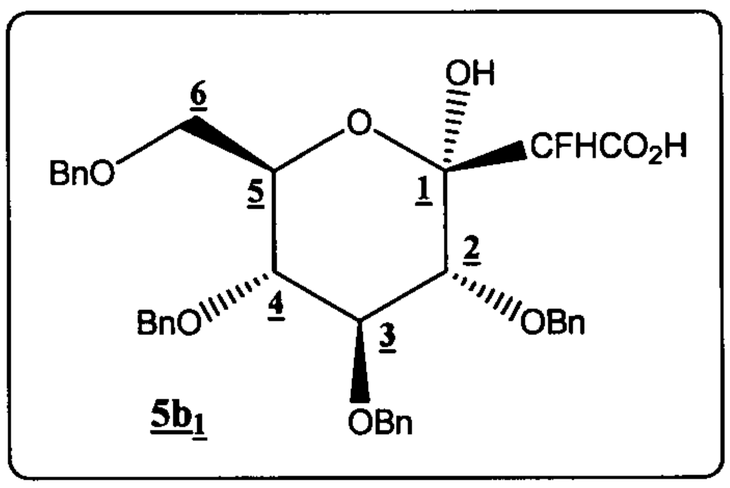
RMN ^{13}C ($CDCl_3$,75,5MHz)

69,2 (C**6**) ; 71,5 (C**5**) ; 73,2 (O**C**H$_2$Ph) ; 73,7 (O**C**H$_2$Ph) ; 74,8 (O**C**H$_2$Ph) ; 74,9 (C**4**) ; 75,2 (C**2**) ; 76,2 (O**C**H$_2$Ph) ; 80,6 (C**3**) ; 86,0 (d, 200Hz, **C**HF) ; 98,4 (d, 21Hz, C**1**) ; 128,0 –128,9 (**C**ar.) ; 137,9 ;138,3 ; 138,7 ; 139,0 (**C**ar. quat.) ; 171,0 (d, 24Hz, **C**O$_2$H).

Synthèse du composé $5b_1$ (Fig.4)

Dans un ballon sous atmosphère inerte contenant l'ester **$2b_1$** (275 mg ; 0.43 mmol ; 1 éq.) en solution dans l'éthanol (7 mL), une solution aqueuse de lithine (2M ; 2 éq.) est ajoutée et le mélange est agité pendant la nuit à température ambiante. Le milieu est concentré et dissout dans le DCM (5 mL), il est ensuite acidifié avec une solution d'HCl 1M (20 mL). Le mélange est extrait avec du DCM (3 x 20 mL), et les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution saturée de NaCl et concentrées directement. L'acide **$5b_1$** est isolé ainsi comme un solide jaune qui peut être utilisée directement pour la prochaine étape sans purifications supplémentaires avec un rendement brut de 92%.

Caractérisation du composé $5b_1$



$5b_1$

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282MHz)

-197,9 (d, $^2J_{F-H}$ 46.1).

RMN ^1H ($CDCl_3$, 300MHz)

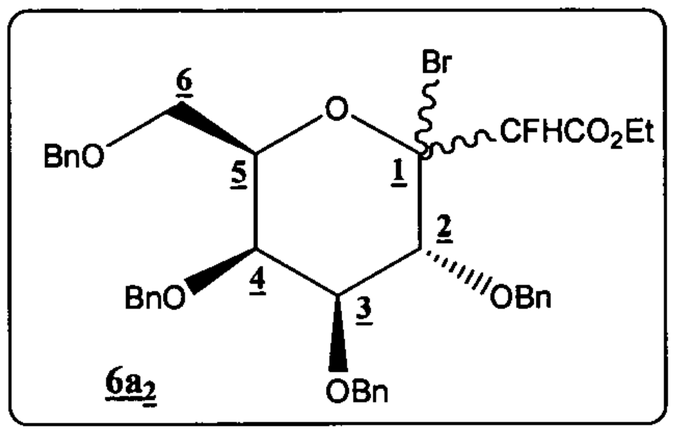
3.42-3.71 (m, 4H), 3.94-4.09 (m, 2H), 4.29-4.91 (m, 9H), 7.03-7.28 (m, 20H, H_{Ar}).

Synthèse du composés $6a_2$ (Figure 5)

Dans un ballon sous atmosphère inerte contenant le monofluoroester **$2a_2$** (230 mg ; 0,36 mmol : 1 éq.) en solution dans le dichlorométhane anhydre (3 mL) à -30°C, on additionne goutte à goutte le $SOBr_2$ (41 µL ; 0,535 mmol ; 1,5 éq.). Après 30 minutes, on introduit la pyridine (42 µL ; 0,535 mmol ; 1,5 éq.). et on laisse sous agitation 30 minutes de plus à -30°C. Une solution d'HCl 2M est ajoutée et la phase est extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le

produit brut est obtenu sous forme d'une huile jaune claire avec un rendement pondéral de 80%.

Caractérisation du composé $6a_2$



$C_{38}H_{40}BrFO_7$ M= 706,62 g.mol^{-1}

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282MHz)

-188,0 (d, 45Hz).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz)

0,97 (t, 7,1Hz, 3H, C**H**$_3$); 3,51 (dd, 5,4 et 9,1Hz, 1H, 1H**6**) ; 3,60 (tapp, 8,6Hz, 1H, 1H**6**) ; 3,91-4,1 (m, 5H, H**4**, H**3**, C**H**$_2$, H**5**) ; 4,22 (d, 9,4Hz, 1H, H**2**) ; 4,37 (d, 11,8Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,43 (d, 11,8Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,45 (d, 11Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,63 (d, 11,5Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,68 (d, 11,8Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,78 (d, 11,6Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,86 (d, 11Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 5,01 (d, 11,5Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 5,07 (d, 46Hz, 1H, C**H**F) ; 7,2 (m, 20H, **H**ar)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$,75,5MHz)

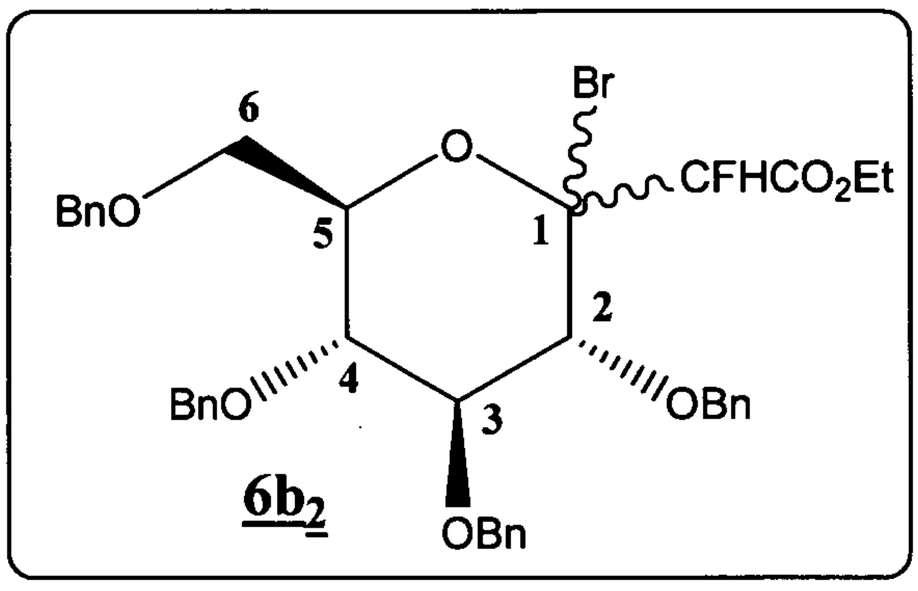
14,2 (**C**H$_3$) ; 62,7 (**C**H$_2$) ; 67,4 (C**6**) ; 73,0 (O**C**H$_2$Ph) ; 73,6 (C**4**) ; 74,0 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,0 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,3 (O**C**H$_2$Ph) ; 76,2 (C**2**) ; 76,4 (C**5**) ; 82,3 (C**3**) ; 89,5 (d, 199Hz, **C**HF) ; 106,9 (d , 18 Hz, C**1**) ; 127,5 –128,9 (**C**ar.) ; 138,0; 138,3 ; 138,7 ; 138,9 (**C**ar. quat.) ; 164,9 (d, 27Hz, **C**O$_2$Et).

Synthèse du composé $6b_2$ (Figure 5)

Dans un ballon sous atmosphère inerte contenant le monofluoroester **$2b_2$** (500 mg ; 0,775 mmol : 1 éq.) en solution dans le dichlorométhane anhydre (6 mL) à -30°C, on additionne goutte à goutte le $SOBr_2$ (88 µL ; 1,13 mmol ; 1,5 éq.). Après 30 minutes, on introduit la pyridine (92 µL ; 1,13 mmol ; 1,5 éq.) et on laisse sous agitation 30 minutes de plus à -30°C. Une solution d'HCl 2M est ajoutée et la phase est extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Le produit **6b$_2$** brut est obtenu sous forme d'une huile marron avec un rendement pondéral de 85%.

Caractérisation du composé 6b$_2$



6b$_2$

$C_{38}H_{40}BrFO_7$ M= 706,62 g.mol^{-1}

RMN ^{19}F (CDCl$_3$, 282MHz)

-188,09 (d, 45Hz).

RMN ^{1}H (CDCl$_3$, 300MHz)

1,1 (t, 7,1Hz, 3H, C**H**$_3$); 3,6 (dd,1,7-11,5Hz, 1H, 1H**6**) ; 3,7 (m, 2H, H**2**, 1H**6**) ; 3,8 (dd , 9Hz, 1H, H**4**); 3,9 (td, 2,2-10,1Hz, 1H, H**5**) ; 4,1 (qdt, 7,1Hz, 2H, C**H**$_2$) ; 4,1 (dd, 9,2, 1H, H**3**) ; 4,4-5 (m, 8H, 4OC**H**$_2$Ph) ; 5,06 (d, 46Hz, 1H, C**H**F) ; 7,2 (m, 20H, **H**ar)

RMN ^{13}C (CDCl$_3$,75,5MHz)

14,4 (**C**H$_3$) ; 62,8 (**C**H$_2$) ; 67,7 (C**6**) ; 73,7 (O**C**H$_2$Ph) ; 75 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,7 (O**C**H$_2$Ph) ; 76,2 (O**C**H$_2$Ph) ; 76,6 (C**2**) ; 78,1 (C**5**) ; 79,9 (C**4**) ; 84,7 (C**3**) ; 89,5 (d, 203 Hz, **C**HF) ; 105,7 (d , 18 Hz, C**1**) ; 127,5 –128,9 (**C**ar.) ; 138,2 ;138,4 ; 138,5 (**C**ar. quat.) ; 165,4 (d, 26Hz, **C**O$_2$Et).

La même réaction conduite dans les mêmes conditions sur le composé **2b$_1$** conduit au composé **6b$_1$**.

RMN ^{19}F (CDCl$_3$, 282MHz)

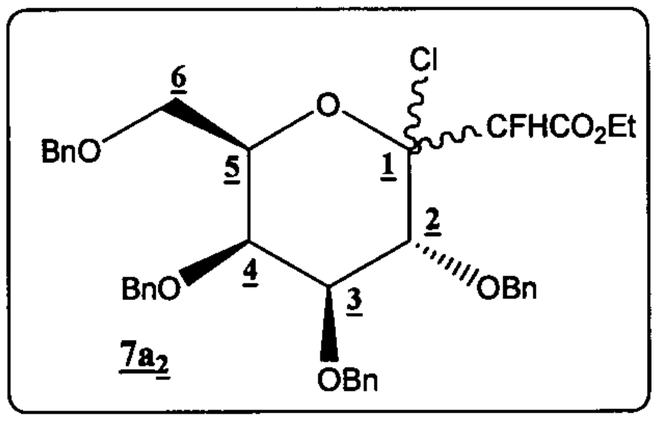
-182,2 (d, 47Hz).

Synthèse du composé 7a$_2$ (Figure 6)

Dans un ballon sous atmosphère inerte contenant le monofluoroester **2a$_2$** (95 mg ; 0,147 mmol : 1 éq.) en solution dans le dichlorométhane anhydre (2mL) à -30°C, on additionne goutte à goutte le chlorure de thionyle $SOCl_2$ (16 µL ; 0,221 mmol ; 1,5 éq.). Après 30 minutes, on introduit la pyridine (17 µL ; 0,221 mmol ; 1,5 éq.). et on

laisse sous agitation 30 minutes de plus toujours à -30°C. Une solution d'HCl 2M est ajoutée et la phase est extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est obtenu sous forme d'une huile jaune claire avec un rendement pondéral de 83%.

Caractérisation du composé $7a_2$



$7a_2$

$C_{38}H_{40}ClFO_7$ M= 663,17 g.mol^{-1}

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282MHz)

-194,9 (d, 1F, 46Hz)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz)

0,98 (t, 7,1Hz, 3H, C**H**$_3$); 3,50 (dd, 5,4-9,1, 1H, H**6**) ; 3,58 (tapp., 8,6Hz, 1H, H**6**) ; 3,92-4,09 (m, 4H, H**4,** H**3,** C**H**$_2$); 4,16 (m, 1H, H**5**) ; 4,37 (d, 11,8Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,43 (d, 11,4Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,46 (d, 10,9Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,48 (d, 9,3Hz, 1H, H**2**) ; 4,63 (d, 11,4Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,68 (d, 11,4Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,75 (d, 11,5Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,86 (d, 11,1Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,99 (d, 11,4Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 5,02 (d, 46Hz, 1H, C**H**F) ; 7,23 (m, 20H, **H**ar)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$,75,5MHz)

14,2 (**C**H$_3$) ; 62,6 (**C**H$_2$) ; 67,6 (C**6**) ; 73,0 (O**C**H$_2$Ph) ; 73,8 ; 74,0 (O**C**H$_2$Ph) 74,4 ; 75,2 (2O**C**H$_2$Ph) ; 76,0 ; 81,3 ; 89,2 (d, 200Hz ; **C**FH) ; 127,7–128,9 (**C**ar.) ; 138,3 ; 138,6 ; 139,0 (**C**ar. quat.) ; 161,4 et 161,9 (2t, 32 Hz, **C**O$_2$Et).

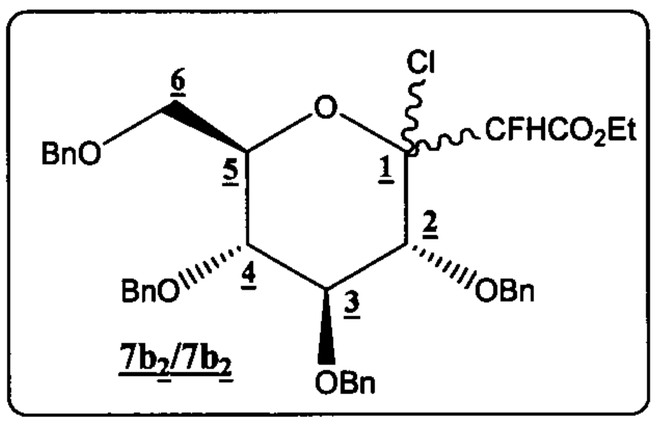
Synthèse du composé $7b_1/7b_2$ (Figure 6)

Le mélange des deux diastéréomères de l'ester **$2b_1/2b_2$** (500 mg ; 0.77 mmol ; 1 éq.) est placé dans le dichlorométhane (20 mL) et additionné l'halogénure de thionyl (138 mg ; 1.16 mmol ; 1.5 éq.) à –30°C. Après 30 min à –30°C, la pyridine (92 mg ; 1.16 mmol ; 1.5 éq.) est ajoutée et la solution est agitée 30 min supplémentaires. La solution est hydrolysée avec HCl 2N (20 mL) puis extraite avec du dichlorométhane (3 x 20 mL). Les

phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (30 mL) puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées. Le brut réactionnel est alors purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec un éluant cyclohexane / acétate d'éthyle (80 : 20).

Les 2 diatéréomères **2b$_1$/2b$_2$** sont isolés sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 78%.

Caractérisation du composé 7b$_1$/7b$_2$



$C_{38}H_{40}ClFO_7$ M= 663,17 g.mol^{-1}

Rf = 0.50, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (8 : 2).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282MHz)

-186.4 (1F, d, $^2J_{F\text{-}H7}$ 47.2) **7b$_1$**

-195.0 (1F, d, $^2J_{F\text{-}H7}$ 46.1) **7b$_2$**

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz)

1.10 (t, 3H, $^3J_{H10\text{-}H10}$ 7.2, C**H$_3$**), 1.11-1.21 (m, 3H, C**H$_3$**), 3.55-3.78 (m, 3H, H**6**), 3.91-4.08 (m, 3H), 4.19 (q, 2H, $^3J_{H9\text{-}H10}$ 7.2, C**H$_3$**), 4.39-4.57 (m, 4H), 4.67-5.20 (m, 5H, H7), 7.20-7.25 (20H$_{Ar}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75MHz)

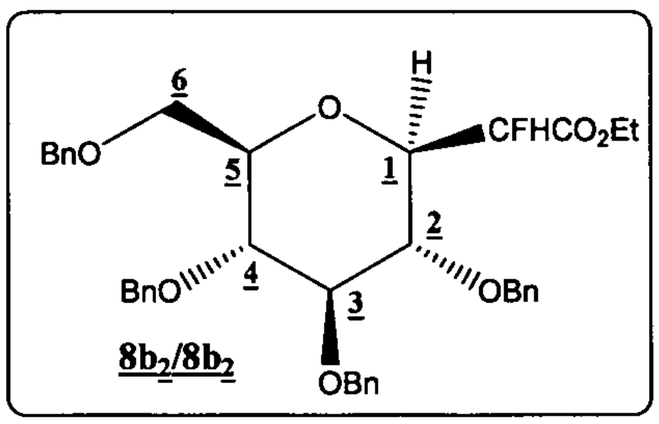
14.4 (**C**H$_3$), 14.5 (**C**H$_3$), 62.4 (**C**H$_3$), 62.8 (**C**H$_3$), 67.9 (C**6**), 68.2 (C**6**), 73.7, 73.9, 74.7, 75.4, 76.3, 79.3, 79.6, 83.0, 83.5, 88.9 (d, $^1J_{C7\text{-}F}$ 201.0, **C**F), 89.2 (d, $^1J_{C7\text{-}F}$ 195.9, **C**F), 103.0 (d, $^2J_{C1\text{-}F}$ 22.8, C**1**), 105.0 (d, $^2J_{C1\text{-}F}$ 18.3, C**1**), 127.3, 127.7, 127.7, 127.8, 127.8, 127.8, 127.9, 127.9, 128.0, 128.0, 128.1, 128.1, 128.3, 128.4, 128.5, 128.5, 128.6, 137.8, 137.9, 138.0, 138.1, 138.2, 138.3, 138.3, 138.3, 165.1 (d, $^2J_{C8\text{-}F}$ 33.1, **C**O$_2$Et), 165.5 (d, $^2J_{C8\text{-}F}$ 33.1, **C**O$_2$Et).

Synthèse du composé $8b_1/8b_2$ (Figure 7)

Le produit chloré $7b_1/7b_2$ (240 mg ; 0.36 mmol ; 1.0 éq.) est placé avec le tributyl étain (422 mg ; 1.50 mmol ; 4.0 éq.) dans du toluène sec (20 mL) et la solution est porté à reflux pendant quatre heures. Après retour à la température ambiante, le milieu est concentré et purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec un éluant cyclohexane / acétate d'éthyle (80 : 20). Le produit est isolé avec 63% de rendement.

La réaction peut être conduite dans les mêmes conditions à partir des dérivés bromés $6b_1/6b_2$ pour conduire aux mêmes composés $8b_1/8b_2$

Caractérisation du composé $8b_1/8b_2$



$C_{38}H_{41}FO_7$ M= 628 g.mol^{-1}

Rf = 0.43, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (8 : 2).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282MHz)

-203.1 (1F, dd, $^2J_{F\text{-}H7}$ 48.7, $^3J_{F\text{-}H1}$ 23.6) $8b_2$.

-208.4 (1F, dd, $^2J_{F\text{-}H7}$ 48.0, $^3J_{F\text{-}H1}$ 31.1) $8b_1$.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 300MHz)

1.03 (t, 3H, $^3J_{H10\text{-}H9}$ 7.2, C**H**$_3$), 1.15 (t, 3H, $^3J_{H10\text{-}H9}$ 6.7, C**H**$_3$), 3.50-3.72 (m, 7H, H2, H3, H4, H5, 2H6), 3.88 (q_{app}, 2H, $^3J_{H9\text{-}H10}$ 6.7, C**H**$_2$), 4.15 (dd, 2H, $^3J_{H9\text{-}H10}$ 7.2, 3.2, C**H**$_2$), 4.45-4.64 (m, 4H), 4.72-4.88 (m, 5H), 5.08 (d, 1H, $^2J_{H7\text{-}F}$ 48.0, CF**H**), 5.08 (d, 1H, $^2J_{H7\text{-}F}$ 48.7, CF**H**), 7.10-7.28 (m, 20H, **H**$_{Ar}$).

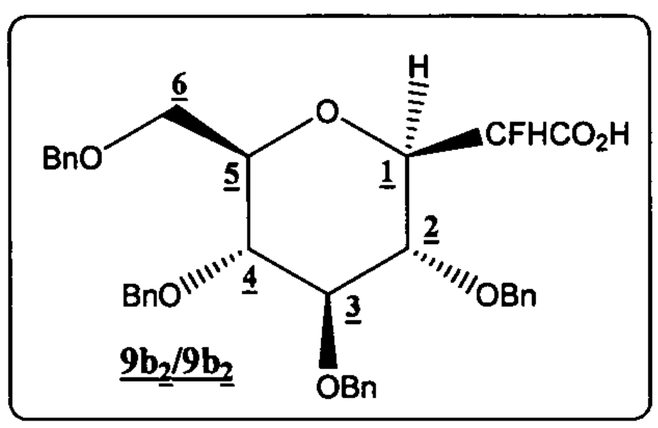
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75MHz)

14.4 (**C**H$_3$), 14.6 (C10), 61.6 (**C**H$_3$), 61.8 (**C**H$_2$), 68.9 (C6), 73.8, 74.0, 75.0, 75.6, 75.7, 76.1, 76.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ 7.0), 77.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ 4.0), 78.6, 78.8, 79.4, 79.6, 79.9, 80.5, 87.0 (d, $^1J_{C7\text{-}F}$ 191.8, **C**F), 87.5 (d, $^2J_{C1\text{-}F}$ 22.1, C1), 88.6 (d, $^1J_{C7\text{-}F}$ 190.8, **C**F), 127.6, 127.6, 127.7, 127.8, 127.8, 127.9, 127.9, 128.0, 128.0, 128.1, 128.2, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.6, 128.7, 137.9, 138.0, 138.2, 138.2, 138.3, 167.0 (d, $^2J_{C8\text{-}F}$ 24.6, **C**O$_2$Et), 167.7 (d, $^2J_{C8\text{-}F}$ 24.6, **C**O$_2$Et).

Synthèse du composé $9b_1/9b_2$ (Figure 8)

Dans un ballon sous atmosphère inerte contenant l'ester **$8b_1/8b_2$** (140 mg ; 0.223 mmol ; 1 éq.) en solution dans l'éthanol (12 mL), une solution aqueuse de lithine (2M ; 2 éq.) est ajoutée et le mélange est agité pendant la nuit à température ambiante. Le milieu est concentré et dissout dans le DCM (15 mL), il est ensuite acidifié avec une solution d'HCl 2M (20 mL). Le mélange est extrait avec du DCM (3 x 20 mL), et les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution saturée de NaCl (30 mL) et concentrées directement. L'acide **$9b_1/9b_2$** est isolé ainsi comme une huile incolore avec un rendement brut de 99%.

Caractérisation du composé $9b_1/9b_2$



$9b_2/9b_2$

$C_{36}H_{37}FO_7$ M= 600 g.mol^{-1}

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282MHz)

-202.1 (1F, dd, $^2J_{F-H7}$ 45.1, $^3J_{F-H1}$ 19.3) **$9b_2$**.

-207.2 (1F, dd, $^2J_{F-H7}$ 46.1, $^3J_{F-H1}$ 30.0) **$9b_1$**.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 300MHz)

3.46-3.72 (m, 7H, H**1**, H**2**, H**3**, H**4**, H**5**, 2H**6**), 4.43-4.50 (m, 2H), 4.54-4.87 (m, 6H), 5.02 (d, $^2J_{H7-F}$ 47.8, CF**H**), 5.06 (d, $^2J_{H7-F}$ 48.5, CF**H**), 7.09-7.31 (20**H**$_{Ar}$).

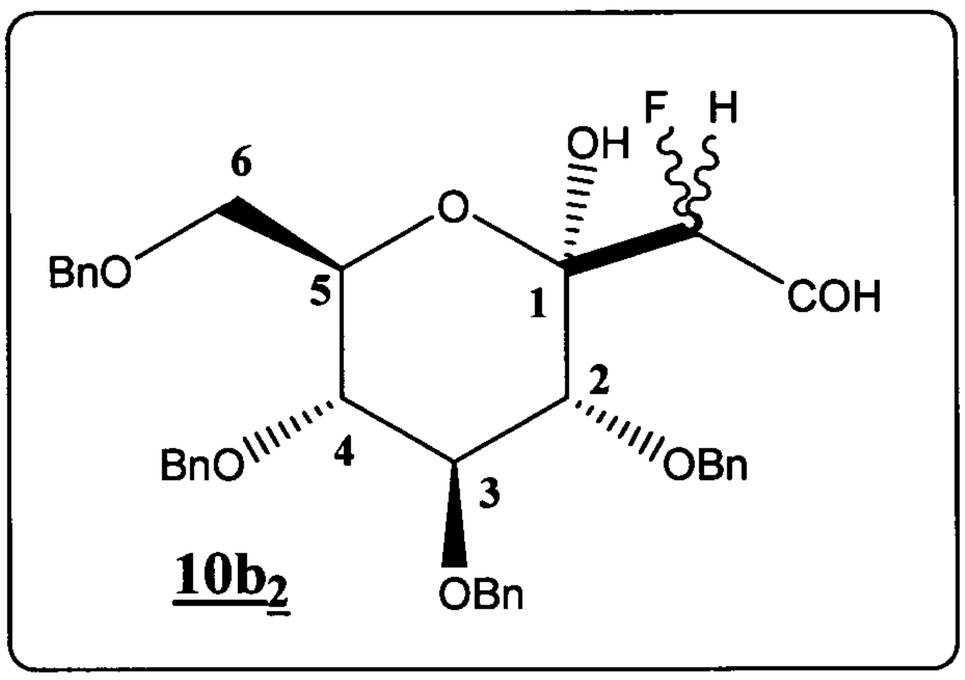
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75MHz)

68.6, 68.8, 73.3, 73.6, 74.8, 75.3, 75.4, 75.8, 76.4, 76.5, 77.5, 77.5, 78.2, 78.7, 79.0, 79.5, 79.7, 86.3 (d, $^1J_{C7-F}$ 191.0, **C**F), 86.6 (d, $^2J_{C1-F}$ 18.8, C**1**), 87.7 (d, $^1J_{C7-F}$ 191.9, C7), 127.5, 127.6, 127.8, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.1, 128.2, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 128.6, 128.7, 137.8, 137.9, 138.3, 138.4, 171.5 (d, $^2J_{C8-F}$ 24.6, **C**O_2Et).

Synthèse des composés $10b_2$ (Figure 9)

Dans un ballon sous atmosphère inerte contenant l'ester **$2b_2$** (290mg ; 0,45 mmol ; 1 éq.) en solution dans le toluène anhydre (5 mL) à -78°C, une solution de DIBAL-H 1M dans le toluène est ajouté (1,35 mL ; 1,35 mmol ; 3 éq.). Le milieu est laissé sous agitation à -78°C pendant 2h30mn , puis une solution de DIBAL-H est à nouveau ajoutée (450 µL ; 0,45 mmol ; 1 éq.). Le milieu est encore agité pendant 30 mn à -78°C puis l'éthanol est additionné (2mL). La solution est remontée à -20°C pendant 10mn, et une solution de sels de Rochelles à 20% (40mL) est ajoutée. Le mélange est laissé sous forte agitation pendant plusieurs heures. L'acétate d'éthyle est ajouté (20mL),puis après décantation, la phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle (2*15mL).Puis les phases organiques sont rassemblées et lavées deux fois avec une solution aqueuse saturée de NaCl (2*15mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées.

Caractérisation de $10b_2$



$10b_2$

$C_{36}H_{37}FO_7$ M= 600,67 g.mol^{-1}

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282,5 MHz)

-211,4 (dd, J_{F-H}=48Hz et 8Hz)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz)

3,57-3,62 (m, 4H, H**6**, H**2**, H**4**) ; 3,96 (m, 1H, H**5**) ; 3,97 (t , 9,1Hz, 1H, H**3**); 4,44 (d, 12,3Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,48 (d, 12,3Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,50 (d, 11,8Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,53 (d, 10,8Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,6 (d, 49Hz, 1H, C**H**F) ; 4,72 (d, 10,8Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,77 (d, 11,2Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,85 (d, 11,1Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 7,07-7,25 (m, 20H, **H**ar) ; 9,45 (d, 7,4Hz, 1H, C**H**O).

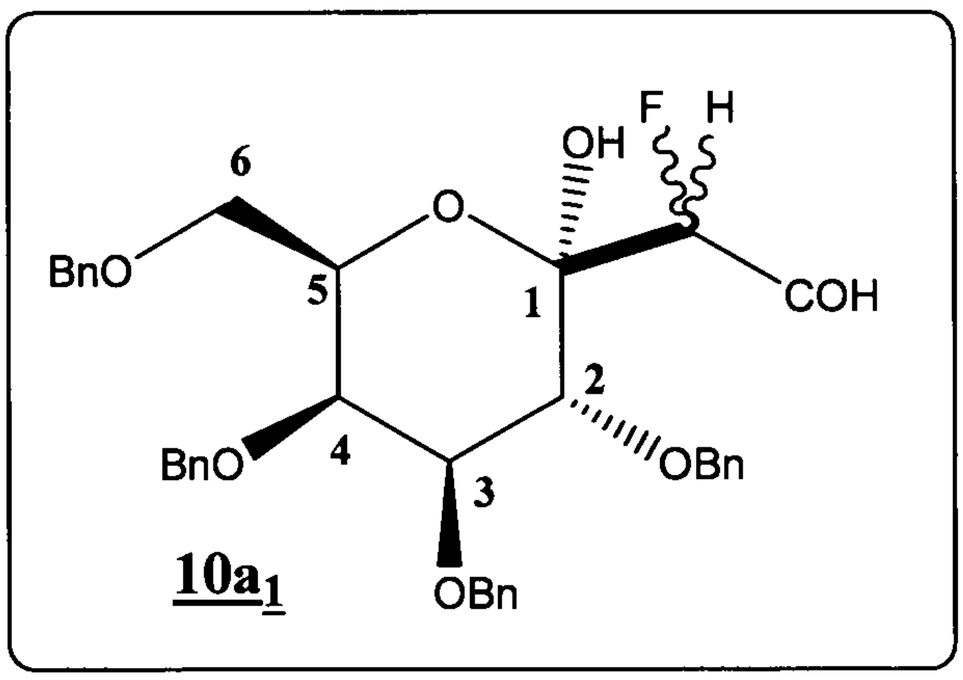
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75,5MHz)

68,8 (C**6**) ; 72,6 (C**5**) ; 73,8 (O**C**H_2Ph) ; 75,4 (O**C**H_2Ph) ; 75,5 (O**C**H_2Ph) ; 76,0 (O**C**H_2Ph) ; 77,9 (C**2**) ; 78,4 (C**4**) ; 83,5 (C**3**) ; 94,1 (d, 192 Hz, **C**HF) ; 98,2 (d , 20 Hz, C**1**) ; 128,0 –128,9 (**C**ar.) ; 137,6 ;138,3 ; 138,4 ; 138,6 (**C**ar. quat.) ; 196,2 (d, 30Hz, **C**HO).

Synthèse des composés $10a_1$ (Figure 11)

Dans un ballon sous atmosphère inerte à -78°C, contenant du DMSO (12µL ; 0,16mmol ; 5éq.) dans le dichlorométhane (1mL), une solution de chlorure d'oxalyle (7µL, 0,073mmol ; 2,2éq.) dans le dichlorométhane (1mL) est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité pendant 15 mn à -78°C, puis l'alcool **$11a_1$** (20mg ; 0,033 mmol ; 1 éq.) est additionné. On laisse la température remonter à -40°C en 1 heure, puis la triéthylamine (24µL ; 0,17mmol, 5 éq.) est introduite. La température est laissée remonter à l'ambiante en deux heures, et une solution saturé de NaCl est ajoutée. Le milieu est extrait trois fois au dichlorométhane, puis les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées. Le produit est ensuite purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec un éluant cyclohexane / acétate d'éthyle (80 : 20). Le produit est isolé avec 31% de rendement sous la forme d'une huile incolore.

Caractérisation de $10a_1$



$10a_1$

$C_{36}H_{37}FO_7$ M= 600,67 g.mol^{-1}

Rf = 0.45, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (6 : 4).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282,5 MHz)

-205,4 (dd, J_{F-H}=47,3Hz et 7,5Hz)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz)

3,51 (dd, 11,4Hz et 1,7Hz, 1H, 1H**6**) ; 3,63-3,77 (m, 3H, 1H**6**, H**2**, H**4**) ; 3,88-3,97 (m, 2H, H**5**, H**3**); 4,39-4,9 (m, 8H, 4OC**H**$_2$Ph) ; 4,62 (d, 47,7Hz, 1H, C**H**F) ; 7,07-7,25 (m, 20H, **H**ar) ; 9,74 (d, 7Hz, 1H, C**H**O).

RMN ^{13}C (CDCl$_3$, 75,5MHz)

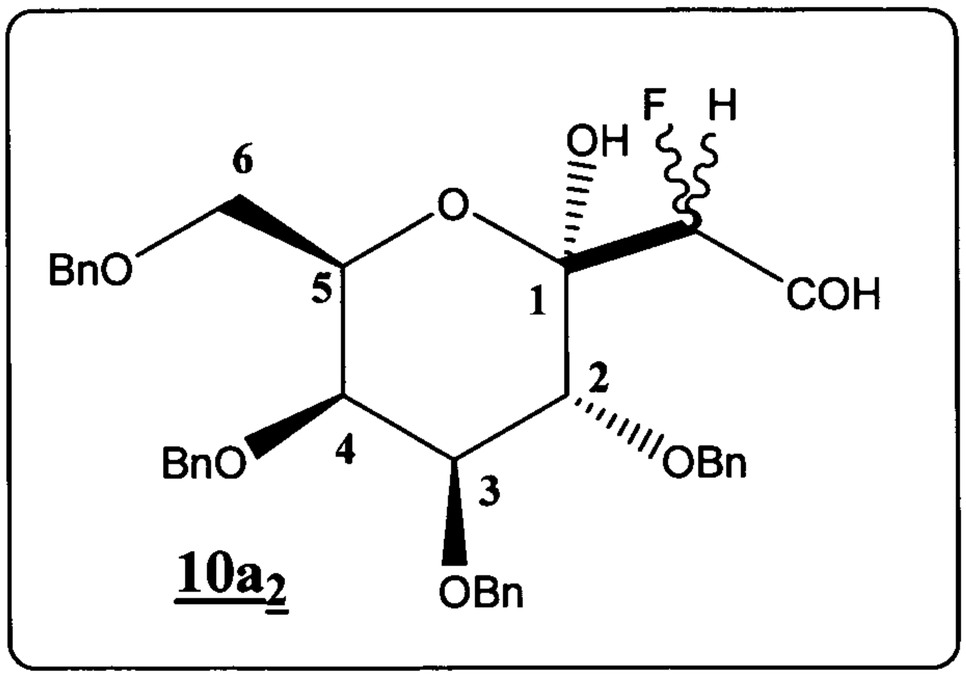
68,8 (C**6**) ; 73,0 (C**5**) ; 73,7 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,5 (O**C**H$_2$Ph) ; 76,0 (O**C**H$_2$Ph) ; 76,1 (O**C**H$_2$Ph) ; 78,2 (C**2**) ; 78,4 (C**4**) ; 83,2 (C**3**) ; 91,1 (d, 175 Hz, **C**HF) ; 128,0 –129,0 (**C**ar.) ; 137,8 ;138,3 ; 138,4 ; 138,7 (**C**ar. quat.) ; 200 (d, 30Hz, **C**HO).

Masse (ESI+) : 601 (M+H$^+$) ; 618,27(M :hydrate H_2O) ; 636,27 (M :hydrate $2H_2O$) .

Synthèse des composés 10a$_2$ (Figure 14)

Dans un ballon sous atmosphère inerte à -78°C, contenant le produit **13a$_2$** (0,165mmol ; 1éq.) dans le tétrahydrofurane anhydre (3mL), une solution de DIBAL-H 1M dans le toluène (0,25mL, 0,25mmol, 1,5éq.) est additionnée lentement. Le milieu est laissé sous agitation à -78°C pendant 4 heures. Puis une solution saturée de NH4Cl est ajoutée et le milieu est ramené à température ambiante. Après ajout d'une solution d(HCl 1M, le milieu est extrait trois fois au dichlorométhane, puis les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution saturée de $NaHCO_3$, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées. Le produit est ensuite purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec un éluant cyclohexane / acétate d'éthyle (80 : 20). Le produit est isolé avec 30% de rendement sous la forme d'une huile incolore.

Caractérisation de 10a$_2$



10a$_2$

$C_{36}H_{37}FO_7$ M= 600,67 g.mol^{-1}

Rf = 0.6, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (7 : 3).

RMN ^{19}F (CDCl$_3$, 282,5 MHz)

-211,1 (dd, J_{F-H}=47,2Hz et 7,5Hz)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz)

3,55-3,46 (m, 2H, H**6**) ; 3,8 (s,1H, O**H**) ; 3,90 (dd, 9,7Hz et 2,7Hz, 1H, H**3**) ; 3,92 (s, 1H, H**4**) ; 4,06 (t, 9,6Hz, 1H, H**5**,); 4,12 (d, 9,6Hz, 1H, H**2**,) ; 4,34 (d, 11,9Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,39 (d, 11,9Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,51 (d, 11,8Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,52 (d, 10,6Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,57 (d, 11,6Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,59 (d, 47,6Hz, 1H, C**H**F) ; 4,67 (d, 11,5Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,85 (d, 11,8Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,88 (d, 10,6Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 7,30 (m, 20H, **H**ar) ; 9,41 (d, 8,3Hz, 1H, C**H**O).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75,5MHz)

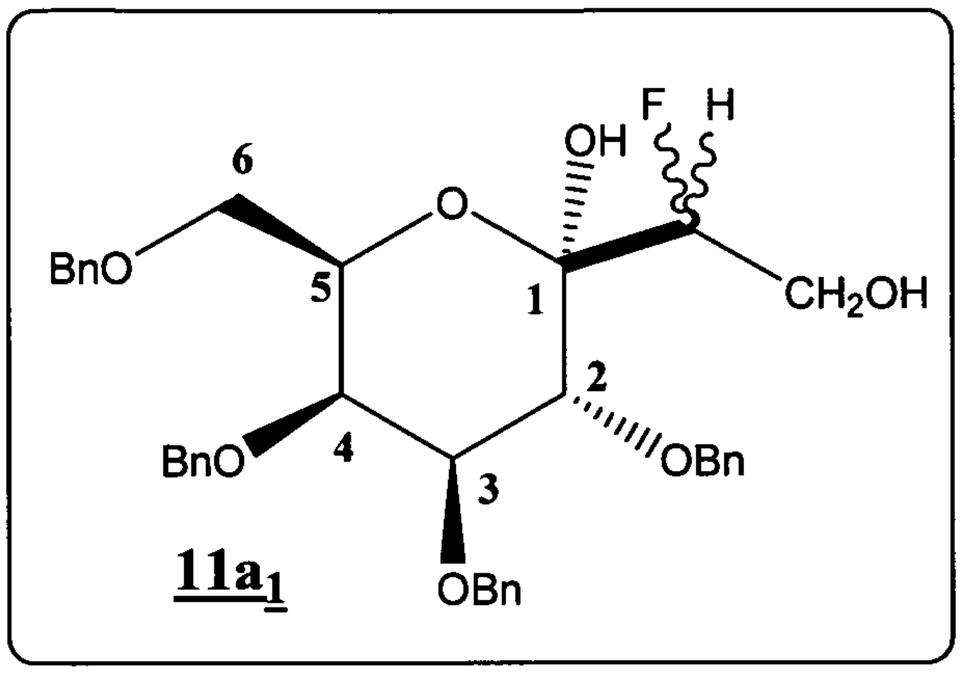
68,8 (C**6**) ; 71,4 (C**5**) ; 72,7 (O**C**H$_2$Ph) ; 73,9 (O**C**H$_2$Ph) ; 74,0 (C**4**) ; 74,5 (C**2**) ; 74,7 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,4 (O**C**H$_2$Ph) ; 81,1 (C**3**) ; 94,4 (d, 190,8Hz, **C**HF) ; 98,6 (d, 20Hz, C**1**) ; 127,9 ; 128,0 ; 128,1; 128,2; 128,3; 128,4; 128,7; 128,8; 128,9; 129,0 (**C**ar.) ; 137,8 ;138,1 ; 138,3 ; 139,0 (**C**ar. quat.) ; 195,5 (d, 28Hz, **C**HO).

Masse (ESI+) : 655,33 (M :hydrate OMe+Na).

Synthèse du composé 11a$_1$ (Figure 10)

Dans un ballon sous atmosphère inerte contenant l'ester **2a$_1$** (52mg ; 0,08 mmol ; 1 éq.) en solution dans l'éthanol (5 mL) le $NaBH_4$ (10mg, 0,241mmol, 3 éq.) est ajouté et le milieu est laissé sous agitation pendant 12 heures. Le mélange est concentré puis repris dans un mélange dichlorométhane, eau ,puis après décantation, la phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane. Puis les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (15mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées. Le brut est ensuite purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec un éluant cyclohexane / acétate d'éthyle (50 : 50). Le produit est isolé avec 38% de rendement sous la forme d'une huile incolore.

Caractérisation de $11a_1$



$11a_1$

$C_{36}H_{39}FO_7$ M= 602,69 g.mol^{-1}

Rf : 0,53 (cyclohexane/ acétate d'éthyle 5/5),

RMN ^{19}F (CDCl$_3$, 282,5 MHz)

-199,2 (dt, J_{F-H}=46,1Hz et 19,3Hz)

RMN ^{1}H (CDCl$_3$, 300MHz)

2,11 (s, , 1H, O**H**) ; 3,58-3,65 (m, 3H,H**2** et 2H**6**); 3,81-4,00 (m, 5H, C**H**$_2$, H**4**, H**5**, H**3**); 4,44 (td, 3,7Hz et 46,5Hz, 1H, C**H**F) ; 4,48 -4,81 (m, 8H, 4 OC**H**$_2$Ph) ; 7,26 (m, 20H, **H**ar.).

RMN ^{13}C (CDCl$_3$, 75,5MHz)

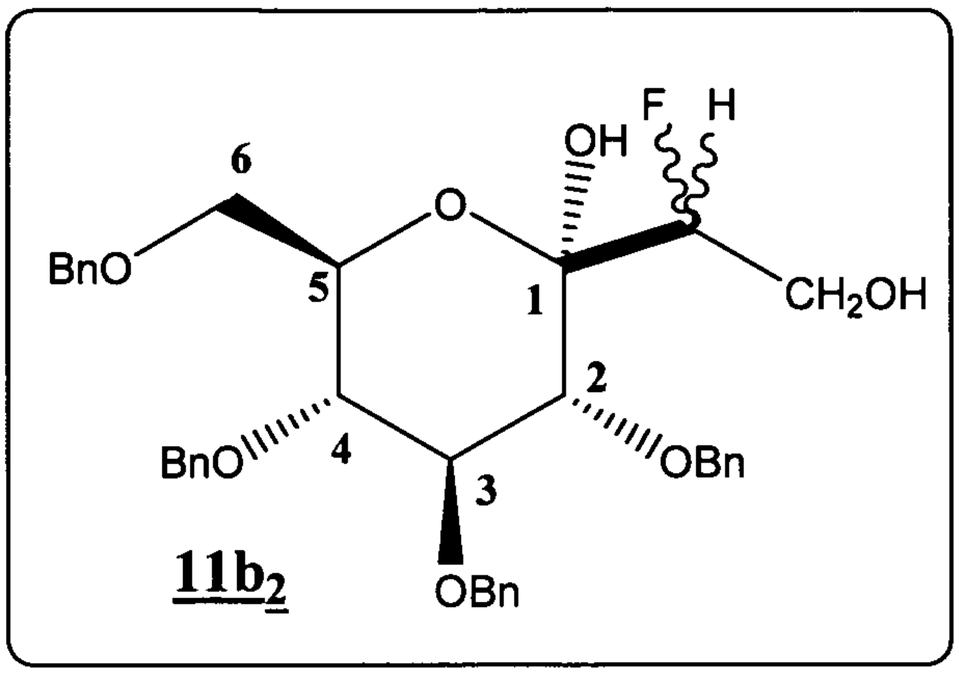
60,4 (d, 24,6Hz, **C**H$_2$) ; 68,8 (C**6**) ; 72,1 (C**5**) ; 73,6 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,2 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,9 (2C) (O**C**H$_2$Ph) ; 78,1 (C**2**) ; 78,6 (C**4**) ; 83,3 (C**3**) ; 90,1 (d, 183Hz, **C**HF) ; 97,9 (d , 22Hz, C**1**) ; 127,8 ; 127,9 (2C) ; 128,0 ; 128,1 ; 128,3 ; 128,6 (2C) (**C**ar.) ; 137,8 ;138,0 (2C) ; 138,4 (**C**ar. quat.).

Masse (ESI+) : 625,33 (M+Na).

Synthèse du composé $11b_2$ (Figure 10)

Dans un ballon sous atmosphère inerte contenant l'ester **$2b_2$** (52mg ; 0,08 mmol ; 1 éq.) en solution dans l'éthanol (5 mL) le $NaBH_4$ (10mg, 0,241mmol, 3 éq.) est ajouté et le milieu est laissé sous agitation pendant 12 heures. Le mélange est concentré puis repris dans un mélange dichlorométhane, eau ,puis après décantation, la phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane. Puis les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (15mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées. Le brut est ensuite purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec un éluant cyclohexane / acétate d'éthyle (50 : 50). Le produit est isolé avec 42% de rendement sous la forme d'une huile incolore.

Caractérisation de $11b_2$



$C_{36}H_{39}FO_7$ M= 602,69 g.mol^{-1}

Rf : 0,53 (cyclohexane/ acétate d'éthyle 5/5),

RMN ^{19}F (CDCl$_3$, 282,5 MHz)

-209,7 (dddd, J_{F-H}=47,3Hz, 27Hz, 22,6Hz et 4,3Hz)

RMN ^{1}H (CDCl$_3$, 300MHz)

2,26 (dd, 5,1Hz et 7Hz, 1H, O**H**) ; 3,44 (dd, 0,9Hz et 9,1Hz, 1H,H**2**) ; 3,50-3,67 (m, 5H, 2H**6**, C**H**$_2$, H**4**) ; 3,89-3,94 (ddd, 2,2Hz, 3,2Hz et 10Hz, 1H, H**5**) ; 4,00 (t , 9,1Hz, 1H, H**3**); 4,36 (td, 3,7Hz et 46,5Hz, 1H, C**H**F) ; 4,38 (d, 12Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,47 (d, 12Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,48 (d, 10,9Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,63 (d, 11,2Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,74 (d, 11Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,82 (d, 10,1Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,86 (d, 11,2Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 7,09-7,12 (m, 20H, **H**ar) ; 9,45 (d, 7,4Hz, 1H, C**H**O).

RMN ^{13}C (CDCl$_3$, 75,5MHz)

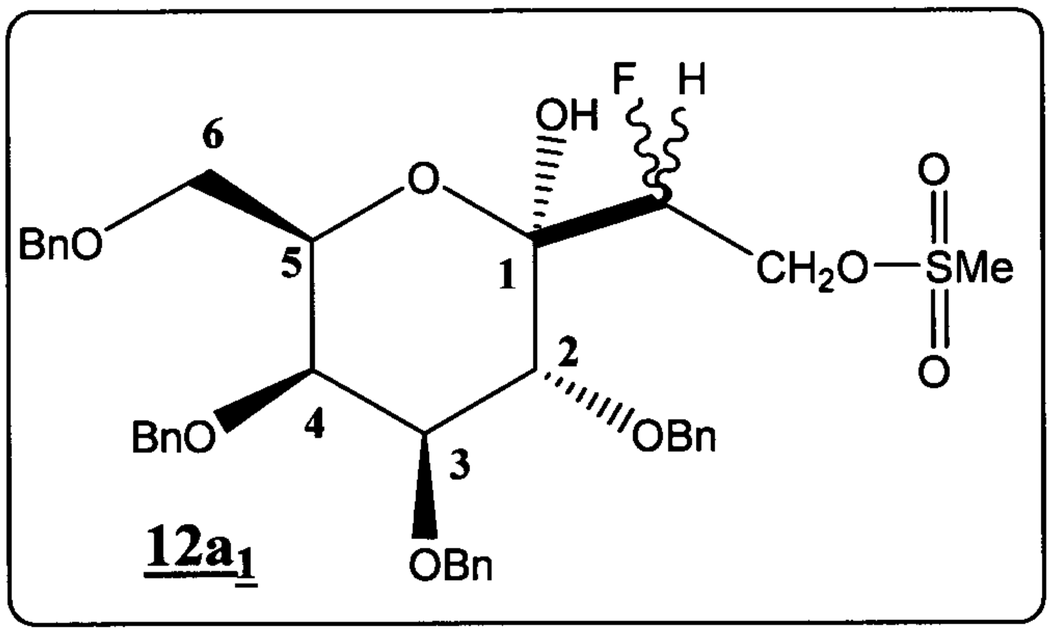
61,2 (d, 22Hz, **C**H$_2$) ; 68,5 (C**6**) ; 71,8 (C**5**) ; 73,8 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,4 (O**C**H$_2$Ph) ; 76,1 (O**C**H$_2$Ph) ; 77,6 (O**C**H$_2$Ph) ; 78,1 (C**2** ou C**4**) ; 79,2 (C**2** ou C**4**) ; 83,5 (C**3**) ; 93,2 (d, 179Hz, **C**HF) ; 97,6 (d , 20Hz, C**1**) ; 128,1 ; 128,2 (2C) ; 128,3 ; 128,7 ; 128,8 ; 128,9 ; 129,0 ; 129,3 (**C**ar.) ; 137,7 ;138,3 ; 138,4 ; 138,7 (**C**ar. quat.).

Synthèse du composé $12a_1$ (Figure 12)

Dans un ballon sous atmosphère inerte contenant l'alcool **$11a_1$** (34mg ; 0,056 mmol ; 1 éq.) en solution dans le dichlorométhane anhydre (1 mL) à 0°C, la triéthylamine (10µL ; 0,075mmol ; 1,3éq.) et puis lentement le MsCl (7µL, 0,075mmol, 1,3 éq.) sont ajoutés. Le milieu est laissé sous agitation à 0°C pendant 30mn, puis à température ambiante pendant 3 heures. Le mélange est hydrolysé, puis extrait trois fois au dichlorométhane. Puis les

phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées. Le brut est ensuite purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec un éluant cyclohexane / acétate d'éthyle (70 : 30). Le produit est isolé avec 50% de rendement sous la forme d'une huile blanche.

Caractérisation de 12a$_1$



$C_{37}H_{41}FO_9S$ M= 680,8 g.mol^{-1}

Rf : 0,83 (cyclohexane/ acétate d'éthyle 5/5),

RMN ^{19}F (CDCl$_3$, 282,5 MHz)

-186,3 (ddd, J_{F-H}=51,5Hz, 35,4Hz et 18,2Hz)

RMN ^{1}H (CDCl$_3$, 300MHz)

2,95 (s, 3H, C**H**$_3$) ; 3,45 (dd, 5,6Hz et 9,1Hz, 1H, 1H**6**) ; 3,55 (dd, 7,6Hz et 9,1Hz, 1H, 1H**6**) ; 3,98 (ls, 2H, H**3**, H**4**) ; 4,08 (t, 6,8Hz, 1H, H**5**) ; 4,37 (ls, 3H, H**2** et OC**H**$_2$Ph); 4,54 (d, 11,5Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,67 (s, 2H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,68 (d, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,73(dd, 30Hz et 12,3Hz, 2H, C**H**$_2$) ; 4,9 (d, 11,4Hz, OC**H**$_2$Ph); 4,93 (d, 11,3Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph); 4,97 (dd, 8,3Hz et 48Hz, 1H, C**H**F) ; 7,24 (m, 20H, **H**ar).

RMN ^{13}C (CDCl$_3$, 75,5MHz)

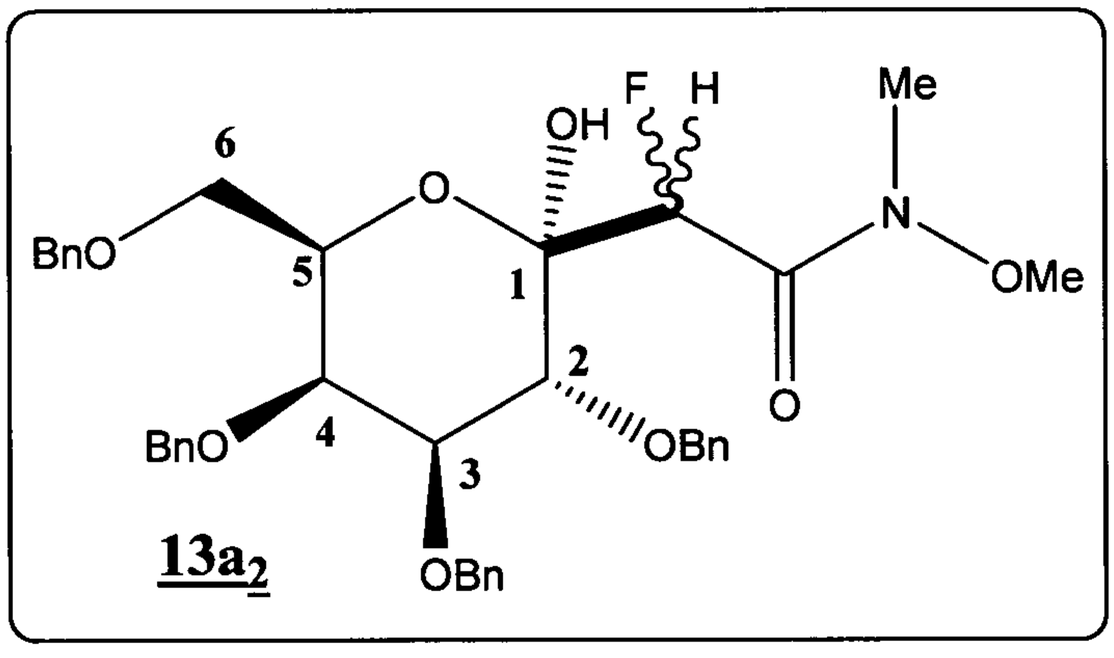
37,8 (C**H**$_3$); 67,7 (C**6**) ; 68,3 (d, 21,7Hz, **C**H$_2$) ; 73,1 (O**C**H$_2$Ph) ; 73,6 (C**4**) ; 73,7 (O**C**H$_2$Ph) ; 74,9 (d, 3,5Hz, C**2**); 75,0 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,1 (C**5**) ; 75,7 (O**C**H$_2$Ph) ; 80,3 (C**3**) ; 90,5 (d, 189,6Hz, **C**HF) ; 106,0 (d , 21,1Hz, C**1**) ; 127,7 ; 127,8 ; 128,0; 128,1 (2C) ; 128,5 ; 128,6 ; 128,7 (2C) (**C**ar.) ; 137,7 ;137,9 ; 138,1 ; 138,5 (**C**ar. quat.).

Masse (ESI+) : 680 (M+H$^+$) ; 716 (M :hydrate 2H$_2$O) .

Synthèse des composés $13a_2$ (Figure 13)

Dans un ballon sous atmosphère inerte à -0°C, contenant Me_2AlCl 1M dans le cyclohexane (1,5mL ; 1,44mmol, 3 éq.) dans le dichlorométhane (15mL), l'amine de Weinreb (141mg ; 1,44mmol ; 3 éq.),puis le mélange est agité pendant 1heure. L'ester $2a_2$ (311mg ; 0,481mmol ; 1éq.) dans le dichlorométhane anhydre (5mL) est additionné à 0°C, puis la température de la solution est laissée remontée à température ambiante et sous agitation pendant 12 heures. La réaction est hydrolysée avec une solution d'HCl 1M, filtrée sur célite, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée. Le produit est ensuite purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec un éluant cyclohexane / acétate d'éthyle (50 : 50). Le produit est isolé avec 75% de rendement sous la forme d'une huile jaune.

Caractérisation de $13a_2$



$13a_2$

$C_{38}H_{42}FO_8$ M= 659,76 g.mol^{-1}

Rf = 0.62, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (5 : 5).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282,5 MHz)

-196,8 (d, J_{F-H}=48,3Hz)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz)

3,1 (s, 3H, C**H**$_3$) ; 3,44-3,57 (m, 2H, H**6**) ; 3,59 (s, 3H, OC**H**$_3$) ; 3,93 (s, 1H, H**4**) ; 4,00-4,04 (m, 2H, H**2**, H**3**) ; 4,15 (t, 9,6Hz, 1H, H**5**,); 4,37 (m, 2H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,53 (d, 11,5Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,64-4,78 (m, 3H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,84-4,94 (m, 2H, OC**H**$_2$Ph) ; 5,14 (d, 48,2Hz, 1H, C**H**F) ; 7,21-7,29 (m, 20H, **H**ar).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75,5MHz)

32,3 (**C**H$_3$) ; 62,3 (O**C**H$_3$); 68, (C**6**) ; 70,5 (C**5**) ; 73,4 (O**C**H$_2$Ph) ; 73,7 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,0 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,2 (C**4**) ; 75,6 (O**C**H$_2$Ph) ; 80,7 (C**2** et C**3**) ; 127,9 ; 128,0 ; 128,2

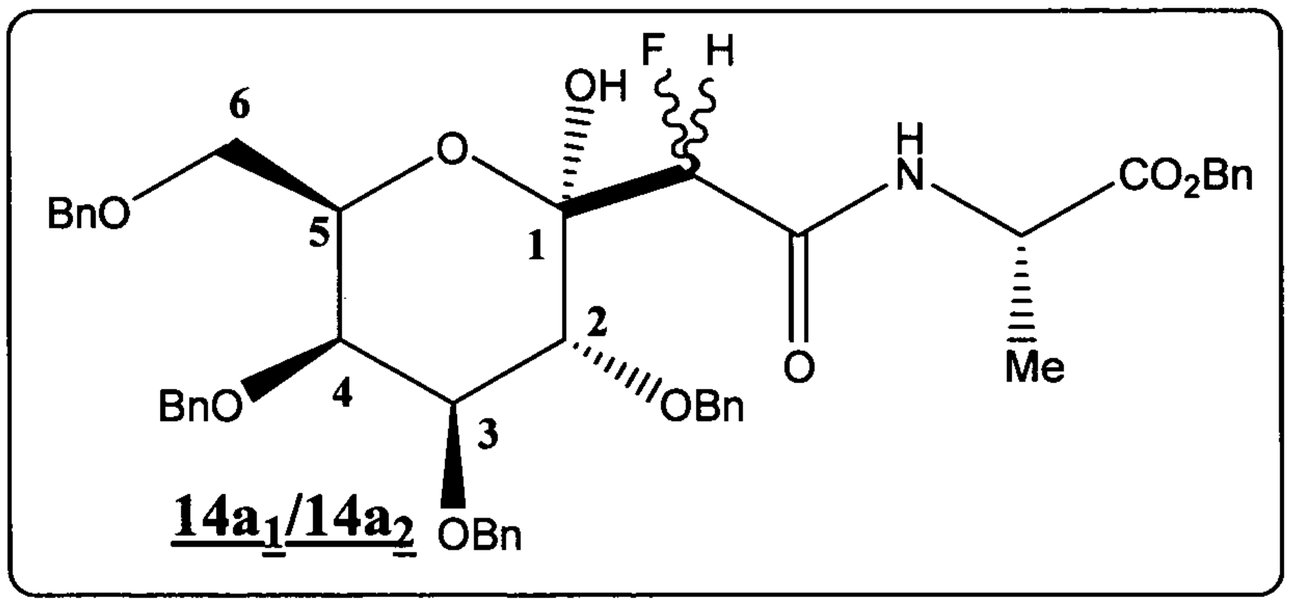
(2C); 128,6 (2C); 128,8; 128,9; 129,1 (Car.) ; 138,4 ;138,7 ; 138,9 ; 139,4 (Car. quat.) .

Masse (ESI+) : 660 (M+H) ; 677 ($M+H_2O$)

Synthèse des composés $14a_1/14a_2$ (Figure 15)

Sur une suspension de l'acide $2a_1/2a_2$ (253 mg ; 0.42 mmol ; 1.0 éq.), de l'alanine (0.42 mmol ; 1.0 éq.), d'HOBT (65 mg ; 0.47 mmol ; 1.1 éq.), et de NMM (143 mg ; 1.41 mmol ; 3.3 éq.) dans le DMF (15 mL) sous atmosphère d'argon, l'EDCI (90 mg ; 0.47 mmol ; 1.1 éq.) est additionné après 15 minutes. La réaction est agitée à température ambiante pendant 24 heures et concentrée. Une solution d'acide chlorhydrique 1N (10 mL) est ajoutée ainsi que du dichlorométhane, et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 20 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl (20 mL), séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange cyclohexane / AcOEt (70 : 30) comme éluant pour permettre la séparation des 2 diastéréoisomères $14a_1$ et $14a_2$ sous forme de 2 solides blancs avec un rendement global de 60%.

Caractérisation de $14a_1/14a_2$



$C_{46}H_{48}FNO_9$ M= 777,87g.mol^{-1}

Composé $14a_1$

Rf = , éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle ().

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282,5 MHz)

- 200 (d, J_{F-H}=47,3Hz)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz)

1,25 (d, 7,2Hz, 3H, C**H**$_3$) ; 3,43 (dd, 5,6Hz et 9,4Hz, 1H, 1H**6**) ; 3,59 (dd, 7,6Hz et 9,4Hz, 1H, 1H**6**) ; 4,01 (s, 1H, H**4**) ; 4,11 (dd, 2,6Hz et 10Hz, 1H, H**3**) ; 4,19 (t, 6,3Hz, 1H, H**5**,); 4,24 (d, 10Hz, 1H, H**2**) ; 4,37 (d, 11,7Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,43 (d, 11,7Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,62 (m, 1H, C**H**) ; 4,66 (d, 11,7Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,71 (d, 11,3Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,76 (s, 2H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,56 (d, 11,7Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,99 (d, 47,7Hz, 1H, C**H**F) ; 5,00 (d, 11,3Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 5,19 (s, 2H, CO_2C**H**$_2$Ph) ; 5,55 (s, 1H, O**H**) ; 7,07 (dd, 3,5Hz et 7,6Hz, 1H, N**H**) ; 7,21-7,29 (m, 25H, **H**ar).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75,5MHz)

18,3 (**C**H$_3$) ; 48,1 (**C**H); 67,5 (CO_2**C**H_2Ph) 68,8 (C**6**) ; 70,6 (C**5**) ; 72,9 (O**C**H_2Ph) ; 73,5 (O**C**H_2Ph) ; 74,4 et 74,5 (C**2** et C**4**) ; 74,6 (O**C**H_2Ph) ; 75,6 (O**C**H_2Ph) ; 80,4 (C**3**) ; 86,6 (d, 201,8Hz, **C**FH); 98,1 (d, 20,7Hz, C**1**); 127,6 ; 127,9 ; 128,3 ; 128,4; 128,5; 128,6 ; 128,8 (**C**ar.) ; 135,2 ; 138,0 ;138,1 ; 138,5 ; 138,9 (**C**ar. quat.) ; 168,9 (d, 19,6Hz, **C**OCFH) ; 171,8 (**C**O).

Masse (ESI+) : 760,27 (M+H) ; 795,2 (M+H_2O)

Composé 14a$_2$

Rf = , éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle ().

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282,5 MHz)

- 201,9 (d, J_{F-H}=47,3Hz)

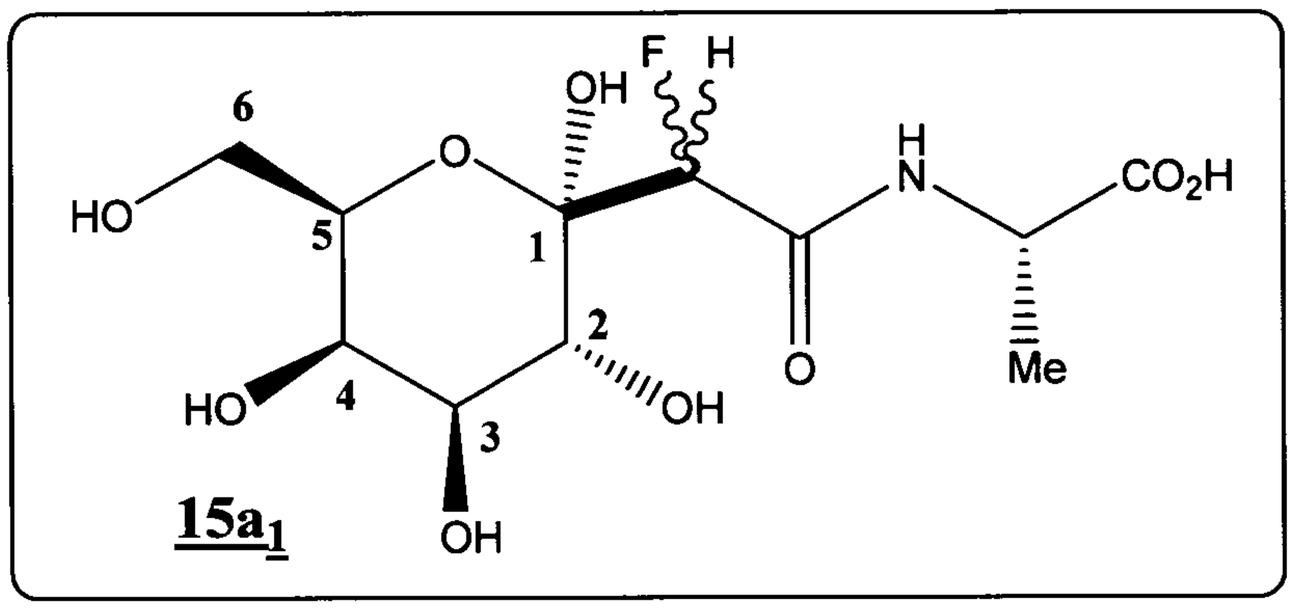
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz)

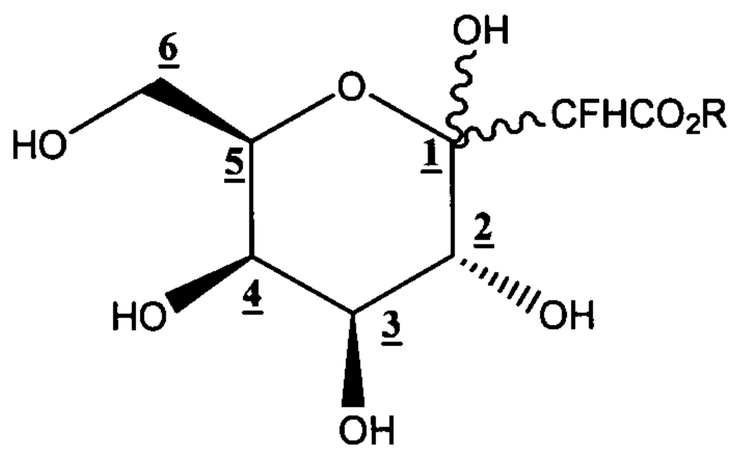
1,23 (d, 7,0Hz, 3H, C**H**$_3$) ; 3,49 (dd, 5,8Hz et 9,1Hz, 1H, 1H**6**) ; 3,56 (dd, 7,5Hz et 9,1Hz, 1H, 1H**6**) ; 3,94 (s, 1H, H**4**) ; 4,0 (dd, 2,7Hz et 9,7Hz, 1H, H**3**) ; 4,12-4,23 (m, 2H, H**5** et H**2**) ; 4,35 (d, 11,8Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,42 (d, 11,8Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,49-5,10 (m, 10H, C**H** ; 4OC**H**$_2$Ph; C**H**F) ; 7,09-7,24 (m, 25H, **H**ar).

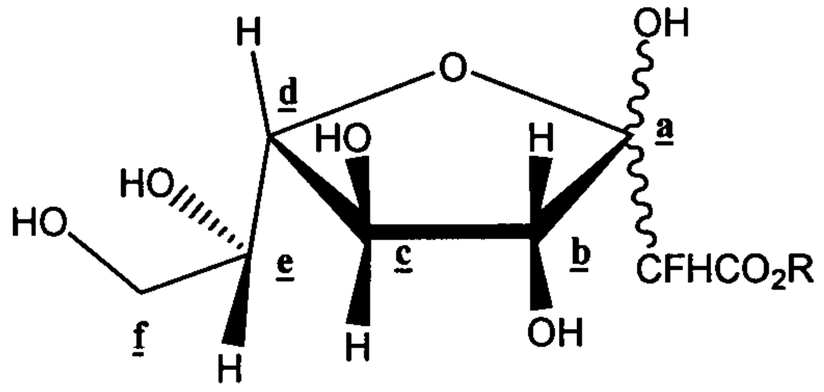
Synthèse des composés $15a_1$ (Figure 16)

Dans un ballon, le composé **$14a_1$** (0.100 mmol) est dissout dans le tétrahydrofurane (10 mL) avec de l'eau (5mL) et le palladium sur charbon et placé sous une atmosphère d'hydrogène. Le mélange est agité pendant 2 jours à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré, et concentré. Le brut est repris avec du dichlorométhane (20 mL) qui est éliminé, puis avec de l'eau (10 mL) qui est filtrée. La phase aqueuse est ensuite concentrée pour ainsi laisser le produit désiré en tant qu'un solide jaune pâle avec un rendement de 98%.

Caractérisation de $15a_1$







$C_{11}H_{18}FNO_9$ M= 327,26g.mol^{-1}

RMN ^{1}H (D_2O, 300MHz)

1,4 (d, 7,2Hz, 3H, C**H**$_3$) ; 3,6-3,0 (m, H**6**, H**e**, H**f**) ; 3,95 (s, H**4**) ; 4 (m, H**2** et H**3**) ; 4,05 (t, 1H, H**5**) ; 4,1-4,3 (m , H**b**, H**c** et H**d**); 4,5 (m, 1H, C**H**); 5,1 (2d, 47Hz, C**H**F)

RMN ^{13}C (D_3O, 75,5MHz)

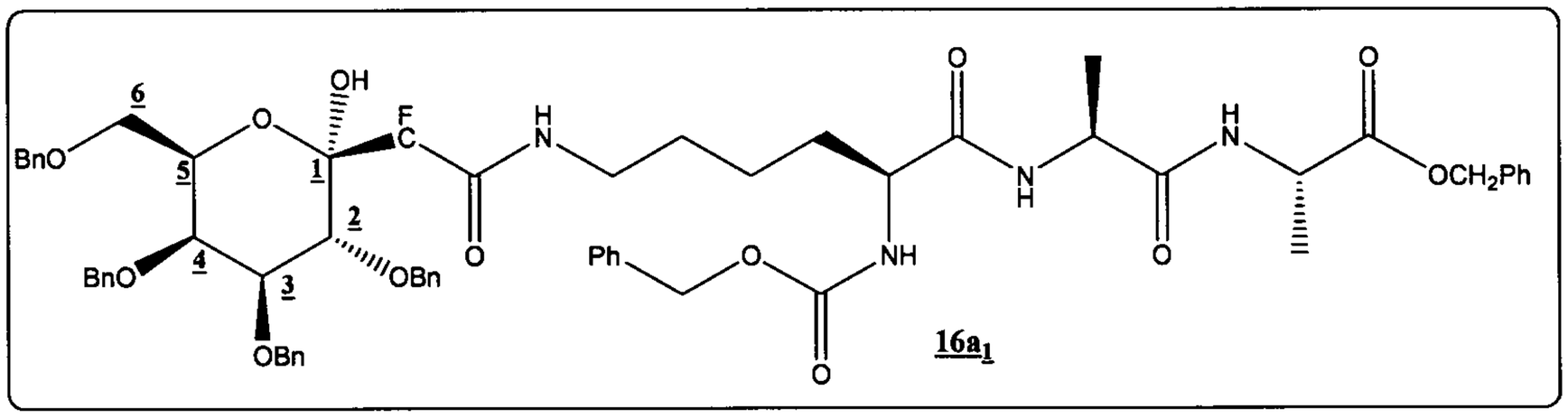
15,0 (**C**H$_3$) ; 47,4 (**C**H); 59,8 (C**6**) ; 65,9 (C**4**) ; 68,1 et 68,9 (C**2** et C**3**) ; 70,9 (C**5**) ; 86,6 (d, 198Hz, **C**FH); 96,4 (d, 20,7Hz, C**1**); 170 (d, 19,6Hz, **C**OCFH) ; 171,8 (**C**O).

Masse (ESI+) : 345,03 (M+Na)

Synthèse des composés $16a_1$ (Figure 17)

Sur une suspension de l'acide **$5a_1$** (253 mg ; 0.42 mmol ; 1.0 éq.), du peptide (0.42 mmol ; 1.0 éq.), d'HOBT (65 mg ; 0.47 mmol ; 1.1 éq.), et de NMM (143 mg ; 1.41 mmol ; 3.3 éq.) dans le DMF (15 mL) sous atmosphère d'argon, l'EDCI (90 mg ; 0.47 mmol ; 1.1 éq.) est additionné après 15 minutes. La réaction est agitée à température ambiante pendant 24 heures et concentrée. Une solution d'acide chlorhydrique 1N (10 mL) est ajoutée ainsi que du dichlorométhane, et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 20 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl (20 mL), séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange cyclohexane / AcOEt (30 : 70) comme éluant pour isoler le composé **$16a_1$** sous forme de solide blanc avec un rendement global de 56%.

Caractérisation de $16a_1$



$C_{63}H_{70}FN_4O_{13}$ M= 1110,25g.mol^{-1}

Rf = , éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle ().

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282,5 MHz)

- 199,4 (d, J_{F-H}=48,4Hz)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz)

1,22 et 1,30 (2d, 7,Hz, 6H, 2C**H**$_3$) ; 1,22-1,51 (m, 6H, 3C**H**$_2$lys) ; 3,01-3,07 (m, 1H, 1C**H**$_2$NH) ; 3,23-3,30 (m, 1H, 1C**H**$_2$NH) 3,37 (dd, 5,8Hz et 9,4Hz, 1H, 1H**6**) ; 3,47 (dd, 9,2Hz, 1H, 1H**6**) ; 4,01 (s, 1H, H**4**) ; 4,1 (dd, 1,8Hz et 10Hz, 1H, H**3**) ; 4,15-4,24 (m, 3H, H**5**,C**H**Lys, H**2**) ; 4,45-4,73 (m, 6H, 2C**H**Ala, OC**H**$_2$Ph) ; 4,77 (s, 2H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,93-5,21 (m, 6H, OC**H**$_2$Ph) ; 5,01 (d, 47,2Hz, 1H, C**H**F) ; 5,51 (d,

6,9Hz, 1H, N**H**) ; 5,65 (s, 1H, O**H**) ; 6,49 (d, 7,4Hz, 1H, N**H**) ; 6,62 (d, 7,3Hz, 1H, N**H**) ; 6,73 (s, 1H, N**H**) ; 7,18-7,23 (m, 25H, **H**ar).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75,5MHz)

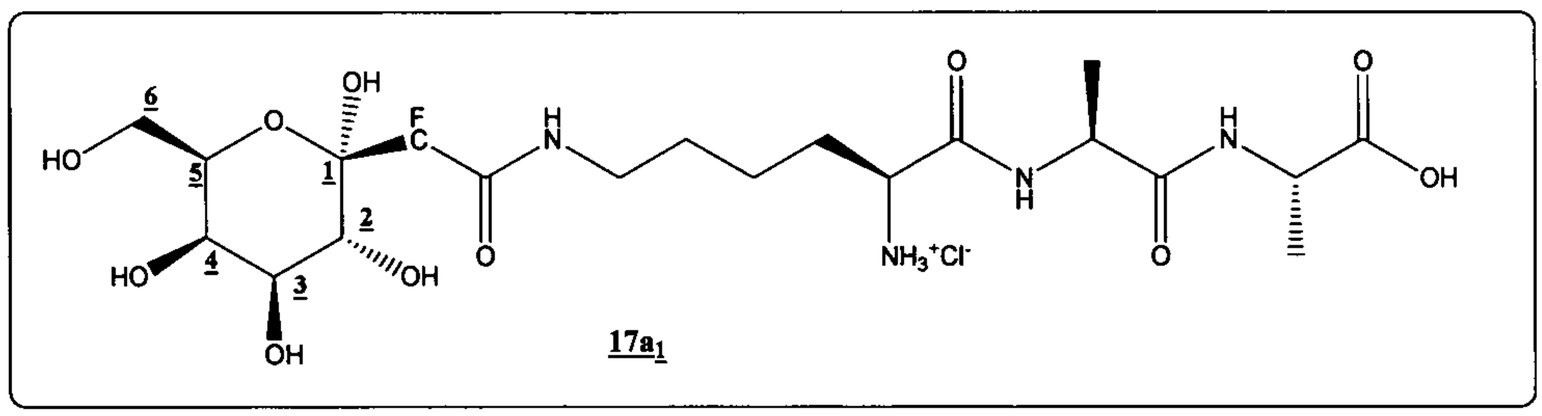
18,1 et 18,3 (2**C**H_3) ; 22,3 (**C**H_2) ; 28,7 (**C**H_2) ; 32,0 (**C**H_2) ; 38,5 (N**C**H_2) ; 48,3 et 48,9 (2**C**HAla); 54,8 (**C**HLys); 67,1 (O**C**H_2Ph) ; 67,2 (O**C**H_2Ph) ; 68,5 (C**6**) ; 70,4 (C**5**) ; 72,8 (O**C**H_2Ph) ; 73,4 (O**C**H_2Ph) ; 74,6 (C**4** et C**2**) ; 74,7 (O**C**H_2Ph) ; 75,5 (O**C**H_2Ph) ; 80,3 (C**3**) ; 86,8 (d, 200,7Hz, **C**FH); 98,1 (d, 20,7Hz, C**1**); 127,0 ; 127,6 ; 128,0 ;128,2 ; 128,3 (2C); 128,4 (2C); 128,5; 128,6 ; 128,7 (**C**ar.) ; 136,3 ; 138,0 ;138,2 ; 138,3 ; 138,5 ; 138,7 ; 138,8 ; 138,9 (**C**ar. quat.) ; 156,0 (**C**O) ; 169,4 (d, 19Hz, **C**OCFH) ; 171,7 et 172,6 (2**C**O).

Masse (ESI+) : 1128,33 ($M+H_2O$)

Synthèse des composés $17a_1$ (Figure 18)

Dans un ballon, le composé **$16a_1$** (0.028 mmol) est dissout dans le tétrahydrofurane (5 mL) avec la solution d'acide chlorhydrique 1N (1.2 éq.) et le palladium sur charbon et placé sous une atmosphère d'hydrogène. Le mélange est agité pendant 2 jours à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré, et concentré. Le brut est repris avec du dichlorométhane (20 mL) qui est éliminé, puis avec de l'eau (10 mL) qui est filtrée. La phase aqueuse est ensuite concentrée pour ainsi laisser le produit désiré en tant qu'un solide blanc avec un rendement quantitatif.

Caractérisation de $17a_1$



$17a_1$

$C_{20}H_{35}ClFN_4O_{11}$ M= 561,96g.mol^{-1}

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282,5 MHz)

- 199,4 (d, J_{F-H}=48,4Hz)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz)

1,22 et 1,30 (2d, 7,Hz, 6H, 2C**H**$_3$) ; 1,22-1,51 (m, 6H, 3C**H**$_2$lys) ; 3,01-3,07 (m, 1H, 1C**H**$_2$NH) ; 3,23-3,30 (m, 1H, 1C**H**$_2$NH) 3,37 (dd, 5,8Hz et 9,4Hz, 1H, 1H**6**) ; 3,47

(dd, 9,2Hz, 1H, 1H**6**) ; 4,01 (s, 1H, H**4**) ; 4,1 (dd, 1,8Hz et 10Hz, 1H, H**3**) ; 4,15-4,24 (m, 3H, H**5**,C**H**Lys, H**2**) ; 4,45-4,73 (m, 6H, 2C**H**Ala, OC**H**$_2$Ph) ; 4,77 (s, 2H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,93-5,21 (m, 6H, OC**H**$_2$Ph) ; 5,01 (d, 47,2Hz, 1H, C**H**F) ; 5,51 (d, 6,9Hz, 1H, N**H**) ; 5,65 (s, 1H, O**H**) ; 6,49 (d, 7,4Hz, 1H, N**H**) ; 6,62 (d, 7,3Hz, 1H, N**H**) ; 6,73 (s, 1H, N**H**) ; 7,18-7,23 (m, 25H, **H**ar).

RMN ^{13}C (CDCl$_3$, 75,5MHz)

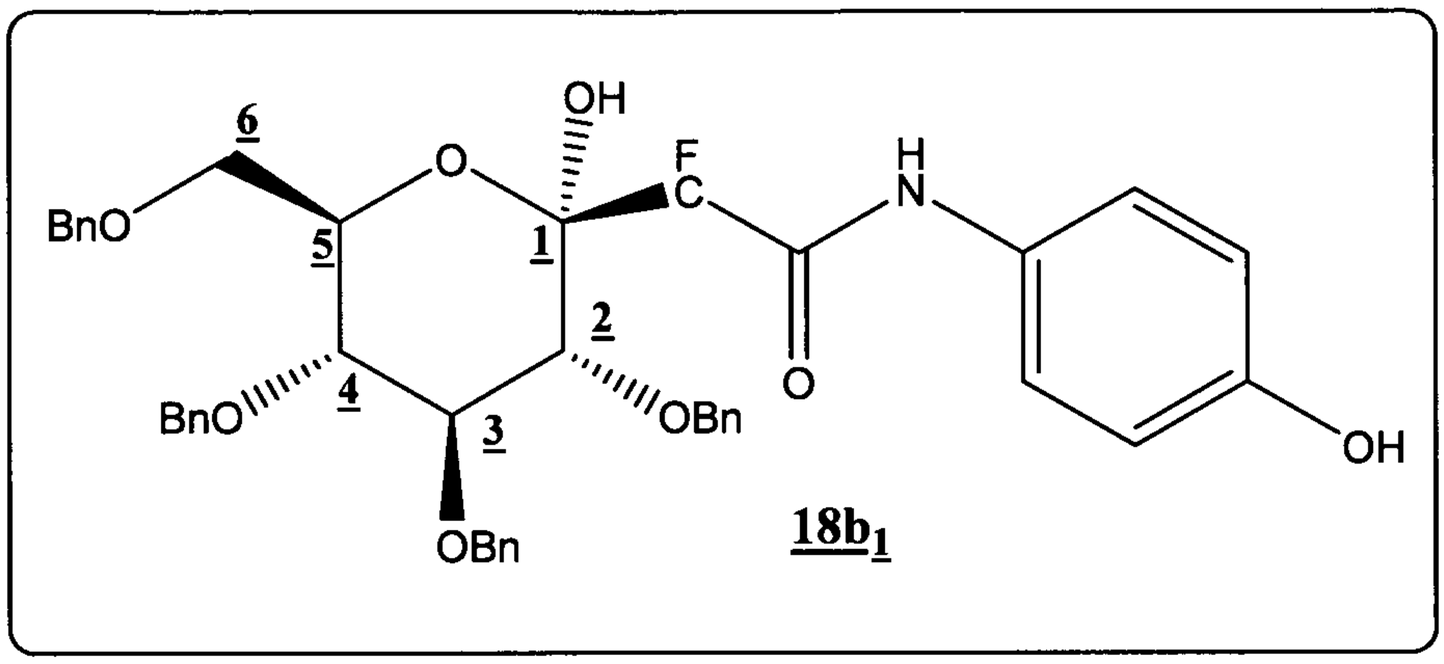
18,1 et 18,3 (2**C**H$_3$) ; 22,3 (**C**H$_2$) ; 28,7 (**C**H$_2$) ; 32,0 (**C**H$_2$) ; 38,5 (N**C**H$_2$) ; 48,3 et 48,9 (2**C**HAla); 54,8 (**C**HLys); 67,1 (O**C**H$_2$Ph) ; 67,2 (O**C**H$_2$Ph) ; 68,5 (C**6**) ; 70,4 (C**5**) ; 72,8 (O**C**H$_2$Ph) ; 73,4 (O**C**H$_2$Ph) ; 74,6 (C**4** et C**2**) ; 74,7 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,5 (O**C**H$_2$Ph) ; 80,3 (C**3**) ; 86,8 (d, 200,7Hz, **C**FH); 98,1 (d, 20,7Hz, C**1**); 127,0 ; 127,6 ; 128,0 ;128,2 ; 128,3 (2C); 128,4 (2C); 128,5; 128,6 ; 128,7 (**C**ar.) ; 136,3 ; 138,0 ;138,2 ; 138,3 ; 138,5 ; 138,7 ; 138,8 ; 138,9 (**C**ar. quat.) ; 156,0 (**C**O) ; 169,4 (d, 19Hz, **C**OCFH) ; 171,7 et 172,6 (2**C**O).

Masse (ESI+) : 1128,33 (M+H$_2$O)

Synthèse des composés 18b$_1$ (Figure 19)

Sur une suspension de l'acide **5b$_1$** (500 mg ; 0.811 mmol ; 1.05 éq.), le 4-aminophénol (84mg ; 0.773 mmol ; 1.0 éq.), d'HOBT (110 mg ; 0.811 mmol ; 1.05 éq.), et de NMM (80µL mg ; 0,811 mmol ; 1,05 éq.) dans le DMF (20 mL) sous atmosphère d'argon, l'EDCI (156 mg ; 0.811 mmol ; 1,05 éq.) est additionné après 15 minutes. La réaction est agitée à température ambiante pendant 24 heures et concentrée. Une solution d'acide chlorhydrique 1N (10 mL) est ajoutée ainsi que du dichlorométhane, et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 20 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl (20 mL), séchées sur MgSO$_4$ et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange cyclohexane / AcOEt (60 : 40) comme éluant pour isoler le composé **18b$_1$** sous forme de solide blanc avec un rendement global de 44%.

Caractérisation de $18b_1$



$18b_1$

$C_{42}H_{41}FNO_8$ M= 706,78g.mol^{-1}

Rf = 0,27 éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (7/3).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282,5 MHz)

- 197,6 (d, J_{F-H}=47Hz)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz)

3,53 (dd, 11,3Hz, 1H, 1H**6**) ; 3,55-3,71 (m, 3H, 1H**6** , H**4**, H**2**); 3,98 (m, 1H, H**5**) ; 4,1 (t, 9,4Hz, 1H, H**3**) ; 4,36 (d, 12,2Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,42 (d, 12,4Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,53 (d, 10,9Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,64 (d, 11,5Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,79 (d, 10,9Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,86 (s, 2H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,92 (d, 11,4Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,95 (d, 48Hz, 1H, C**H**F) ; 5,46 (s, 1H, O**H**) ; 6,7 (d, 8,8Hz, 2H, **H**ar.) ; 7,13-7,25 (m, 22H, **H**ar) ; 7,86 (d, 5,5Hz, 1H, N**H**) ;.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75,5MHz)

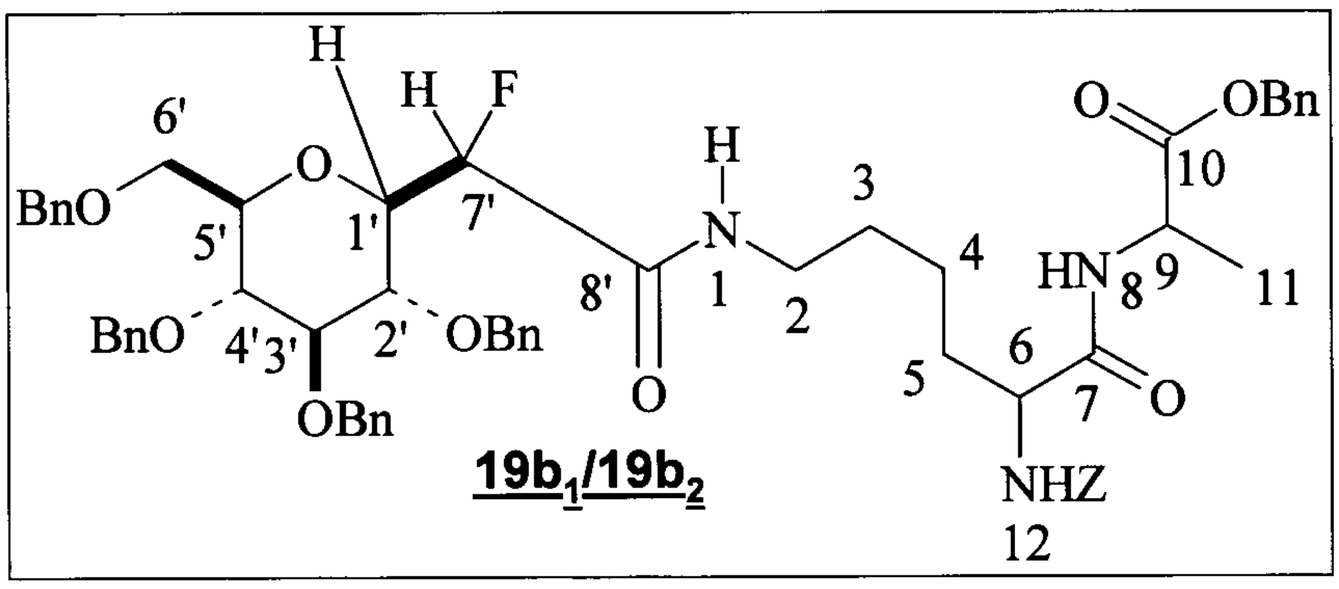
68,8 (C**6**) ; 72,4 (C**5**) ; 73,7 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,4 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,8 (O**C**H$_2$Ph) ; 76,2 (O**C**H$_2$Ph) ; 78,3 (C**2**) ; 78,6 (C**4**) ; 83,3 (C**3**) ; 87,1 (d, 202Hz, **C**FH); 98,0 (d, 20Hz, C**1**); 116,2 (2**C**ar.) ; 123,1 (2**C**ar.) ; 127,9-129,1 (**C**ar.) ; 138,2 ; 138,5 (2C) ;138,8 (**C**ar. quat.) ; 153,9 (**C**ar.OH) ; 167,5 (d, 18Hz, **C**OCFH) .

Masse (ESI+) : 730,2 (M+23)

Synthèse des composés $19b_1/19b_2$ (Figure 20)

Sur une suspension de l'acide **$9b_1/9b_2$** (253 mg ; 0.42 mmol ; 1.0 éq.), du peptide (240 mg ; 0.42 mmol ; 1.0 éq.), d'HOBT (65 mg ; 0.47 mmol ; 1.1 éq.), et de NMM (143 mg ; 1.41 mmol ; 3.3 éq.) dans le DMF (15 mL) sous atmosphère d'argon, l'EDCI (90 mg ; 0.47 mmol ; 1.1 éq.) est additionné après 15 minutes. La réaction est

agitée à température ambiante pendant 4 jours et concentrée. Une solution d'acide chlorhydrique 1N (10 mL) est ajoutée ainsi que du dichlorométhane, et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 20 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl (20 mL), séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange cyclohexane / AcOEt (1 : 1) comme éluant pour permettre la séparation des 2 diastéréoisomères sous forme de 2 solides blancs avec un rendement global 64 %.



19b$_1$/19b$_2$

$C_{60}H_{66}FN_3O_{11}$ M= 1024,21g.mol^{-1}

Caractérisation de 19b$_1$

Rf = 0.52, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (1 : 1).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282MHz)

-197.6 (dd, $^1J_{F\text{-}H7'}$ 46.1, $^2J_{F\text{-}H1'}$ 19.3)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz)

1.26-1.68 (9H, m, H**3**, H**4**, H**5**, C**H**$_3$), 2.82-2.89 (1H, m, H**2**), 3.11-3.19 (1H, m, H**2**), 3.61 (1H, t, ^{3}J 9.7), 3.71 (3H, s_{app}, 2H**6'**), 3.88-3.94 (2H, m), 4.10-4.15 (1H, m, H**6**), 4.49-4.63 (6H, m, H**9**), 4.78-5.24 (7H, m, H**7'**), 5.50 (1H, d, $^3J_{H12\text{-}H6}$ 7.9, H**12**), 6.38 (1H, d, $^3J_{H1\text{-}H2}$ 2.7, H**1**), 6.74 (1H, d, $^3J_{H8\text{-}H9}$ 7.1, H**8**), 7.12-7.33 (30H, m, **H**$_{Ar}$),

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75MHz)

18.1 (C**11**), 22.3 (C**4**), 27.9 (C**3**), 32.1 (C**5**), 38.4 (C**2**), 48.3 (C**9**), 54.6 (C**6**), 67.0, 67.3, 69.1, 73.5, 74.6, 75.2, 75.6, 78.2, 77.4 (d, $^3J_{C2'\text{-}F}$ 7.4, C**2'**), 79.0 (d, $^2J_{C1'\text{-}F}$ 20.0, C**1'**), 79.4, 87.3, 90.8 (d, $^1J_{C7'\text{-}F}$ 191.3, C7'), 127.1, 127.3, 127.6, 127.7, 127.8, 127.8, 127.9, 128.0, 128.0, 128.1, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5, 128.5, 128.6, 128.6, 128.7, 128.7, 135.4, 136.4, 138.1, 138.3, 138.4, 138.5, 156.3, 167.2 (d, $^2J_{C8'\text{-}F}$ 19.4, C**8'**), 174.2, 172.6, 171.4.

Caractérisation de $19b_2$

Rf = 0.43, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (1 : 1).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282MHz)

-206.2 (dd, $^1J_{F-H7'}$ 47.2, $^2J_{F-H1'}$ 29.0)

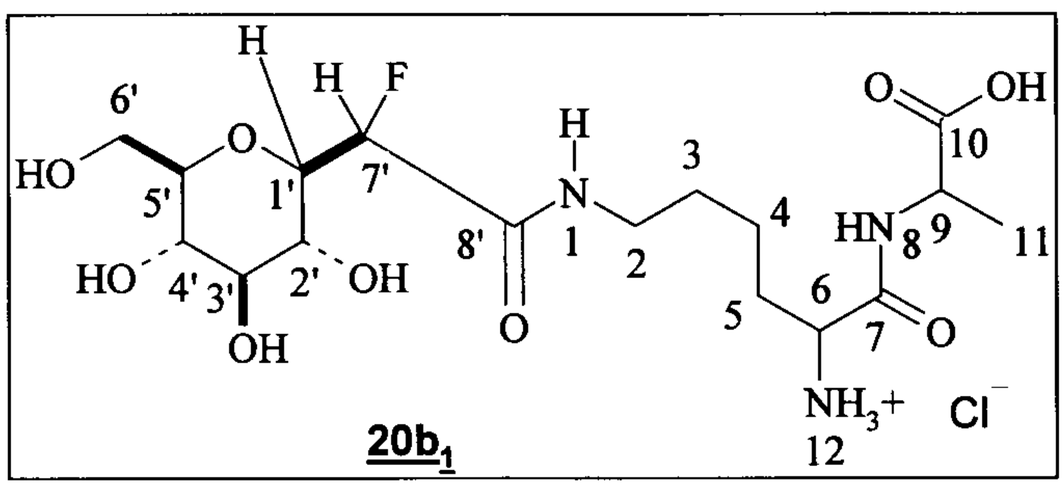
RMN ^1H ($CDCl_3$, 300MHz)

1.68-1.26 (9H, m, C**H**$_3$, 2H**4**, 2H**5**, 2H**3**), 3.28-3.11 (2H, m, 2H**2**), 3.73-3.62 (3H, m), 3.94-3.88 (2H, m), 4.65-4.46 (6H, m, H**9**), 5.24-4.72 (7H, m, H**7'**), 5.73 (1H, d, ^3J 7.6), 6.69 (1H, d, ^3J 6.9), 6.80 (1H, s_{app}), 7.33-7.12 (30H, m, H_{Ar}),

Synthèse du composés $20b_1$ (Figure 21)

Dans un ballon, le composé **$19b_1$** (30 mg ; 0.028 mmol) est dissout dans le tétrahydrofurane (5 mL) avec la solution d'acide chlorhydrique 1N (1.2 éq.) et le palladium sur charbon et placé sous une atmosphère d'hydrogène. Le mélange est agité pendant 2 jours à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré, et concentré. Le brut est repris avec du dichlorométhane (20 mL) qui est éliminé, puis avec de l'eau (10 mL) qui est filtrée. La phase aqueuse est ensuite concentrée pour ainsi laisser le produit désiré en tant qu'un solide blanc avec un rendement de 77%.

Caractérisation de $20b_1$



$20b_1$

$C_{17}H_{30}ClFN_3O_9$ M= 439,44g.mol^{-1}

RMN ^{19}F (D_2O, 282MHz)

-209.9 (1F, dd, $^3J_{F-H1'}$ 29.0, $^2J_{F-H7'}$ 46.1)

RMN ^1H (D_2O, 300MHz)

1.34 (3H, d, $^3J_{H11-H9}$ 7.1, C**H**$_3$), 1.42-1.47 (2H, m, 2H**4**), 1.50-1.58 (2H, m, 2H**3**), 1.82-1.91 (2H, m, 2H**5**), 3.26-3.36 (4H, m, 2H**2**), 3.52-3,80 (3H, m, 2H**6'**, H**2'**), 3.95 (1H, t, $^3J_{H6-H5}$ 6.5, H**6**), 4.15 (1H, q, $^3J_{H9-H11}$ 7.1, H**9**), 5.27 (1H, d, $^2J_{H7'-F}$ 46.6, H**7'**)

RMN ^{13}C (D_2O, 75MHz)

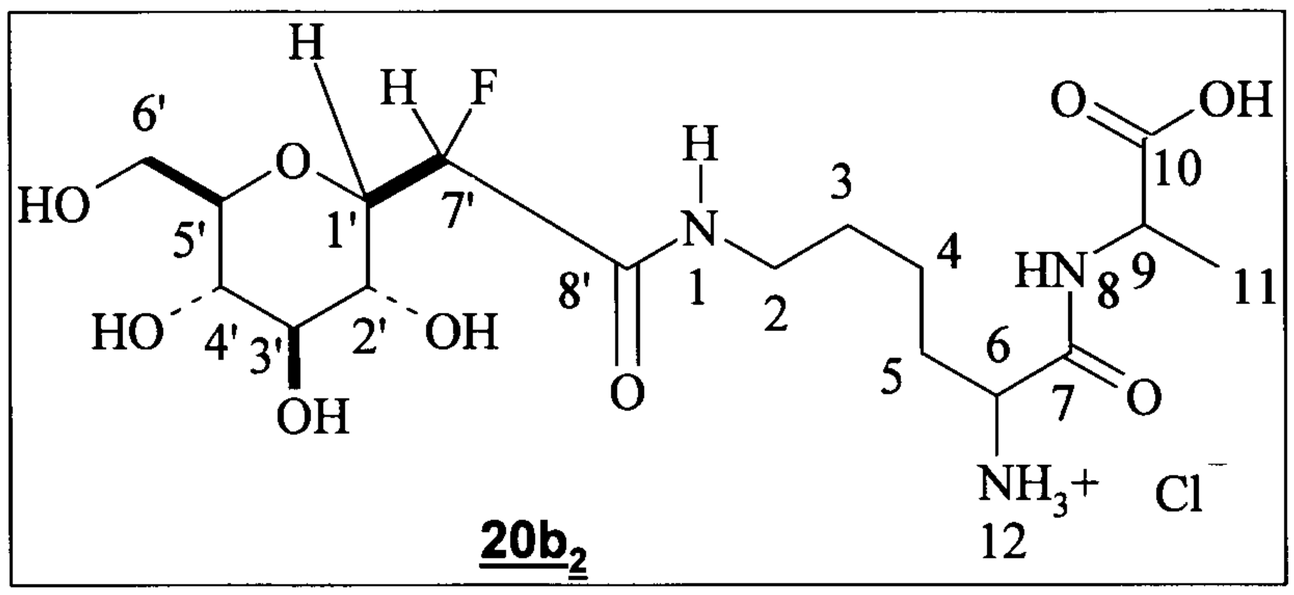
17.3 (C**11**),21.6 (C**4**), 28.2 (C**3**), 30.7 (C**5**), 39.0 (C**2**), 53.4 (C**6**), 60.8 (C**6'**), 68.7 (d, $^{3}J_{C2'-F}$ 5.1, C**2'**), 77.5, 69.7, 78.4 (d, $^{2}J_{C1'-F}$ 18.1, C**1'**), 80.3, 88.5 (d, $^{1}J_{C7'-F}$ 191.8, C**7'**), 169.2 (C**10**).

Spectrométrie de masse : ESI+ : 440 (MH)+, 422 (MH-H_2O)+

Synthèse du composés $20b_2$ (Figure 21)

Dans un ballon, le composé **$19b_2$** (35 mg ; 0.032 mmol) est dissout dans le tétrahydrofurane (10 mL) avec la solution d'acide chlorhydrique 1N (1.2 éq.) et le palladium sur charbon et placé sous une atmosphère d'hydrogène. Le mélange est agité pendant 2 jours à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré, et concentré. Le brut est repris avec du dichlorométhane (20 mL) qui est éliminé, puis avec de l'eau (10 mL) qui est filtrée. La phase aqueuse est ensuite concentrée pour ainsi laisser le produit désiré en tant qu'un solide blanc avec un rendement de 75%.

Caractérisation de $20b_2$



$20b_2$

$C_{17}H_{30}ClFN_3O_9$ M= 439,44g.mol^{-1}

RMN ^{19}F (D_2O, 282MHz)

-203.4 (1F, dd, $^{3}J_{F-H1'}$ 25.8, $^{2}J_{F-H7'}$ 48.3)

RMN ^{1}H (D_2O, 300MHz)

1.33 (3H, d, $^{3}J_{H11-H9}$ 7.1, H**11**), 1.42-1.32 (2H, m, H**4**), 1.58-1.51 (2H, m, H**3**), 1.88-1.82 (2H, m, H**5**), 3.31-3.21 (2H, m, H**2**), 3.49-3.43 (2H, m), 3.64-3.58 (2H, m, H**2'**, H**6'**), 3.95-3.80 (3H, m, H**6**, H**1'**, H**6'**), 4.15 (1H, q, $^{3}J_{H9-H11}$ 7.1, H**9**), 5.20 (1H, d, $^{2}J_{H7'-F}$ 47.7, H**7'**),

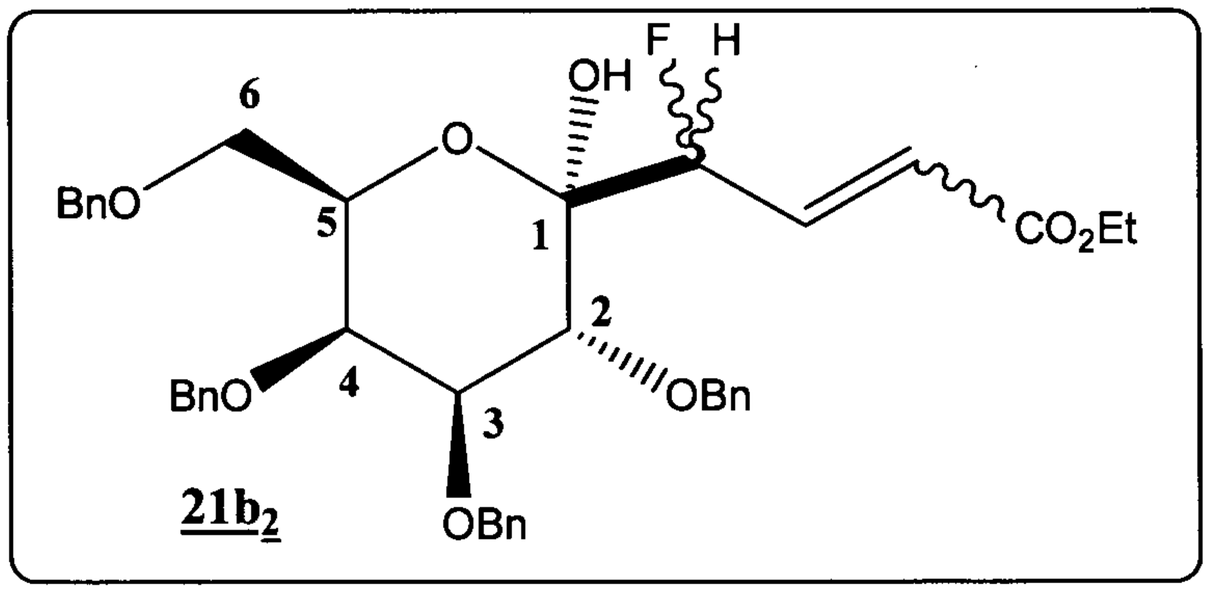
RMN ^{13}C (D_2O, 75MHz)

17.2 (C**11**), 21.6 (C**4**), 28.1 (C**3**), 30.8 (C**5**), 38.8 (C**2**), 52.0 (C**9**), 53.4 (C**6**), 61.4 (C**6'**), 68.9 (d, $^{3}J_{C2'-F}$ 7.0, C**2'**), 77.7, 69.9, 78.9 (d, $^{2}J_{C1'-F}$ 19.1, C**1'**), 80.4, 90.6 (d, $^{1}J_{C7'-F}$ 190.9, C**7'**), 169.3 (C**10**).

Synthèse du composé 21b$_2$ (Figure 22)

Dans un ballon sous atmosphère inerte contenant l'aldéhyde **10b$_2$** (130mg ; 0,216 mmol ; 1 éq.) en solution dans le THF anhydre (4 mL), Le triéthylphosphonoacétate (86µL, 0,433mmol, 2 éq.), le LiBr (38mg, 0,433mmol, 2 éq.) et la triéthylamine (61µL, 0,433mmol, 2 éq.) sont ajoutés et le milieu est laissé sous agitation pendant 12 heures. Le mélange est hydrolysé (20mL d'eau), puis extrait à l'acétate d'éthyle (3*15mL). Puis les phases organiques sont rassemblées et lavées avec de l'eau (15mL), puis une solution saturée de NaCl (15mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées. Le brut est ensuite purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec un éluant cyclohexane / acétate d'éthyle (80 : 20). Le produit est isolé avec 32% de rendement sous la forme d'une huile incolore.

Caractérisation de 21b$_2$



21b$_2$

$C_{40}H_{43}FO_8$ M= 670,76 g.mol^{-1}

RMN ^{19}F (CDCl$_3$, 282,5 MHz)

-200,4 (dd, J_{F-H}=19,4Hz et 47,3Hz)

RMN ^{1}H (CDCl$_3$, 300MHz)

1,2 (t, 7,2Hz, 3H, C**H**$_3$) ; 3,45 (d, 1H, O**H**); 3,5 (d, 9Hz, 1H, H**2**); 3,65 (t, 9,4Hz, 1H, H**4**); 3,60-3,75 (m, 2H, H**6**); 3,95 (m, 1H, H**5**); 4 (t, 10,5Hz, 1H, H**3**); 4,07 (qdt, 7,2Hz, 2H, C**H**$_2$); 4,47 (d, 12,3Hz,1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,55 (d, 12,2Hz,1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,58 (d, 10,7Hz,1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,60 (d, 11,1Hz,1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,76 (d, 11,5Hz,1H,

OC**H**$_2$Ph) ; 4,8 (d, 11,5Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,83 (d, 10,1Hz,1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,90 (d, 10,9Hz,1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,97 (ddd, 1,7Hz, 5,9Hz et 46Hz, 1H, C**H**F) ; 5,86 (dt, 1,7Hz et 15,7Hz, 1H, **H**) ; 6,76 (ddd, 4,8Hz, 15,7Hz et 20Hz, 1H, C**H**F) ; 7,3 (m, 20H, **H**ar.).

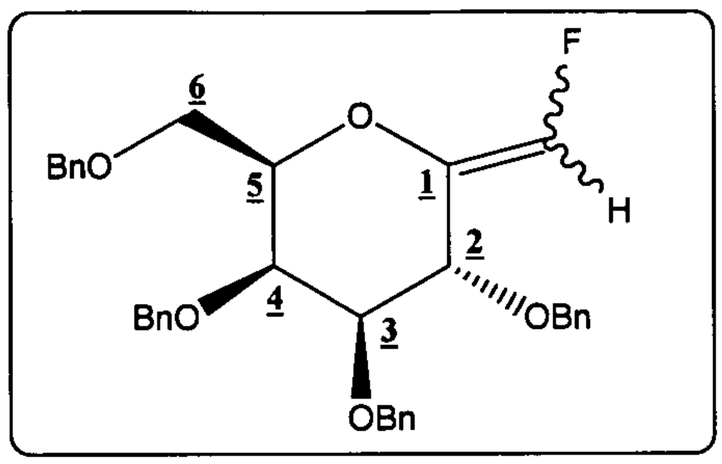
RMN ^{13}C (CDCl$_3$, 75,5MHz)

14,5 (**C**H$_3$); 61,1 (**C**H$_2$) ; 68,7 (C**6**) ; 72,6 (C**5**) ; 73,8 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,1 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,4 (O**C**H$_2$Ph) ; 76,0((O**C**H$_2$Ph) ; 78,3 (C**4**) ; 78,5 (C**2**) ; 84,0 (C**3**) ; 92,7 (d, 181Hz, **C**HF) ; 97,5 (d , 20Hz, C**1**) ; 124,2 (d , 11,6Hz, **C**H=) ; 128,0 ; 128,3 ; 128,6 ; 128,8 (2C) ; 128,9 ; 129,0 (**C**ar.) ; 137,7 ;138,4 ; 138,7 (2C) (**C**ar. quat.), 165,8 (**C**O).

Synthèse des composés 22a$_1$/22a$_2$ et 23 (Figure 23)

Dans un ballon sous atmosphère inerte contenant un mélange des acides **5a$_1$/5a$_2$** (120 mg ; 0,195 mmol ; 1 eq.), et de N-methylmorpholine NMM (64 µL ; 65,6 mmol ; 3 eq.) dans le DMF (5 mL), l'EDCI (41 mg ; 0,214 mmol ; 1,1 eq.) est ajouté. L'agitation est maintenue pendant 24 heures, puis le solvent est évaporé. Le milieu est repris dans le dichlorométhane et lavé deux fois avec une solution d'HCl 1M. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le brut est ensuite purifié sur colonne chromatographique et les deux isomères des composés sont isolés avec un mélange 9/1 cyclohexane/acétate d'éthyle et un rendement de 35%, le composés secondaire est isolé avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle et un rendement de 10%.

Caractérisation de $22a_1/22a_2$



$C_{35}H_{35}FO_5$ M= 554,65 g.mol^{-1}

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282,5MHz)

-165,0 (d, 81Hz, 1F) → 41%

-159,1 (d, 77Hz, 1F) → 59%

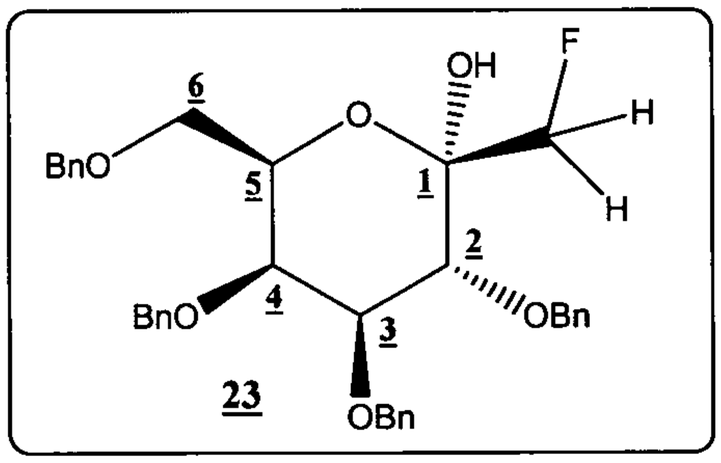
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz)

3,63-3,76 (m, 3H, 2H**6** et H**3**) ; 3,98 (td, 2,8 et 6Hz, 1H, H**5**); 4,05 (t, 2,8Hz,1H, H**4**); 4,14 (dd, 1,8 et 7,6Hz, 1H, H**2**) ; 4,40-4,81 (m, 8H, 4OC**H**$_2$Ph) ; 6,43 (dd, 1,4 et 77Hz, 1H, C**H**Fmajo) ; 6,87 (d, 89Hz, 1H, C**H**Fmino) ; 7,23 (m, 20H, **H**ar)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$,75,5MHz)

68,5 (M) et 69,1 (m) (2C**6**) ; 73,2 (O**C**H$_2$Ph) ; 73,3 (O**C**H$_2$Ph) ; 73,9 (O**C**H$_2$Ph) ; 74,2 (C**2** et C**4**) ; 74,3 (O**C**H$_2$Ph) ; 79,1 (C**5**) ; 81,1 (C**3**) ; 128,0-128,9 (**C**ar.) ; 138,1 ; 138,4 ; 138,6 (2C) (**C**ar. quat.).

Caractérisation de 23



$C_{35}H_{37}FO_6$ M= 572,66 g.mol^{-1}

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282,5MHz)

-230,3 (t, 47Hz, 1F)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz)

3,63-3,73 (m, 4H dont 2H**6**) ; 3,90-3,96 (m, 2H); 4,2 (d, 47,3Hz,1H, C**H**$_2$F); 4,46 (d, 12,3Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,52 (d, 10,8Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,57 (d, 12,2Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,6 (d, 11Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,74 (d, 10,8Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,80 (d, 11,1Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,84 (d, 11,1Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 4,86 (d, 11Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph) ; 7,08-7,02 (m, 20H, **H**ar)

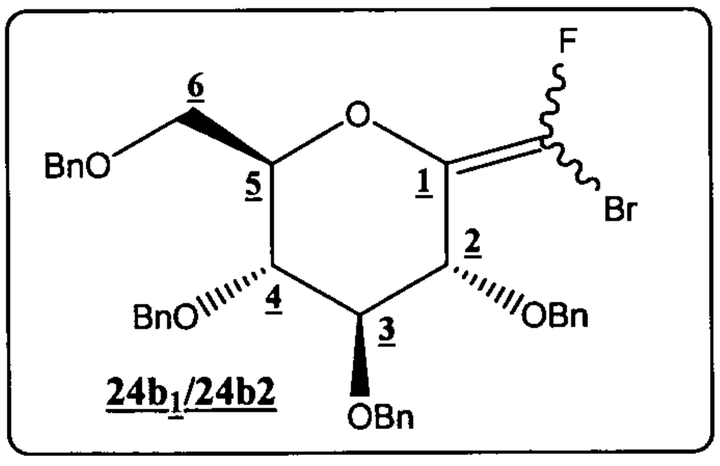
RMN ^{13}C (CDCl$_3$,75,5MHz)

68,8 (C**6**) ; 72,5 (C**5** ou C**2**) 73,9 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,3 (O**C**H$_2$Ph) ; 75,9 (O**C**H$_2$Ph) ; 76,1 (O**C**H$_2$Ph) ; 78,3 (C**5** ou C**2**) ; 78,6 (C**4**) ; 83,6 (C**3**) ; 83,9 (d, 179Hz, **C**FH$_2$) ; 96,6 (d, 19Hz, C**1**) ; 128,0-128,9 (**C**ar.) ; 137,8 ; 138,4 ; 138,6 ; 138,8 (**C**ar. quat.).

Synthèse des composés 24b$_1$/24b$_2$ (Figure 24)

Dans un ballon sous atmosphère inerte contenant la triphénylphosphine (230mg; 0,88mmol; 1,2éq.), le tribromofluorométhane $CFBr_3$ (86µL; 0,88mmol; 1,2éq.) et la lactone **1b** (394 mg ; 0,731 mmol ; 1 eq.) dans le THF anhydre, une solution de diéthylzinc Et_2Zn 1M dans l'hexane ou le toluène (880µL; 0,88mmol, 1,2éq.) est ajouté goutte à goutte lentement. Le mélange est agité pendant 4 heures, puis on additionne du MeOH et on concentre le milieu réactionnel Le brut est ensuite purifié sur colonne chromatographique et les deux isomères des composés sont recueillis ensemble avec un mélange 95/5 cyclohexane/acétate d'éthyle et un rendement de 25%.

Caractérisation de 24b$_1$/24b$_2$



24b$_1$/24b2

$C_{35}H_{34}BrFO_5$ M= 633,54 g.mol^{-1}

Rf = 0.67, éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (8 : 2).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282,5MHz)

-99,0 (s, 1F)

-118,6 (s, 1F)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz)

3,63-3,7 (m, 3H dont 2H**6**) ; 3,80-3,85 (m, 1H) ; 4,18 (td, 0,5H); 4,29-4,63 (m, 9,5H); 7,10-7,24 (m, 20H, **H**ar)

Test en présence de Glycosidase

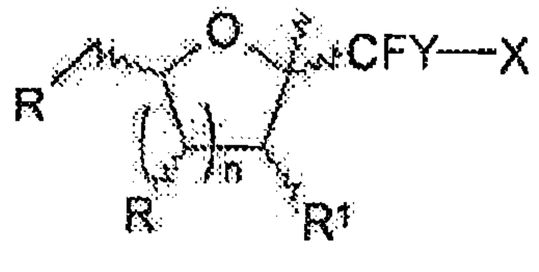
Pour démontrer, la résistance de nos composés face aux glycosidases et ainsi prouver leur stabilité, on a engagé le composé **17a$_1$** dans des réactions avec des galactosidases. Il est en effet connu que les composés suivants subissent des dégradations enzymatiques **(figure 25)**.

Le protocole utilisé est le suivant **(figure 26)**

Une solution du composé **17a$_1$** (17,72mg) dans l'eau (500µL) est additionnée à une solution de tampon phosphate (0,07M ; pH7, 4mL) contenant des α-galactosidase (5 units) and β-galactosidase (6,25 units) à 37°C. La réaction est suivie en RMN 19F NMR. Des prélèvements sont réalisés à 24 heures, puis 48, 72, 96 et 120 heures. Aucun changement n'est observe et on retrouve le produit de départ.

Revendications

1. Composé C-glycoside de formule I :



(I)

où n est un nombre entier égal à 1 ou 2,

Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ou un brome,

X est un atome d'hydrogène ; ou une chaîne alkyle linéaire ou ramifié possédant au moins une fonction amine, amide, acide, ester, carbonyle, alcool ou aryle ; ou un groupe carbonyle, ester, amide, amine ou alcool,

R identiques ou différents, représentent un groupement OH ou OR'

où R' est un groupement alkyle linéaire ou ramifié, benzyle, benzoyle, acétyle, pivaloyle, trialkylsilyle, tertiobutyldiphénylsilyle ou un ou plusieurs sucres,

R^1 représente OR', $NR''R'''$, N_3, ou un phtalimide

R'' et R''', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, aryle, benzyle, benzoyle, acétyle, alkyloxycarbonyle, allyloxycarbonyle, benzyloxycarbonyle,

R^2 représente un atome d'hydrogène ou un halogène ou un groupement OH, OR', $NR''R'''$ ou N_3,

ainsi que ses dérivés à l'état de base, de sel d'addition à un acide minéral ou organique, d'hydrate ou de solvate physiologiquement ou pharmaceutiquement acceptable,

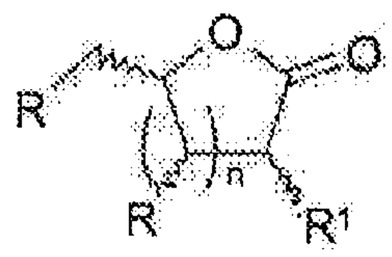
à l'exclusion des composés suivants :

- 3,4,6-tri-O-benzoyl-1-déoxy-1-fluoro-β-D-fructofuranoside de méthyle,
- Ester éthylique de l'acide 2-déoxy-2-fluoro-4,5,7-tris-O-(phénylméthyl)-D-arabino-3-heptulofuranosonique,
- acide 2-déoxy-2-fluoro-4,5,7-tris-O-(phénylméthyl)-D-arabino-3-heptulofuranosonique,
- 1-déoxy-1-fluoro-3,4,6-tris-O-(phénylméthyl)-D-fructofuranose.

- diacétate de 1-déoxy-1-fluoro-3,4-bis-O-(phénylméthyl)-D-fructofuranose, et
- 1-déoxy-1-fluoro-3,4-bis-O-(phénylméthyl)-D-fructofuranose.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les groupes alkyles linéaires ou ramifiés sont des groupes possédant de 1 à 15 atomes de carbones.

3. Procédé de préparation d'un composé de formule I selon la revendication 1 pour laquelle Y représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce qu'il comprend une réaction d'addition de Reformatsky d'un bromofluoroacétate d'alkyle en présence de zinc sur les lactones de formule II suivantes :



(II)

avec n, R, R^1 tels que définis dans la revendication 1.

4. Procédé de préparation d'un composé de formule I selon la revendication 1 pour lequel X et Y représentent des atomes d'hydrogène et R^2 représente un groupement OH, caractérisé en ce qu'un composé de formule I tel que défini à la revendication 1 pour lequel R^2 = OH, Y = H et X = CO_2H est mis à réagir avec un agent de couplage peptidique et en présence d'une amine tertiaire.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'agent de couplage peptidique est le 3-éthyl-l(N,N-diméthylaminopropylcarbodiimide ou la dicyclohexyl carbodiimide, et l'amine tertiaire est la N-méthylmorpholine ou la diisopropylethylamine.

6. Procédé de préparation d'un composé de formule I selon la revendication 1 pour lequel Y représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce qu'il comprend une réaction d'un dibromofluoroacétate d'alkyle en présence de diéthylzinc et de

triphénylphosphine sur des lactones de formule II telles que définies à la revendication 3.

7. Procédé de préparation d'un composé de formule I selon la revendication 1 pour lequel Y représente un atome d'halogène, caractérisé en ce qu'il comprend une réaction de dihalogénofluoroacétate d'alkyle en présence de diéthylzinc sur des lactones de formule II telles que définies à la revendication 3.

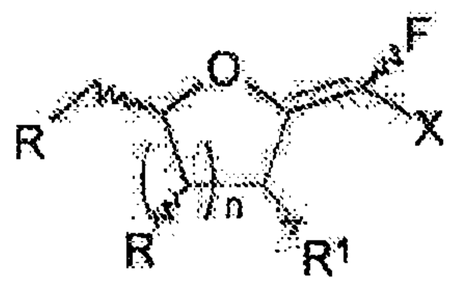
8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que Y représente un atome de chlore ou de brome.

9. Procédé selon l'une des revendications 3 et 6 à 8, caractérisé en ce que les lactones de formule II sont obtenues par des étapes de protection par benzylation du sucre, suivi de l'hydrolyse acide de la position anomérique, puis de son oxydation.

10. Procédé de préparation d'un composé de formule I selon la revendication 1 pour lequel R^2 représente un atome de chlore ou de brome, caractérisé en ce qu'un composé de formule I tel que défini à la revendication 1 pour lequel R^2 = OH est halogéné.

11. Procédé de préparation d'un composé de formule I selon la revendication 1 pour lequel R^2 représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce qu'un composé de formule I tel que défini à la revendication 1 pour lequel R^2 = Cl ou Br est réduit.

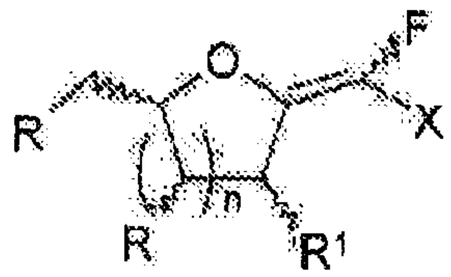
12. Composé de formule III :



(III)

avec n, R, R^1 et X tels que définis dans la revendication 1.

13. Procédé de préparation d'un composé de formule IIIa :



(IIIa)

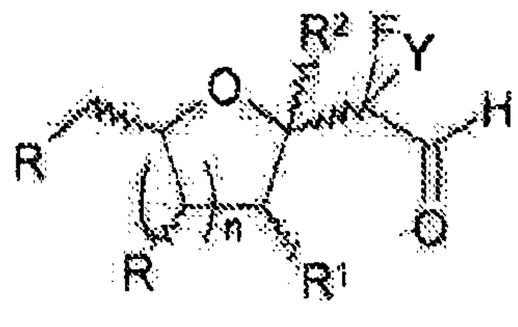
pour lequel n, R et R^1 sont tels que définis dans la revendication 1 et X = Br, caractérisé en ce qu'il comprend la réaction d'une lactone de formule II telle que définie à la revendication 3 en présence de tribromofluorométhane, de triphénylphosphine et de diéthylzinc.

14. Procédé de préparation d'un composé de formule III selon la revendication 12 pour lequel X = H, par mise en réaction d'un composé de formule I selon la revendication 1 pour lequel X = CO_2H, R^2 = OH et Y = H en présence d'un agent de couplage peptidique et en présence d'une amine tertiaire.

15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'agent de couplage peptidique est le 3-éthyl-l(N,N-diméthylaminopropylcarbodiimide ou la dicyclohexyl carbodiimide, et l'amine tertiaire est la N-méthylmorpholine ou la diisopropylethylamine.

16. Procédé de préparation d'un composé de formule générale I selon la revendication 1 pour lequel R^2=H et Y=H, par réduction de la double liaison du composé de formule générale III tel que défini à la revendication 12.

17. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule IV suivante :



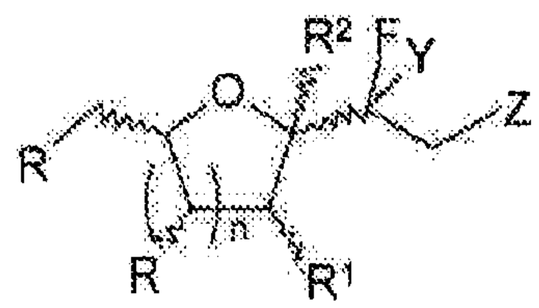
(IV)

où n est un nombre entier égal à 2,

Y représente un atome d'hydrogène,

R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement OH ou OR'.

18. Composé de formule V suivante :



(V)

où n est un nombre entier égal à 2,

Y représente un atome d'hydrogène,

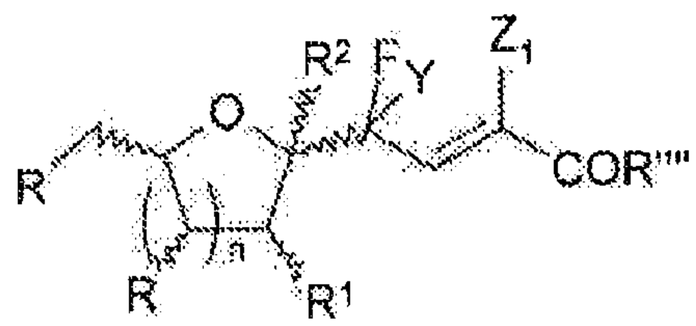
R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement OH ou OR',

Z représente un groupement OH, OR^3 avec R^3= alkyl, benzyl, mesyl, tosyl ou triflate, ou un atome d'halogène, et

R, R' et R^1 sont tels que définis à la revendication 1.

19. Composé de formule V selon la revendication 18, caractérisé en ce que l'atome d'halogène est Cl, Br ou I.

20. Composé de formule VI suivante :



(VI)

où n est un nombre entier égal à 2,

Y représente un atome d'hydrogène,

R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement OH ou OR',

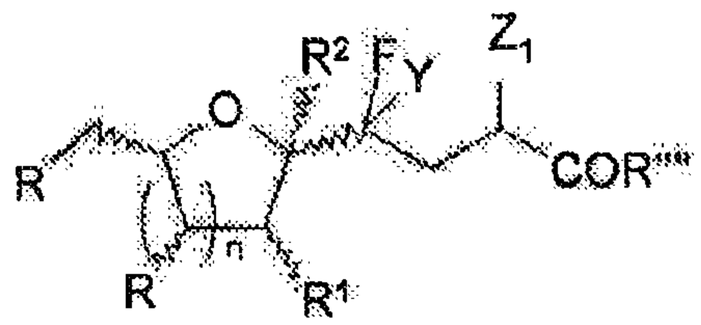
Z_1 représente H ou $NR''R'''$ avec R''et R''', identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié,

aryle, benzyle, benzoyle, acétyle, alkyloxycarbonyle, allyloxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle,

R''' représentent OR'' ou NR''R''' ou un acide aminé, et

R, R^2 et R^1 sont tels que définis à la revendication 1.

21. Composé de formule VII suivante :



(VII)

où n est un nombre entier égal à 2,

Y représente un atome d'hydrogène,

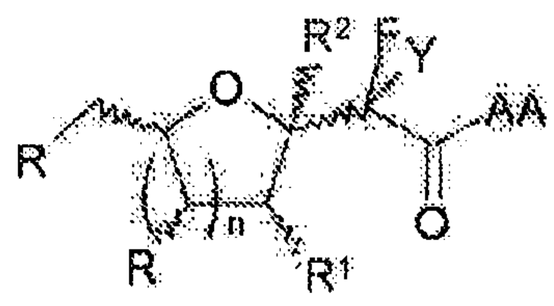
R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement OH ou OR',

Z_1 représente H ou NR''R''' avec R'' et R''' identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, aryle, benzyle, benzoyle, acétyle, alkyloxycarbonyle, allyloxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle,

R''' représentent OR'' ou NR''R''' ou un acide aminé, et

R, R^2 et R^1 sont tels que définis à la revendication 1.

22. Composé de formule VIII suivante :



(VIII)

où n est un nombre entier égal à 2,

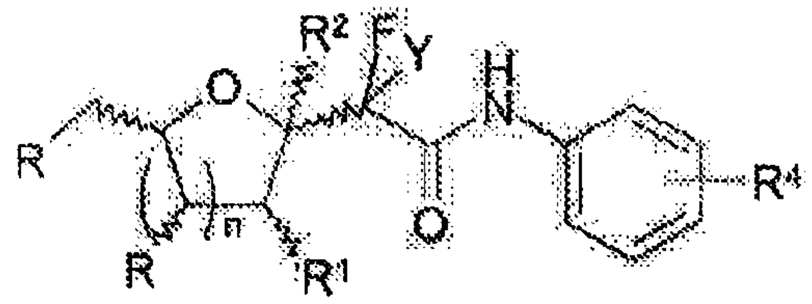
Y représente un atome d'hydrogène,

R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement OH ou OR', et

AA représente un acide aminé ou un peptide, et

R, R' et R^1 sont tels que définis à la revendication 1.

23. Composé de formule IX suivante :



(IX)

où n est un nombre entier égal à 2,

Y représente un atome d'hydrogène,

R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement OH ou OR',

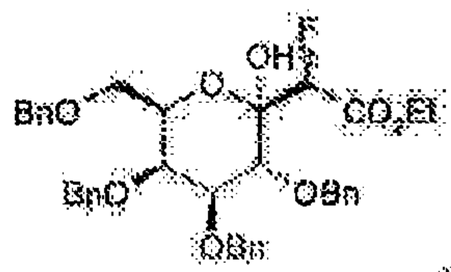
R^4 représente un hydrogène, halogène, NR''R''', OH ou OR'',

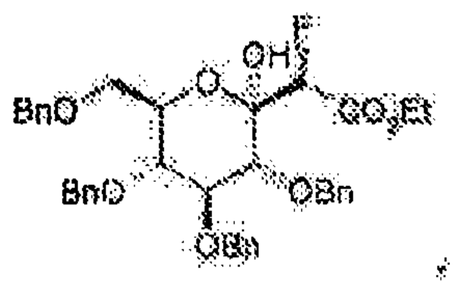
avec R'' et R''', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, aryle, benzyle, benzoyle, acétyle, alkyloxycarbonyle, allyloxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, et

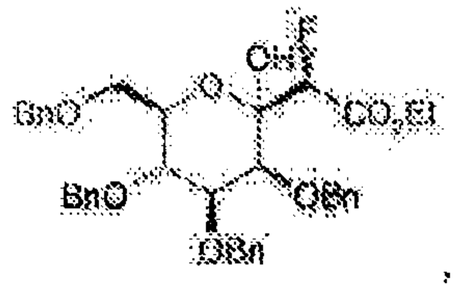
R, R' et R^1 sont tels que définis à la revendication 1.

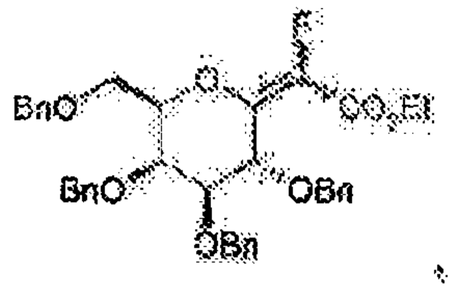
24. Composé de formule I selon la revendication 1 pour lequel R^2 représente un groupement OH, caractérisé en ce qu'il se présente sous les formes ouverte, furanose et pyranose du sucre, lorsqu'il est en solution dans des solvants polaires et protiques.

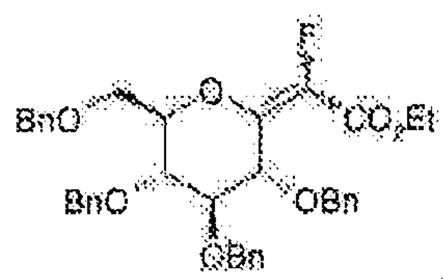
25. Composé selon l'une des revendications 1, 2, 12 ou 17 à 23 choisi parmi :

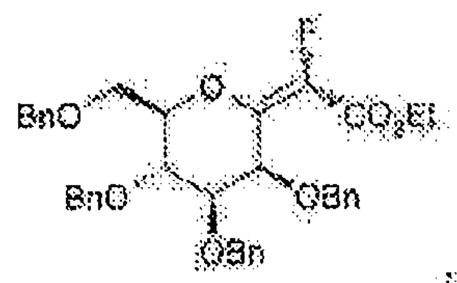


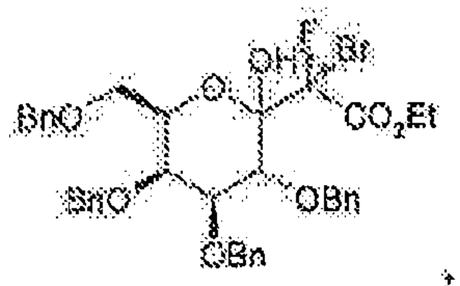


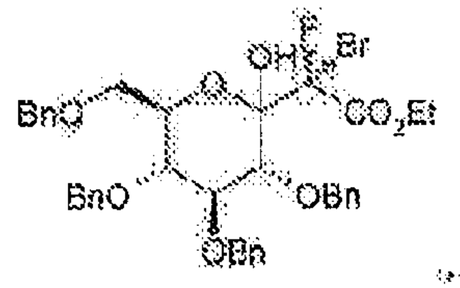


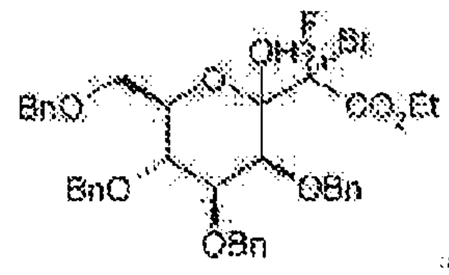


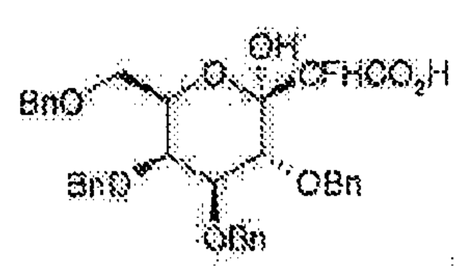


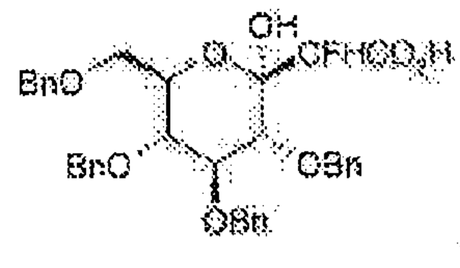


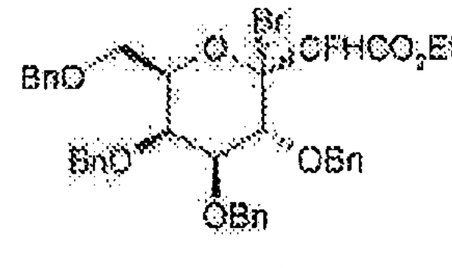


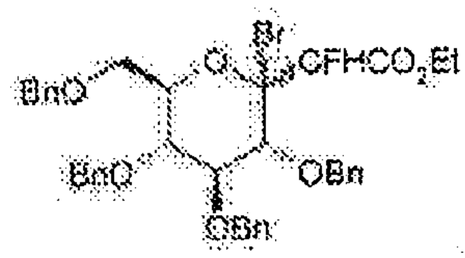


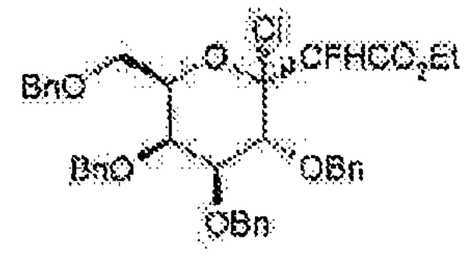


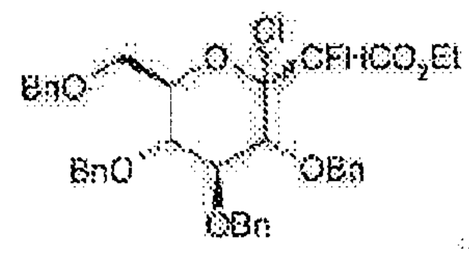


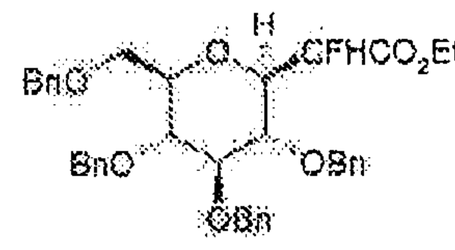


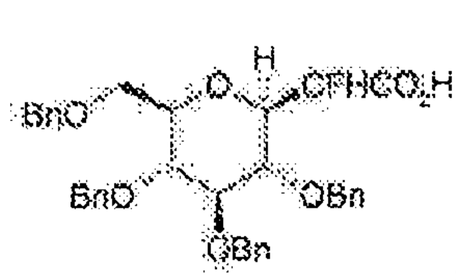


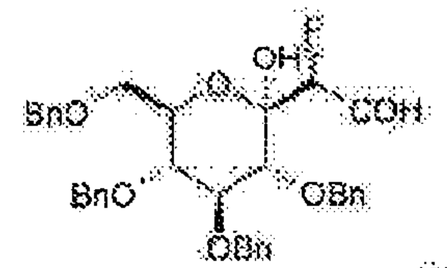


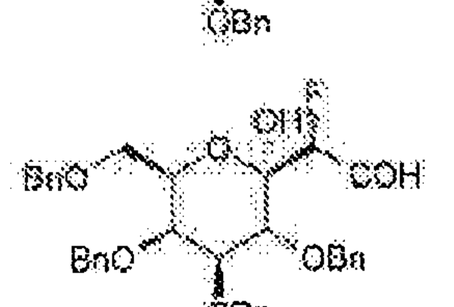


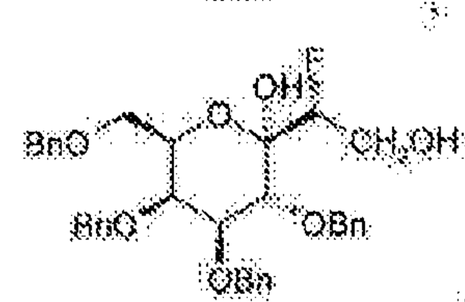


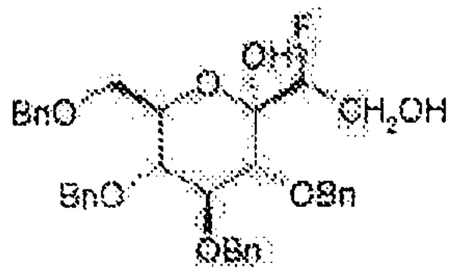


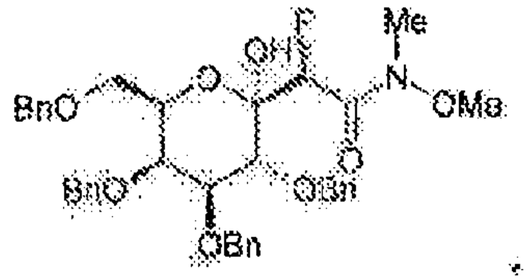


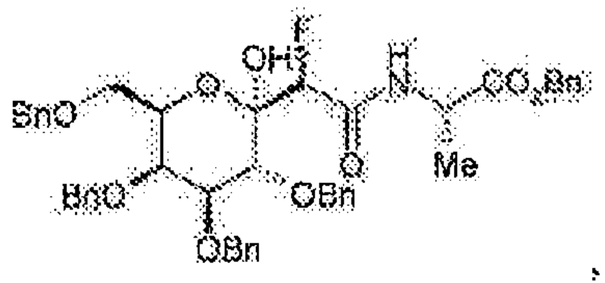


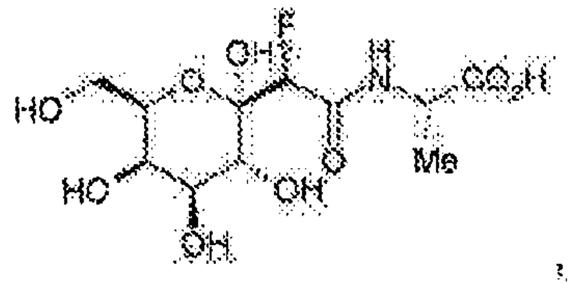


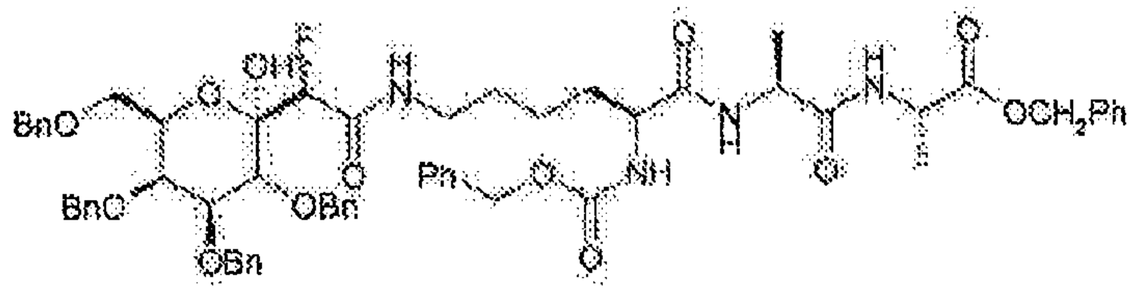


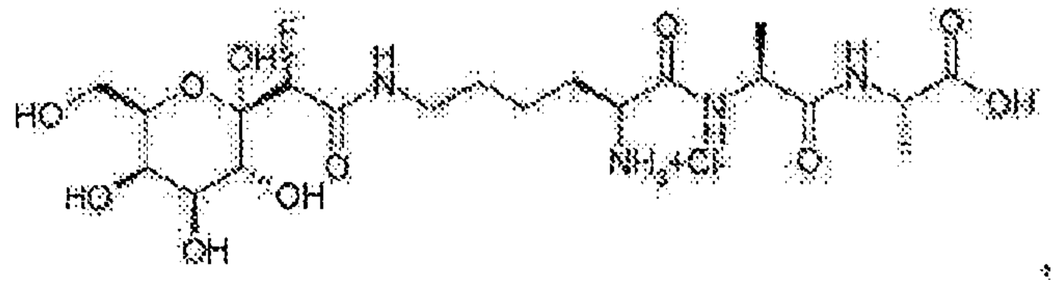


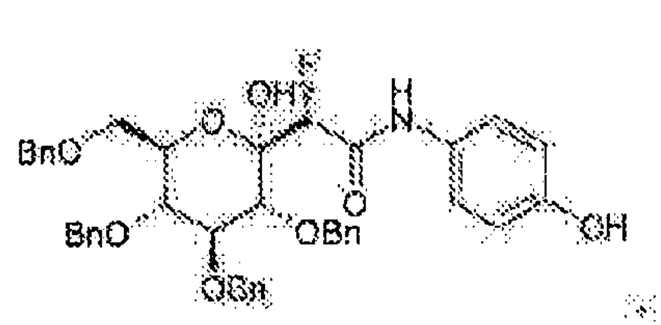


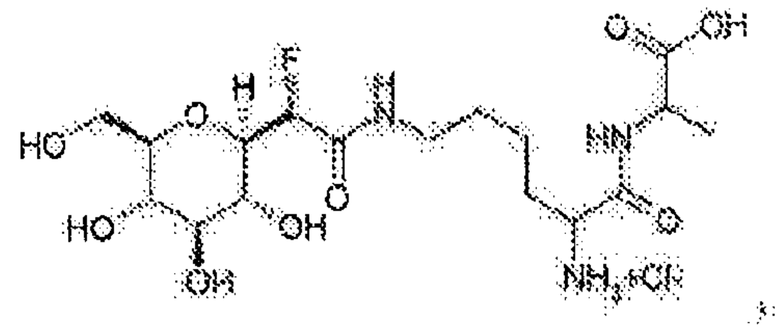


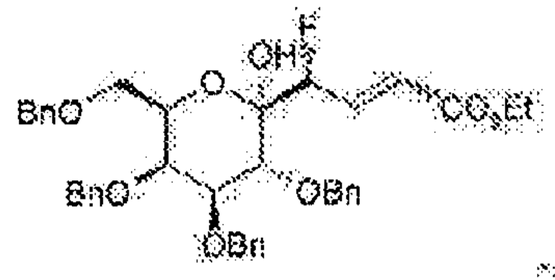


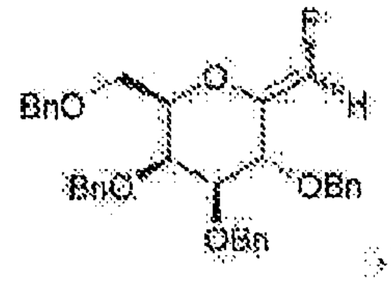


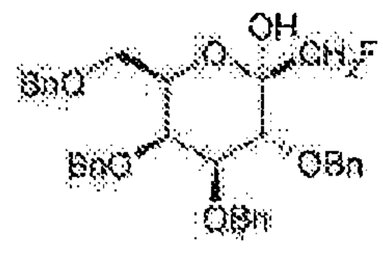












, et

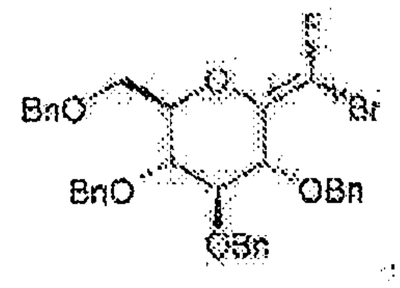
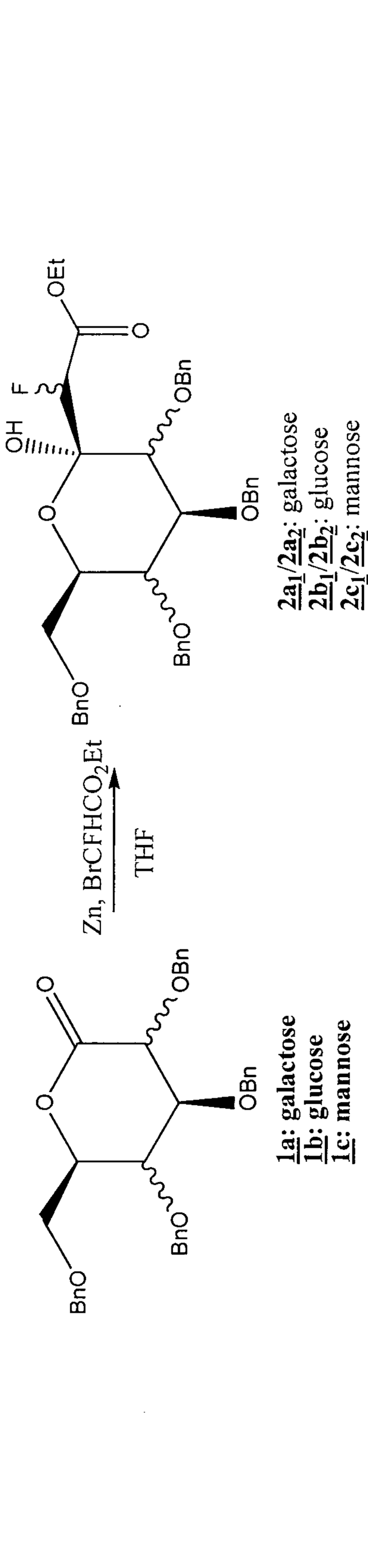


FIG. 1



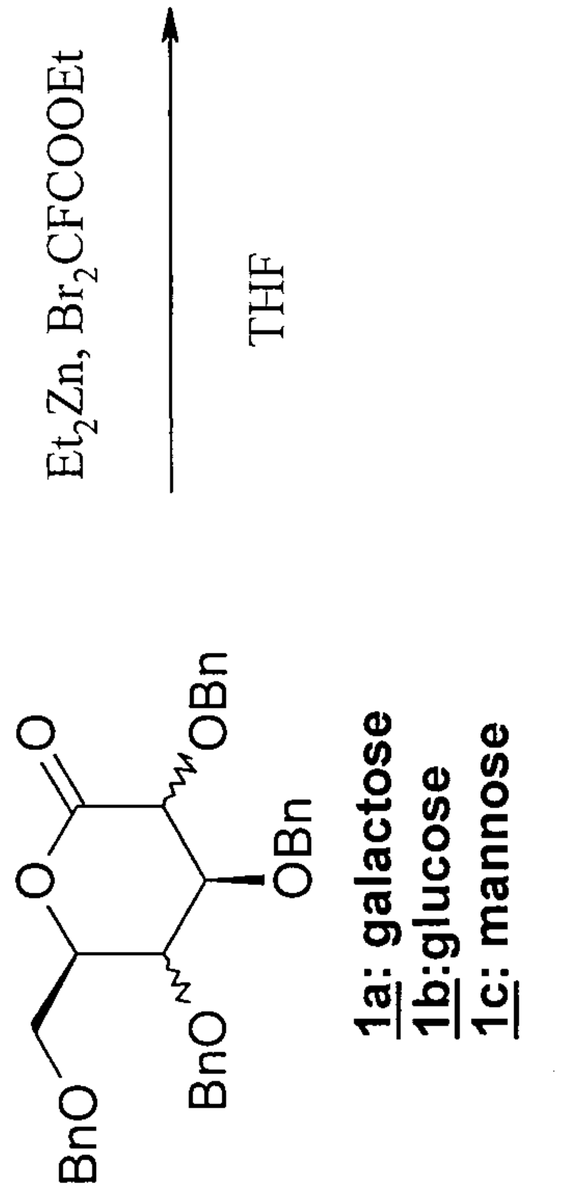
1a: galactose
1b: glucose
1c: mannose

2a1/2a2: galactose
2b1/2b2: glucose
2c1/2c2: mannose

3a1/3a2: galactose
3b1/3b2: glucose
3c1/3c2: mannose

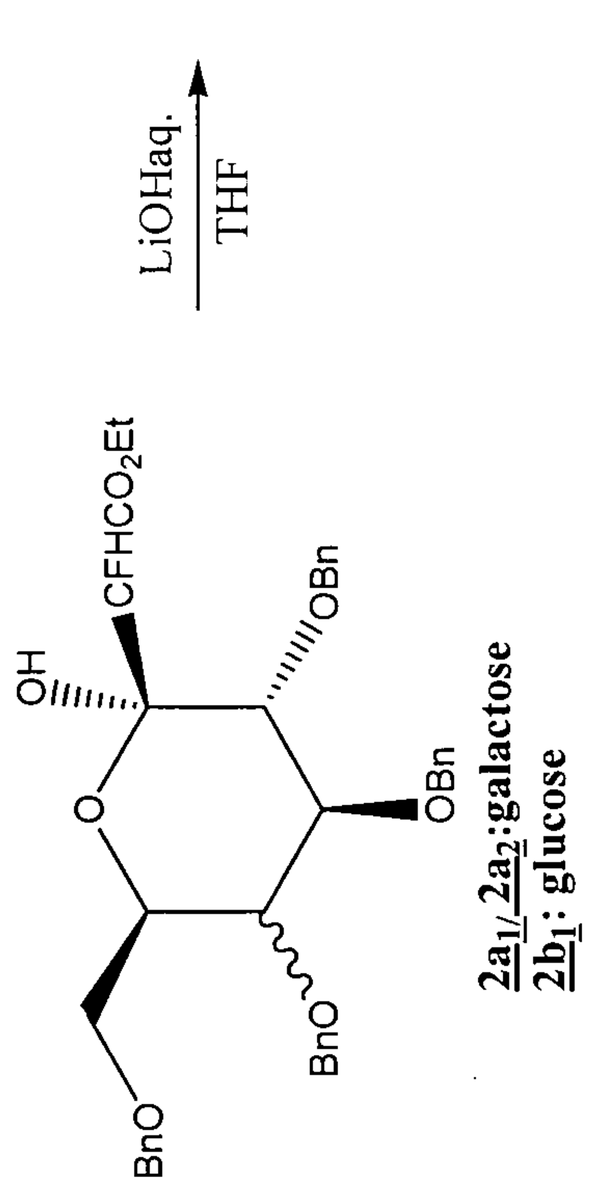
FIG. 2

FIG. 3

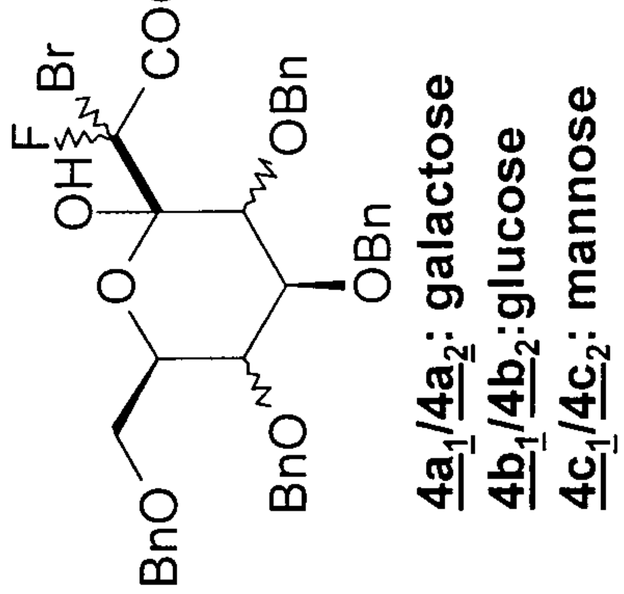


1a: galactose
1b:glucose
1c: mannose

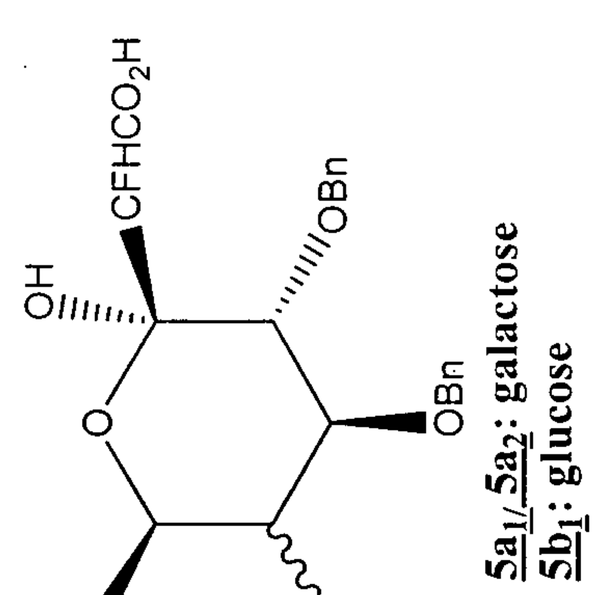
FIG. 4



2a1/2a2:galactose
2b1: glucose

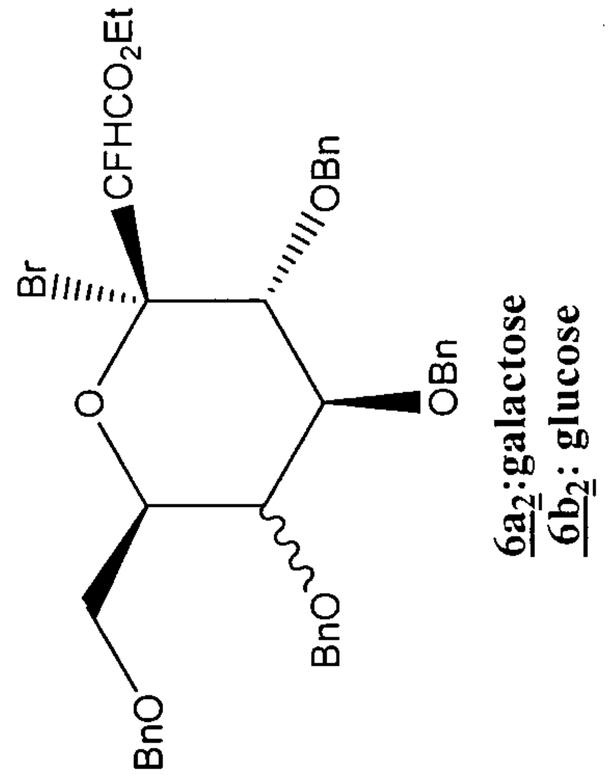


4a1/4a2: galactose
4b1/4b2:glucose
4c1/4c2: mannose



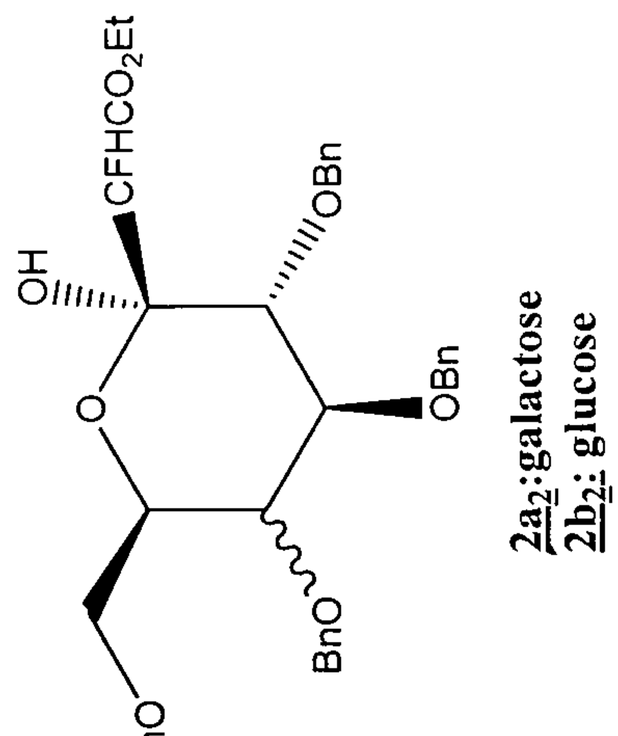
5a1/5a2: galactose
5b1: glucose

FIG. 5



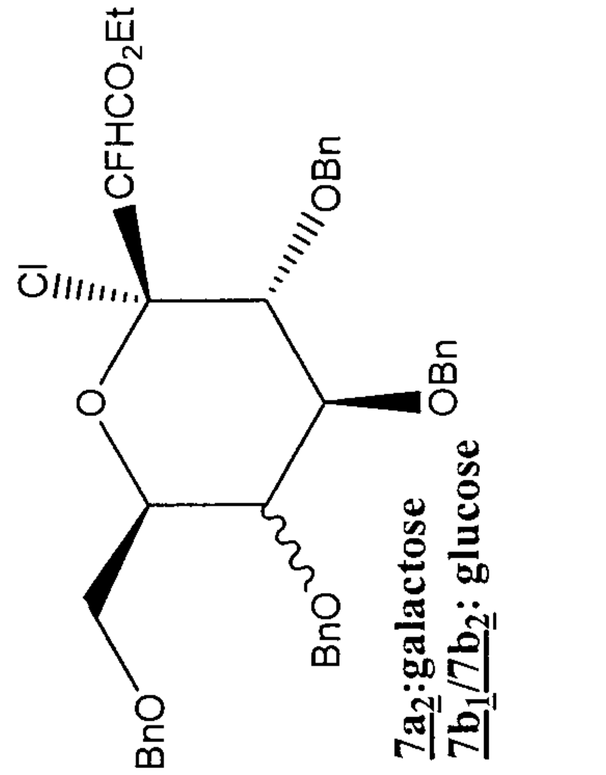
6a2:galactose
6b2: glucose

$SOBr_2$, pyridine
DCM



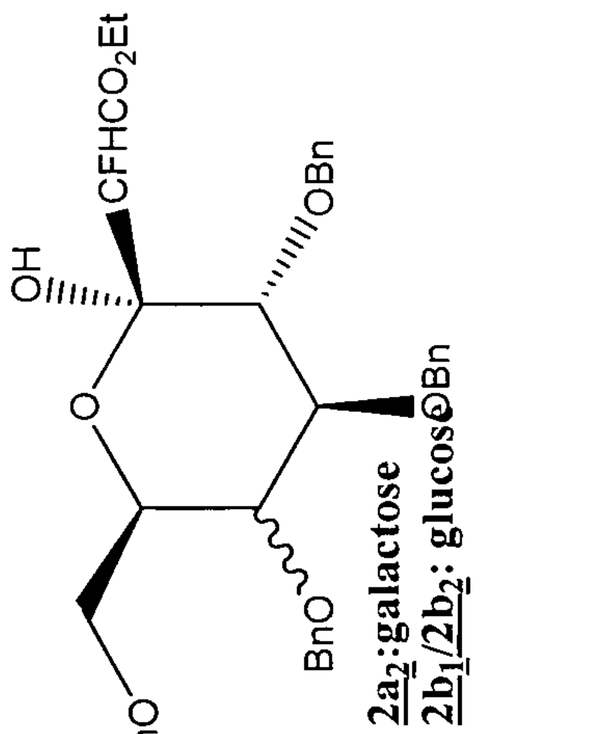
2a2:galactose
2b2: glucose

FIG. 6



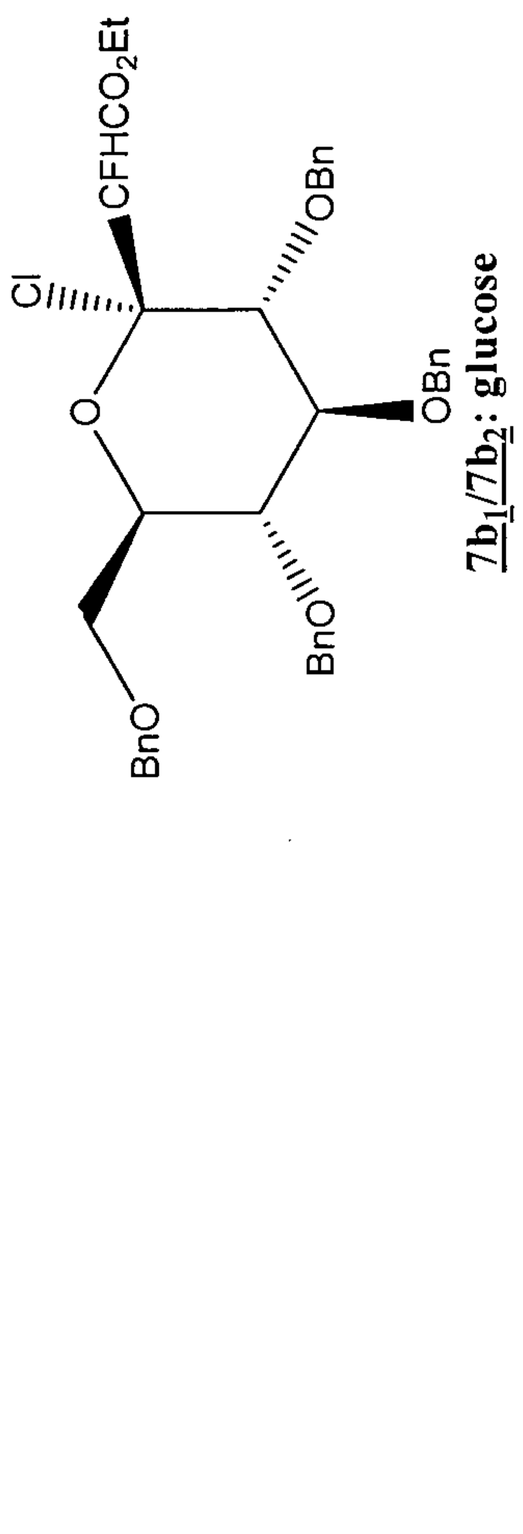
7a2:galactose
7b1/7b2: glucose

$SOCl_2$, pyridine
DCM



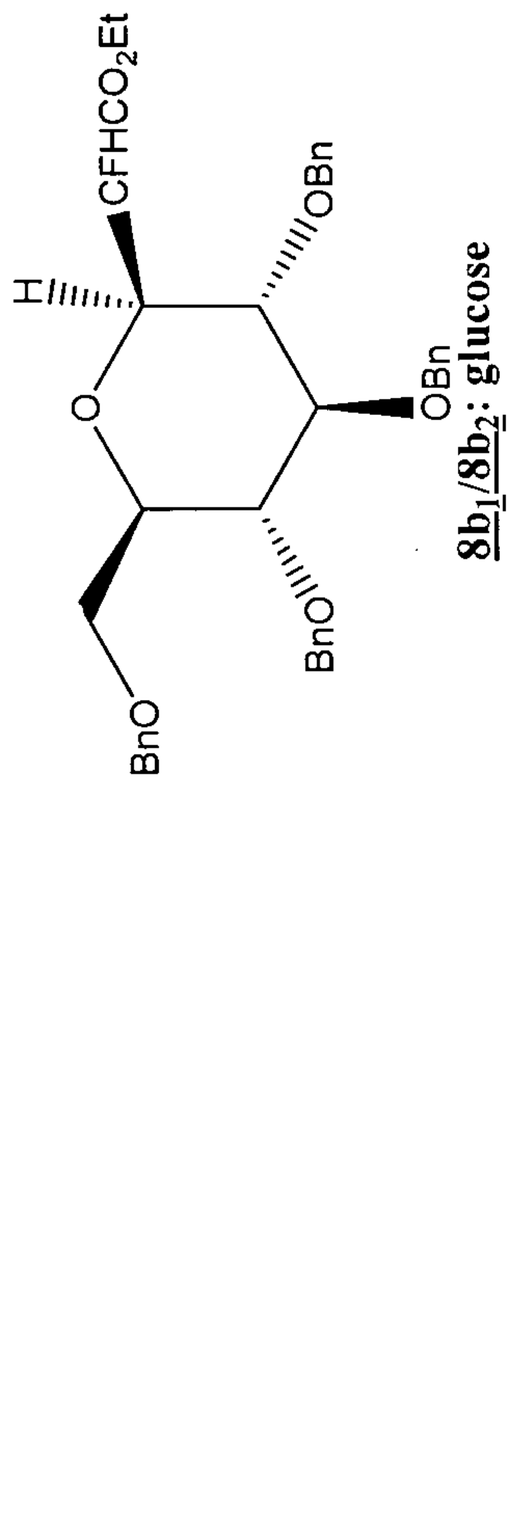
2a2:galactose
2b1/2b2: glucose

FIG. 7

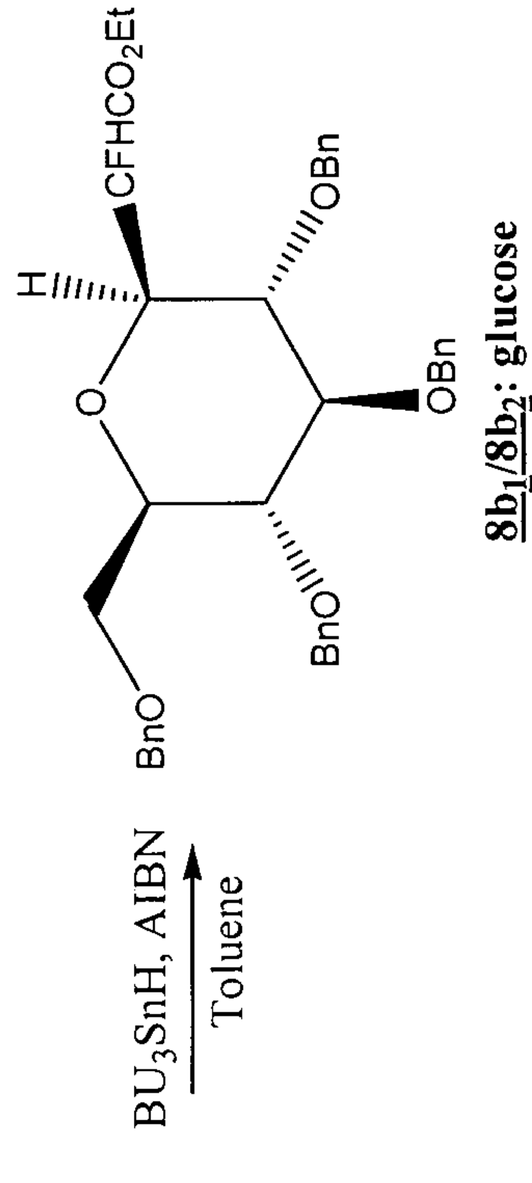


7b1/7b2: glucose

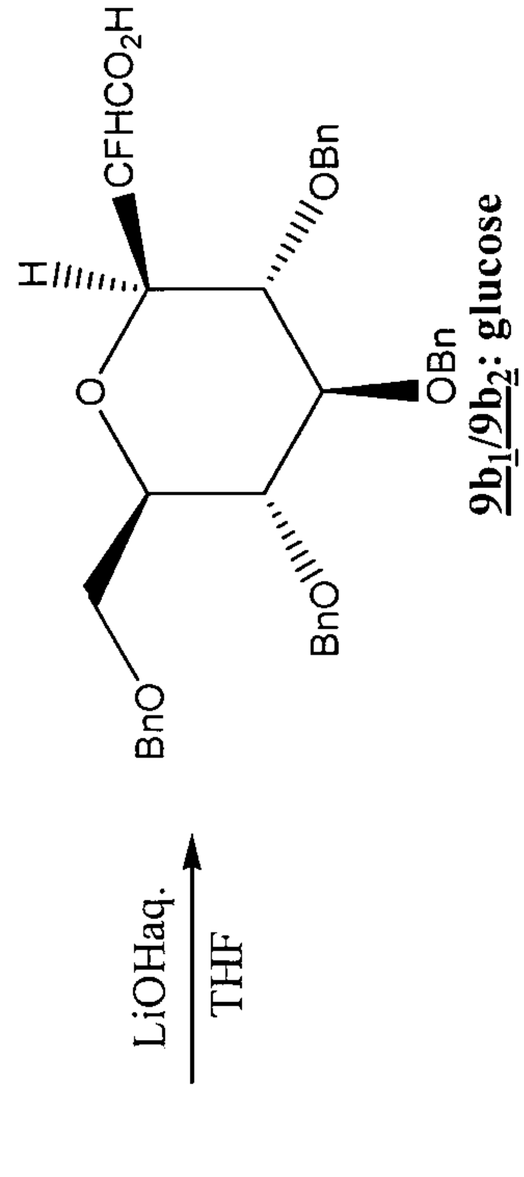
FIG. 8



8b1/8b2: glucose



8b1/8b2: glucose



9b1/9b2: glucose

FIG. 9

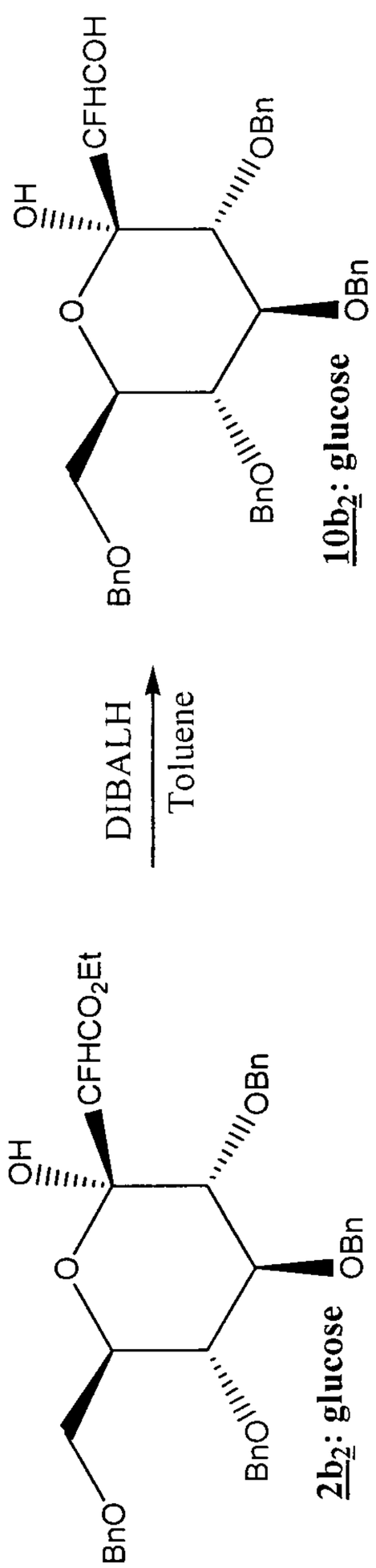


FIG. 10

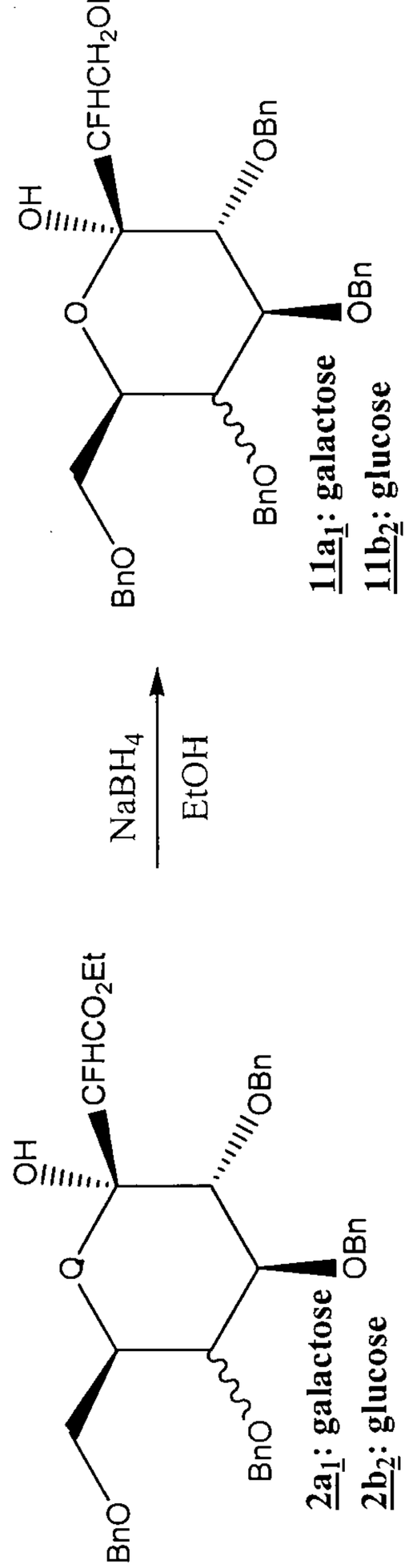


FIG. 11

FIG. 12

FIG. 11

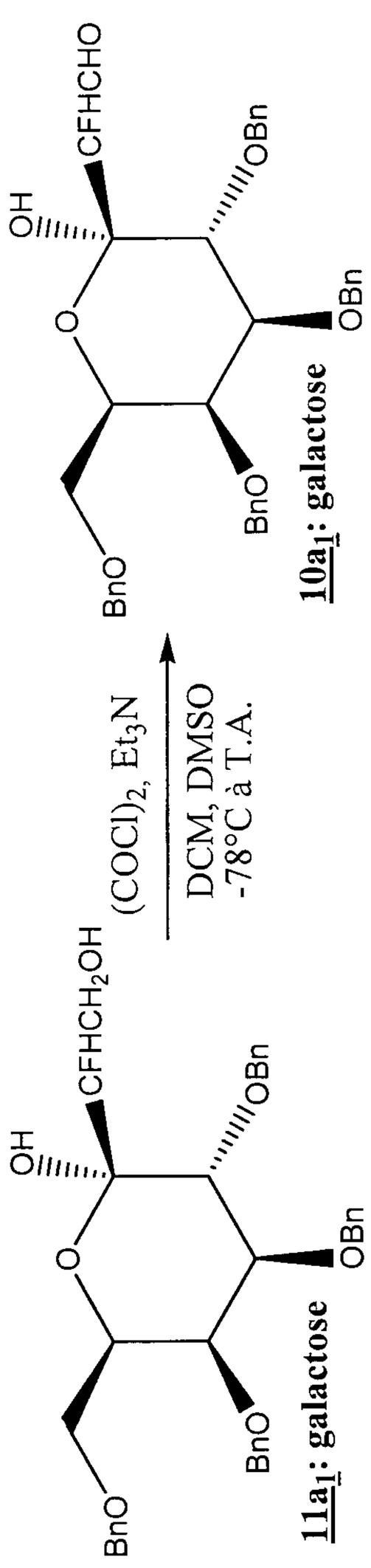

CFHCH2OH
OH
OBn
OBn
BnO
BnO
11a1: galactose
(COCl)2, Et3N
DCM, DMSO
-78°C à T.A.
CFHCHO
OH
OBn
OBn
BnO
BnO
10a1: galactose

FIG. 12

CFHCH2OH
OH
OBn
OBn
BnO
BnO
11a1: galactose
Et3N, MsCl
DCM
0°C à T.A.
CFHCH2O
OH
OBn
OBn
BnO
BnO
12a1: galactose

FIG. 13

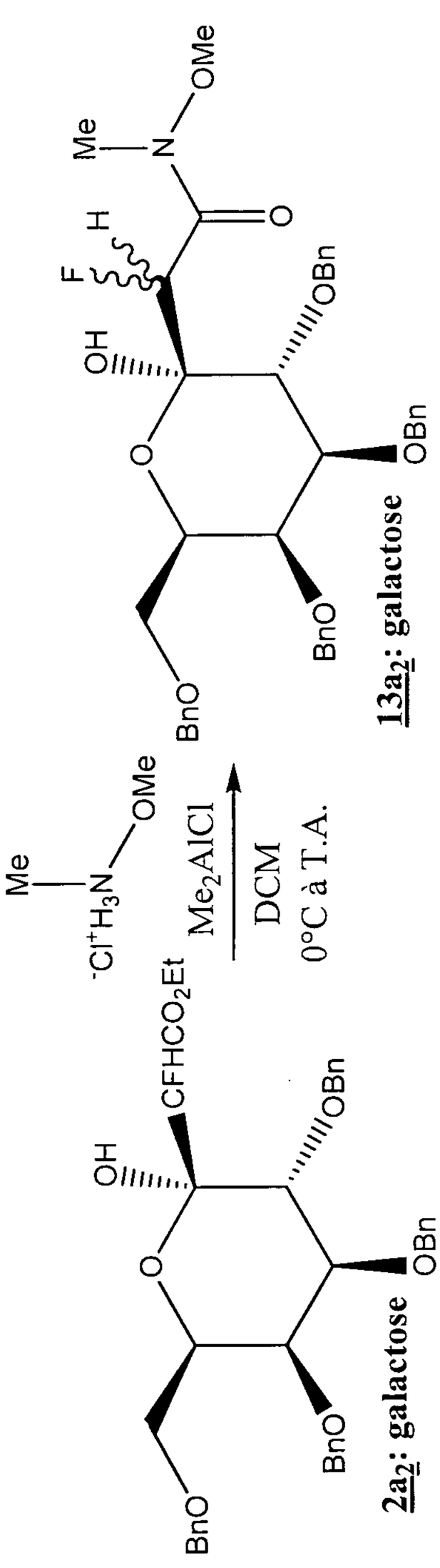

Me
OMe
$^{-}Cl^{+}H_3N$
Me_2AlCl
DCM
0°C à T.A.
$CFHCO_2Et$
OH
F
H
O
OBn
BnO
2a2: galactose
13a2: galactose

FIG. 14

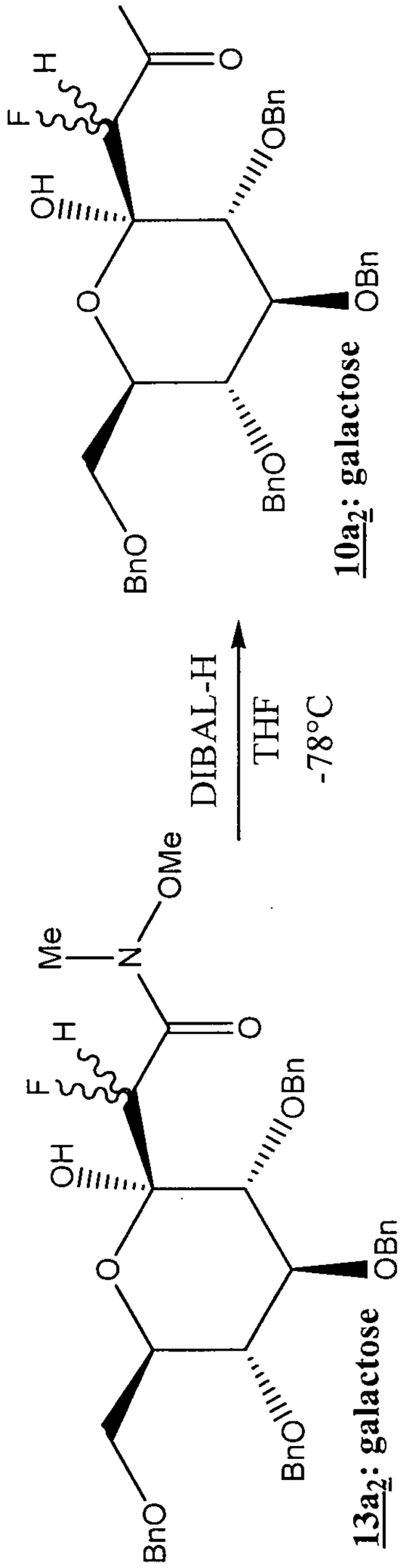

DIBAL-H
THF
-78°C
Me
OMe
F
H
OH
O
OBn
BnO
10a2: galactose
13a2: galactose

FIG. 15

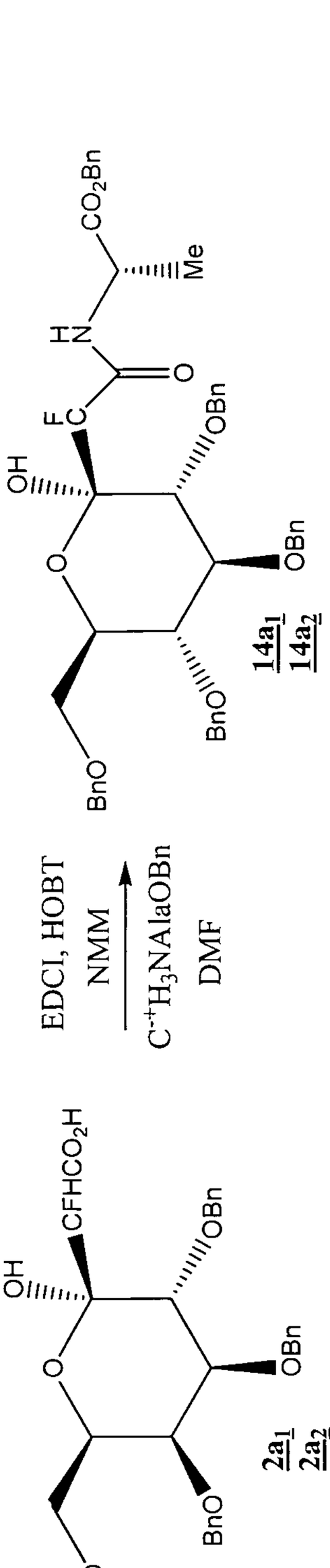

EDCI, HOBT
NMM
$C^{-+}H_3NAlaOBn$
DMF
$\underline{14a_1}$ $\underline{14a_2}$
$\underline{2a_1}$ $\underline{2a_2}$

FIG. 16

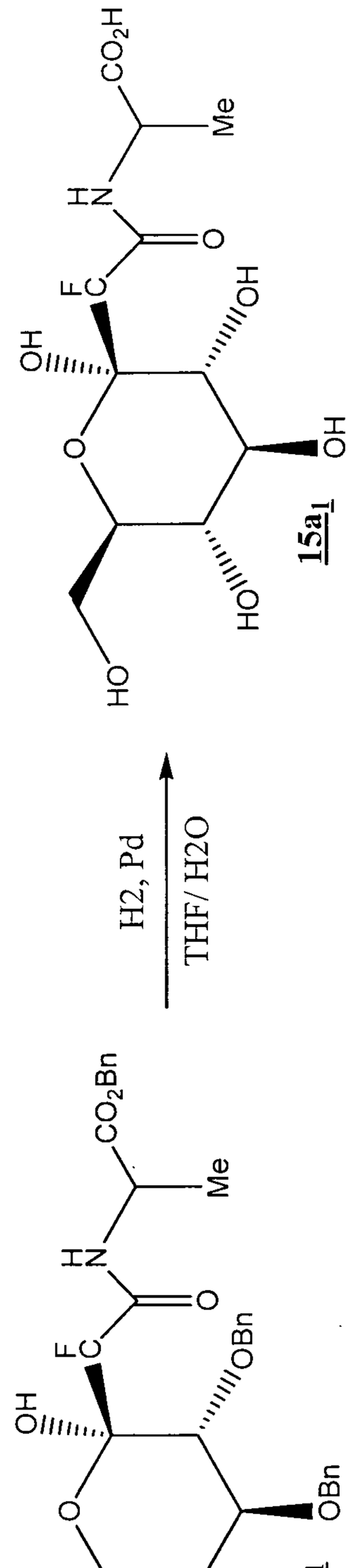
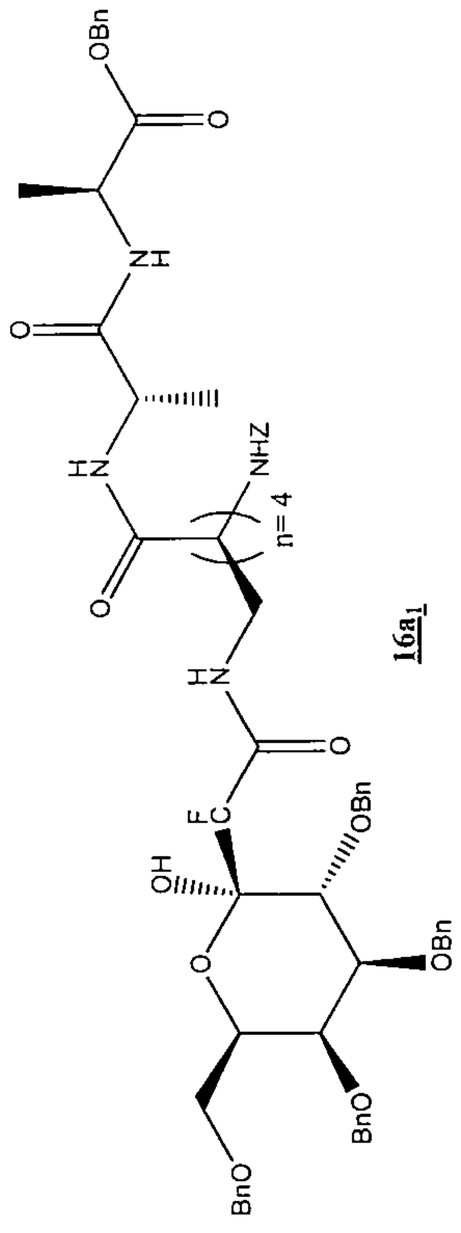
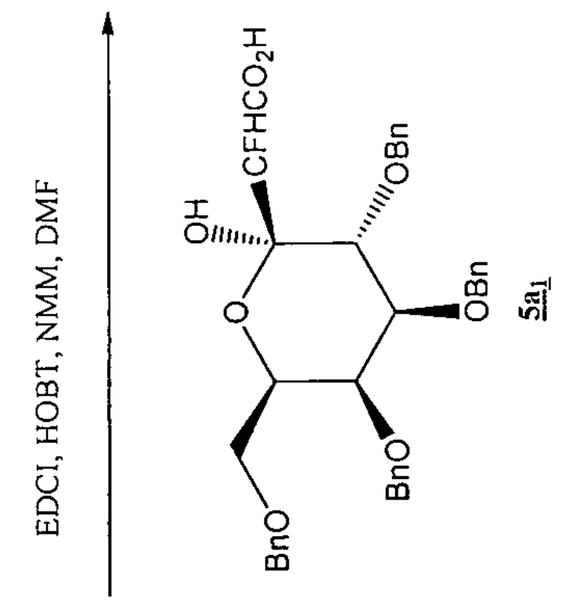

H2, Pd
THF/ H2O
$\underline{15a_1}$
$\underline{14a_1}$

FIG. 17


OBn
O
NH
O
NHZ
n= 4
O
H
N
F
C
OH
OBn
OBn
O
BnO
BnO
16a1


EDCI, HOBT, NMM, DMF
CFHCO2H
OH
OBn
OBn
O
BnO
BnO
5a1

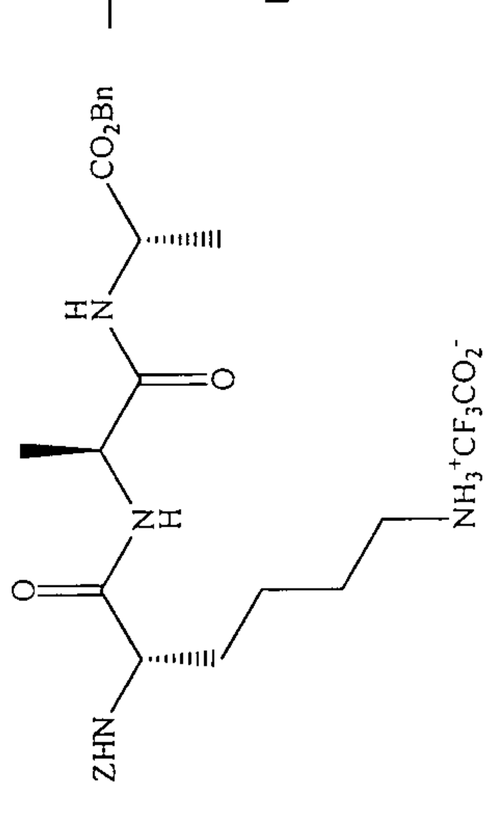
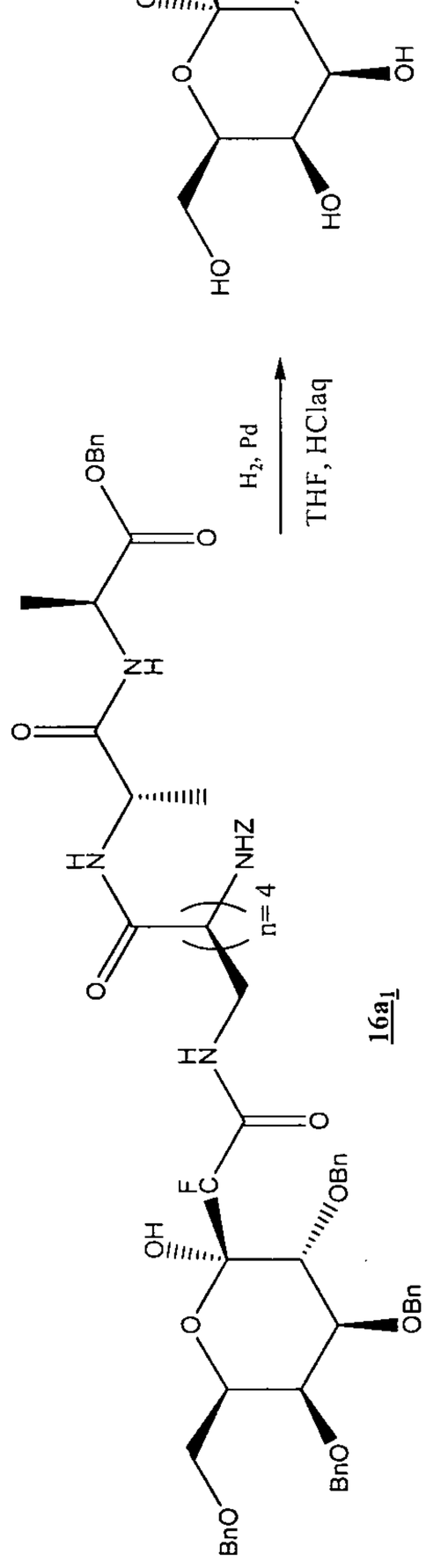
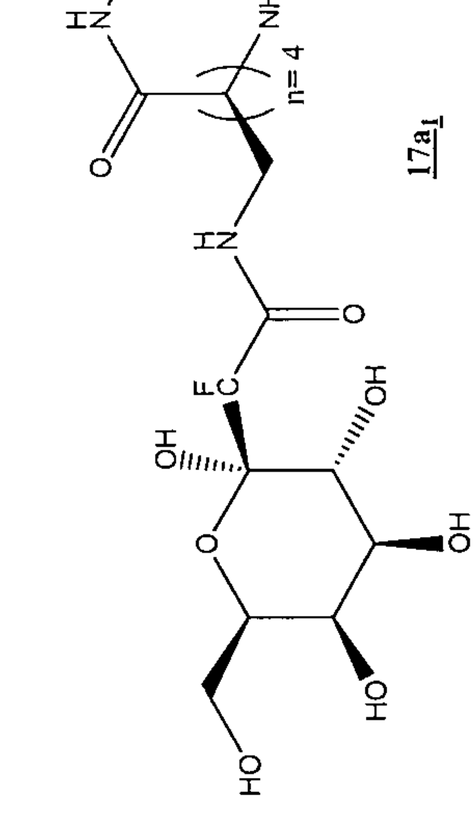

CO2Bn
H
N
O
NH
O
NH3+CF3CO2-
ZHN

FIG. 18


OBn
O
NH
O
NHZ
n= 4
O
H
N
F
C
OH
OBn
OBn
O
BnO
BnO
16a1


H2, Pd
THF, HClaq

OH
O
NH
O
NH3+Cl-
n= 4
O
H
N
F
C
OH
OBn
OBn
O
HO
HO
17a1

FIG. 19

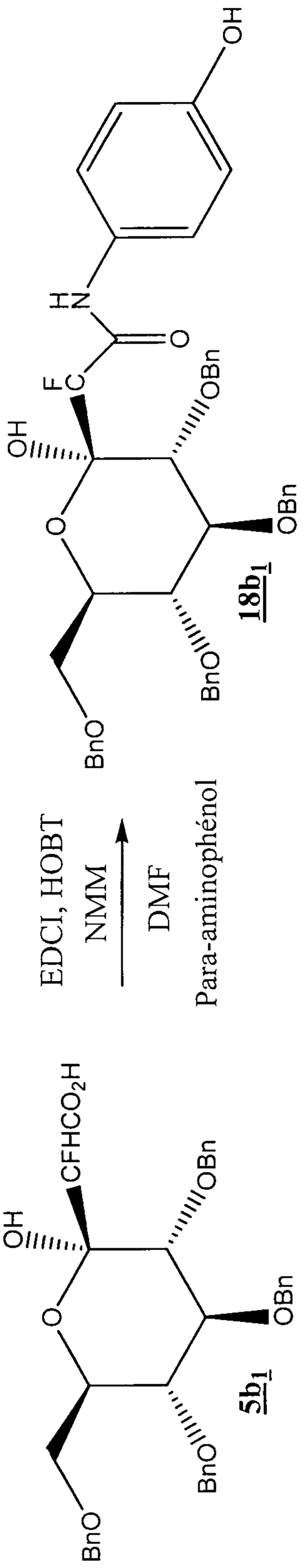

OH
HN
O
F
C
OH
O
OBn
OBn
BnO
BnO
18b1
EDCI, HOBT
NMM
DMF
Para-aminophénol
CFHCO2H
OH
OBn
OBn
O
BnO
BnO
5b1

FIG. 20

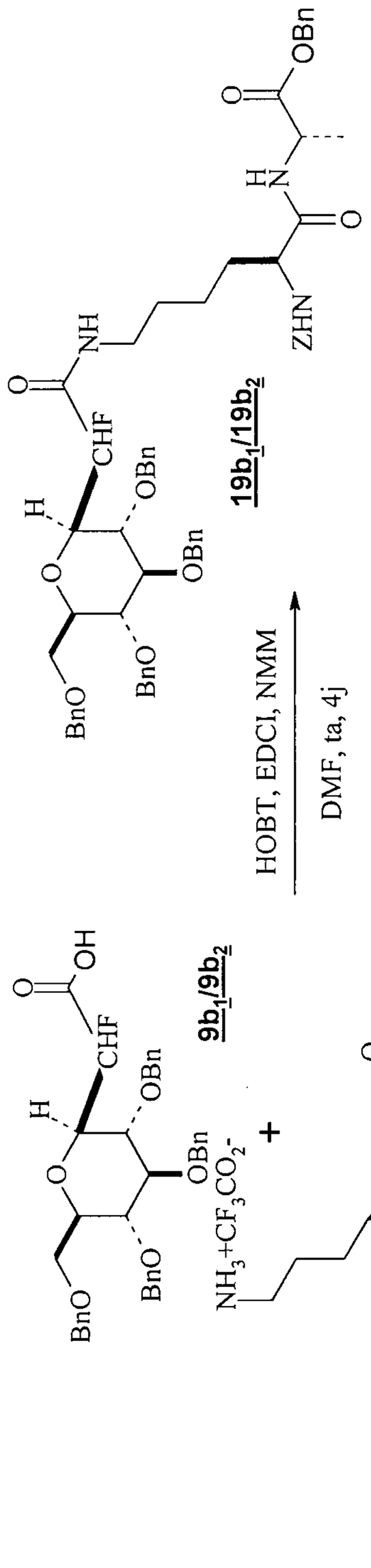

OBn
O
H
N
O
ZHN
NH
O
CHF
H
OBn
O
OBn
BnO
19b1/19b2
HOBT, EDCI, NMM
DMF, ta, 4j
OH
O
CHF
H
OBn
O
OBn
BnO
BnO
9b1/9b2
NH3+CF3CO2-
+
OBn
O
H
N
O
ZHN

FIG. 21

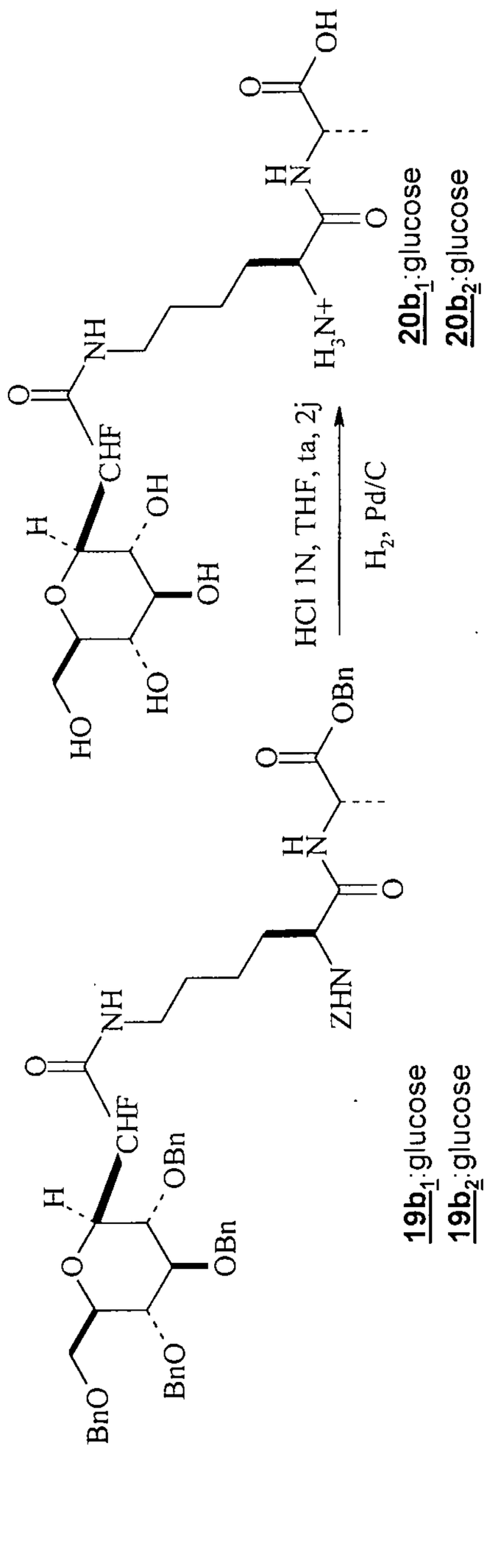

HO
OBn
BnO
BnO
OBn
H
O
CHF
NH
O
HO
OH
HCl 1N, THF, ta, 2j
H2, Pd/C
H3N+
O
H
N
O
20b1:glucose
20b2:glucose
19b1:glucose
19b2:glucose

FIG. 22

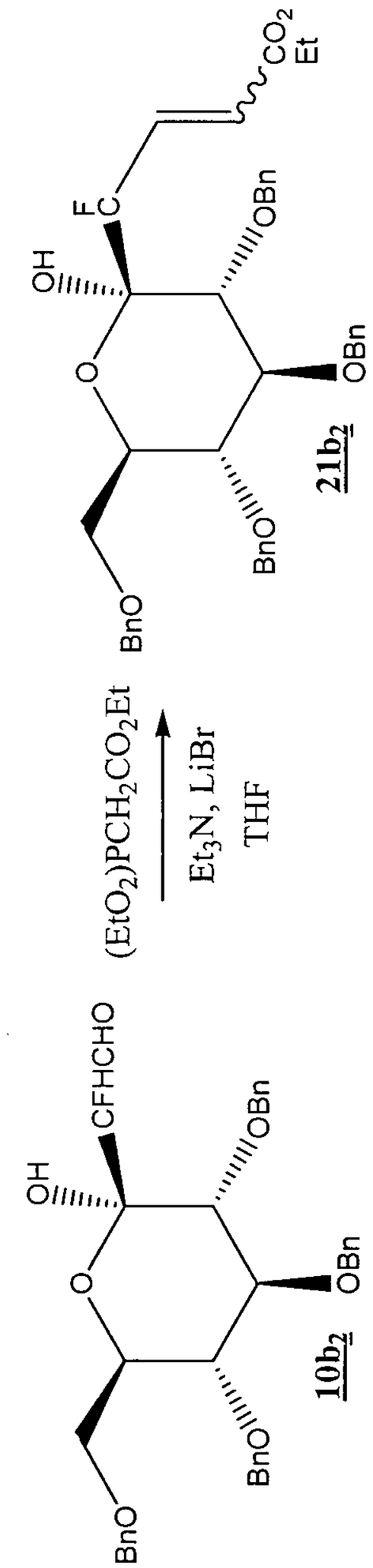

OH
F
CO2Et
OBn
OBn
BnO
O
21b2
(EtO2)PCH2CO2Et
Et3N, LiBr
THF
OH
CFHCHO
OBn
OBn
BnO
O
10b2

FIG. 23

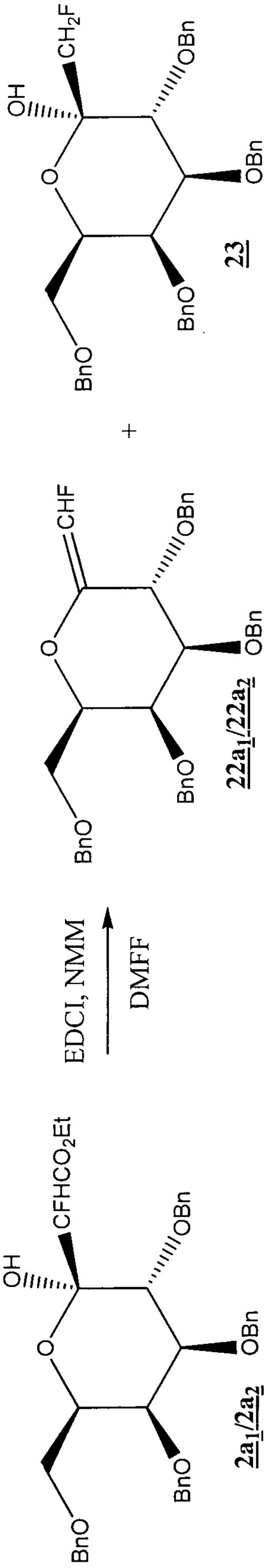
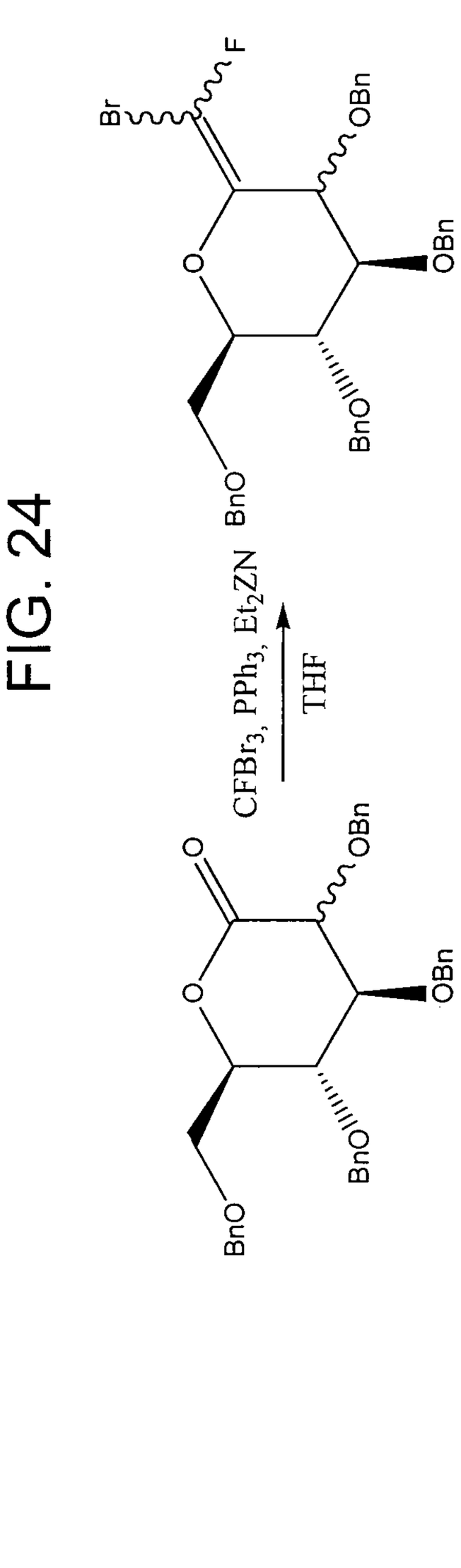

OH
CFHCO2Et
OBn
OBn
O
BnO
BnO
2a1/2a2
EDCI, NMM
DMFF
OH
CH2F
OBn
OBn
O
BnO
BnO
22a1/22a2
+
CHF
OBn
OBn
O
BnO
23

FIG. 24


1b: glucose
CFBr3, PPh3, Et2ZN
THF
O
O
OBn
OBn
BnO
BnO
24b1/24b2: glucose
Br
F
OBn
OBn
O
BnO
BnO

17a1

FIG. 25

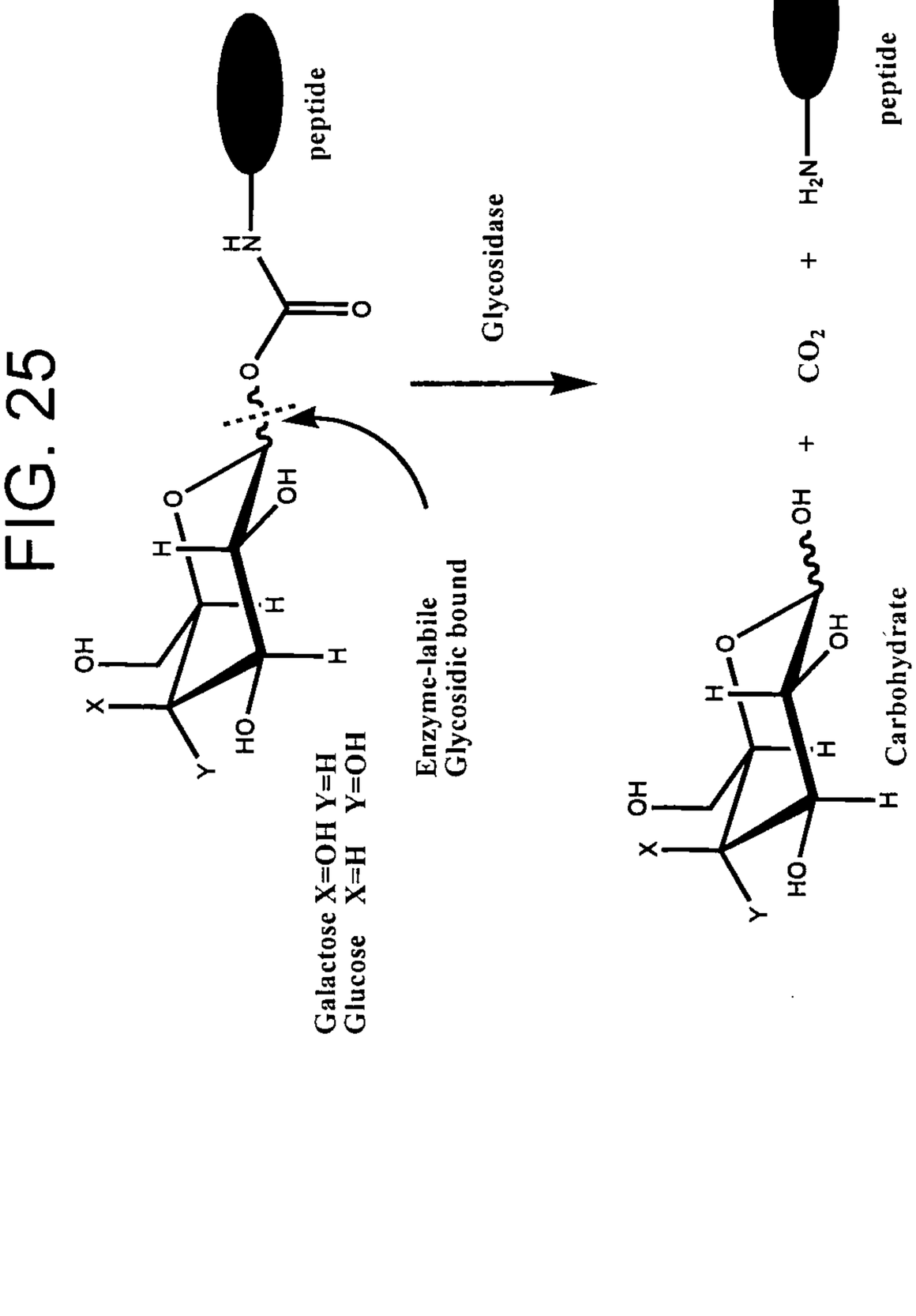
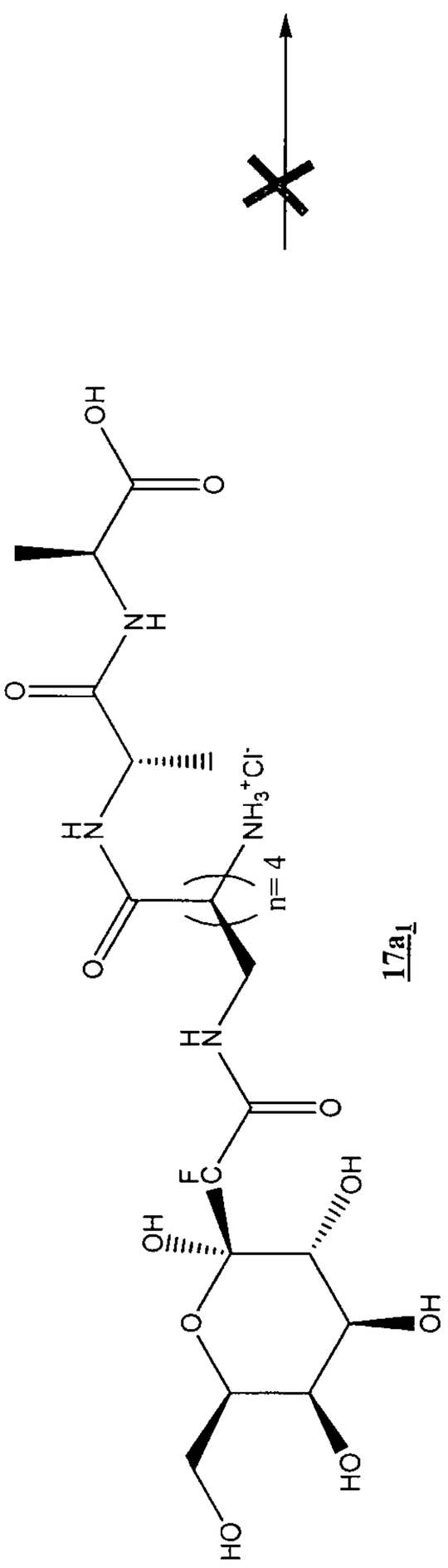


FIG. 26



17a1