



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **09 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur MAHMUD Idris Habibu**

Titre de la thèse : « *Synthèse assistée par les étiquettes fluorées (F-Tag) d'oligosaccharides et de structures partielles de peptidoglycans pour la préparation d'antigènes et d'adjuvants définis* »

Résumé



Dans un but de recherches de molécules immunologiquement actives, nous avons visé la construction de saccharides antigéniques partiels et d'analogues de disaccharides peptidoglycanes riches en glycosamines, en utilisant de nouvelles étiquettes fluorées amides en C2 de longueur de chaîne variable. L'amide fluoré a contrôlé avec succès la stéréochimie anomérique par une participation anchimérique en C2 au cours de la synthèse de disaccharides, de trisaccharides et d'autres composés modèles.

Dans notre effort initial d'employer une stratégie de double-marquage fluoré pour la préparation de disaccharides $\beta(1\rightarrow3)$ de glucosamine modèles, un panel d'accepteurs et de donneurs de glycosides fluorés ont été préparés et purifiés par chromatographie traditionnelle sur colonne de gel de silice. La glycosylation avec double marquage a été entravée par des accepteurs de glycosides fluorés peu solubles et peu réactifs. La CCM fluorée s'est avérée à la fois efficace et nécessaire pour récupérer le donneur de glycoside, l'accepteur de glycoside et le disaccharide couplé dans ces réactions à faible rendement.

Dans une approche alternative, la glycosylation traditionnelle à simple marqueur fluoré a été testée avec des accepteurs de glycoside non-fluorés préalablement préparés, et a ainsi révélé la tendance de désactivation de l'amide fluoré \gg NH-amide \gg phtalimide, tel le confirment les rendements isolés relatifs, suggérant la désactivation de l'hydroxyle nucléophile par la liaison hydrogène de l'amide comme facteur significatif dans leur faible réactivité en tant qu'accepteurs de glycoside. Dans cette stratégie, des accepteurs 2-azido ont été préparés et ont fourni avec succès les disaccharides de glucosamine $\beta(1\rightarrow3)$ visés. Les dérivés de glucosamine marqués par un amide fluoré se sont révélés être des donneurs de glycoside très efficaces. De plus, ces progrès nous ont inspirés à étendre davantage la synthèse à une structure partielle trisaccharidique de l'antigène de E. coli O142 et à un peptidoglycane disaccharide de la cytotoxine trachéale (TCT). La synthèse des trisaccharides nous a permis d'effectuer une stratégie de marquage fluoré différentiel pour le contrôle du deuxième stéréocentre formé et pour la synthèse itérative d'oligosaccharides.

La fonction principale de la chimie du fluor ici, cependant, était également de permettre une purification rapide des intermédiaires synthétiques et des composés cibles. Les monosaccharides marqués au fluor ont été efficacement purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice standard, mais d'autres intermédiaires et molécules cibles n'ont pas pu être purifiés par cette méthode. En raison de l'indisponibilité du gel de silice fluoré et des colonnes fluorées, nous avons testé les colonnes perfluorophényle. Nos données expérimentales ont révélé que les interactions fluorophiles et hydrophobes entre les composés synthétiques et la colonne PFP a fourni une bonne résolution. D'autres études sur l'utilisation de la colonne de phase inverse ont donné des résultats HPLC généralement similaires. Ainsi la chromatographie préparative en phase

inverse s'est avérée très efficace pour la purification des mélanges réactionnelles. De plus, le gel de silice fluoré préparé dans notre groupe a démontré un pouvoir de résolution considérablement amélioré afin de purifier rapidement les intermédiaires synthétiques par rapport au gel de silice traditionnel.