



Mémoire / Full paper

Synthèse de macroglycophanes par couplage d'acétyléniques vrais

Touria Belghiti, Jean-Pierre Joly *, Halima Alem, Yves Chapleur

Gruppe Sucres, UMR CNRS 7565, université Henri-Poincaré, Nancy-1, CO 79, BP 239, 54506 Vandœuvre-lès-Nancy cedex, France

Reçu le 5 décembre 2002 ; accepté le 13 février 2003

Résumé

Nous décrivons dans ce travail la synthèse de grands glycophanes par couplage oxydant d'éthers acétyléniques (réaction de Glaser) de glycosides symétriques, eux-mêmes obtenus par une double réaction de Ferrier sur le D-glucal. *Pour citer cet article : T. Belghiti et al., C. R. Chimie 6 (2003).*

© 2003 Académie des sciences. Publié par Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Synthesis of large glycophanes via acetylenic coupling. We describe here the synthesis of novel glycophanes via oxidative coupling (Glaser reaction) of propargyl ethers installed on a symmetric glycoside obtained by a Ferrier rearrangement on D-glucal. *To cite this article: T. Belghiti et al., C. R. Chimie 6 (2003).*

© 2003 Académie des sciences. Publié par Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : D-glucal ; réarrangement de Ferrier ; réaction de Glaser ; macrocyclisation ; glycophanes

Keywords: D-glucal; Ferrier rearrangement; Glaser reaction; macrocyclization; glycophanes

1. Introduction

La vectorisation d'analogues de nucléosides constitue un des défis de la galénique moderne. Parmi les vecteurs pressentis, les cyclodextrines et leurs dérivés constituent une famille très étudiée d'hôtes capables de masquer temporairement les propriétés physico-chimiques d'un invité sans en changer naturellement la structure chimique [1]. Afin de mieux comprendre les interactions qui gouvernent ces édifices supramoléculaires, nous avons entrepris au sein de notre groupe la

synthèse de nouveaux composés macrocycliques de la famille des glycophanes associant une partie sucre à des bras espaceurs variés. Après avoir décrit la synthèse de composés cycliques mais pourvus d'une cavité restreinte [2], nous présentons dans ce second article la synthèse de cages moléculaires de grande taille, toujours à partir du D-glucal, mais par une autre réaction de Ferrier.

2. Stratégies de synthèse

Les synthèses mises en œuvre ont toutes pour point de départ un double réarrangement de Ferrier [3] sur le D-glucal par un diol symétrique en présence d'un acide

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-pierre.joly@sucres.uhp-nancy.fr (J.-P. Joly).

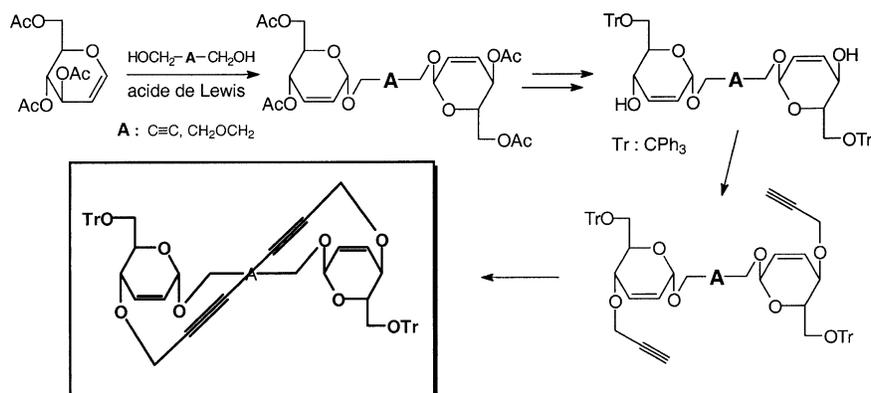


Fig. 1. Synthèse de glycophanes chiraux à 22 ou 23 chaînons.

de Lewis, réaction qui fournit un accès facile à des glycosides symétriques, dont nous différencions les deux fonctions alcools primaires par réaction avec le chlorure de trityle (Fig. 1).

Cette première approche ayant livré des glycophanes rigides, mais de taille réduite [2], ou plus grands mais instables [4], nous avons voulu utiliser un autre diol ou *spacer* (le 1,4-diméthanol-benzène), l'insaturation du sucre étant alors supprimée avant de réaliser une alkylation par le bromure de propargyle, celle-ci pouvant être simple ou qualifiée de « pas à pas » (cf. voie *a*) ou double pour l'autre voie (cf. voie *b*) en vue d'un couplage direct. Dans la voie *a*, après un premier couplage oxydant [5], la seconde fonction alcool secondaire sera alors alkylée par le même réactif, pour permettre la cyclisation de la molécule (Fig. 2).

3. Résultats et discussion

3.1. Préparation de précurseurs acétyléniques

La première étape commune à ces deux voies est un réarrangement allylique, rapporté pour la première fois par Ferrier et Prasad [3]. Wieczorek et Thiem [6] ont montré que la présence de certains groupements protecteurs (tel un *tert*-butyldiméthylsilyl) sur l'alcool en C-3 conduisait à des rendements médiocres, alors qu'un bon groupe partant (généralement un acétyl comme c'est le cas ici) favorisait la migration de la double liaison (Fig. 3).

Le sous-produit **2** est très aisément séparable par chromatographie et peut être remis en réaction. Le glycoside symétrique **1**, très majoritairement α , est

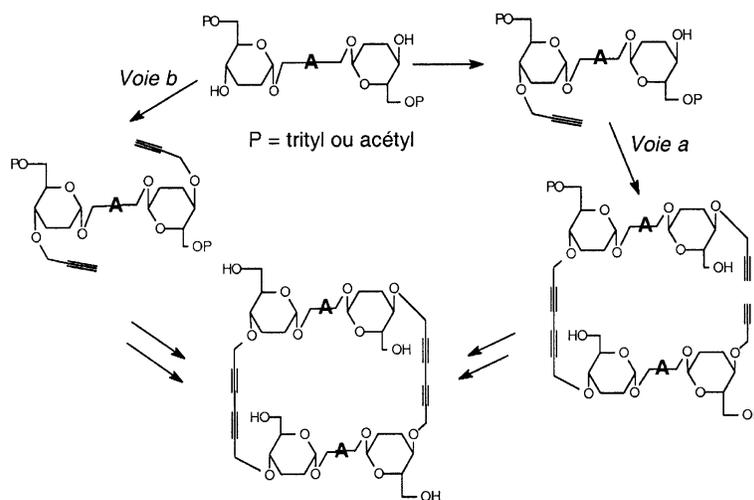


Fig. 2. Deux voies convergentes pour la préparation de tétrasaccharides semi-rigides.

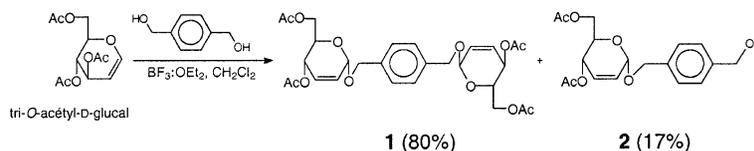
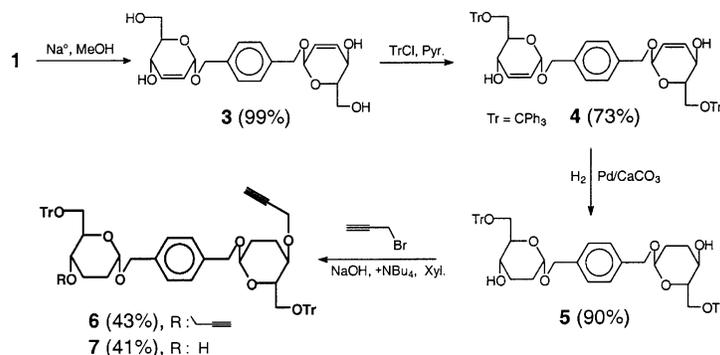


Fig. 3. Réaction du 1,4-diméthanol-benzène sur le D-glucal.

Fig. 4. Obtention et propargylation sélective du tétrol **3**.

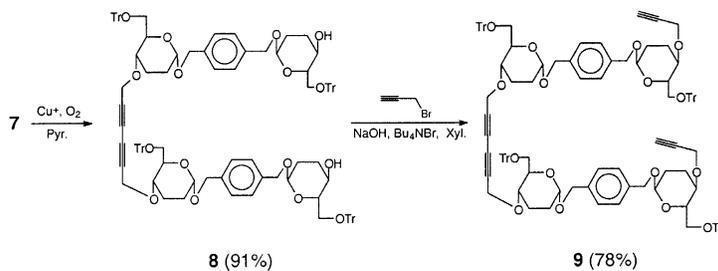
purifiable par recristallisation préparative. La suite de la synthèse est conforme au schéma général, présenté sur la Fig. 2 (Fig. 4).

Afin de réduire l'insaturation C-2/C-3 du sucre, présumée responsable de l'instabilité de certains composés déjà préparés [4], il était indispensable de mettre en œuvre un catalyseur chimiosélectif, le risque d'hydrogénéoliser la liaison *O*-benzyl avec la copule aromatique, voire même de détrituler [7], n'étant pas nul. Après de multiples essais, nous avons retenu le palladium déposé sur carbonate de calcium à 5% : en présence d'hydrogène à la pression atmosphérique, ce catalyseur mène à l'intermédiaire **5**, qui est ensuite traité par le bromure de propargyle en quantité stœchiométrique dans les conditions du transfert de phase [8]. Les deux précurseurs **6** et **7** ont donc été obtenus à partir du tri-*O*-acétyl-D-glucal en cinq étapes, avec un rendement global respectif supérieur à 20%.

3.2. Cyclisation par la méthode « pas à pas » (voie a)

Nous avons réalisé le couplage de l'éther **7** dans les conditions de Hay [9], c'est-à-dire dans la pyridine et sous un courant d'oxygène pour régénérer des ions Cu²⁺. Dans ce cas, la concentration initiale ne joue guère, puisque ce substrat est monofonctionnel, ce qui exclut toute possibilité de polymérisation et explique certainement le très bon rendement en **8** (Fig. 5).

À ce stade de la synthèse, une seule étape nous séparait formellement du macrocycle que nous nous proposons de synthétiser. Avant de pouvoir cycliser le tétrasaccharide **9**, il est apparu rapidement indispensable de le débarrasser de ses groupements protecteurs, qui gênaient le couplage oxydant intramoléculaire (répulsion stérique ?). Ainsi, le traitement du tétrasaccharide **9** en présence d'une quantité catalytique d'acide fort dans le méthanol nous a permis d'isoler, avec un

Fig. 5. Couplage oxydant de **7** et di-*O*-alkylation du diol **8**.

rendement acceptable, le tétrol **10**, qu'il n'a pas été possible de cycliser dans les conditions adoptées par Vasella et Bürlü [10]. C'est pourquoi nous avons dû acétyler ce précurseur à nouveau pour pouvoir réaliser ce dernier couplage oxydant (Fig. 6).

La mise en présence du précurseur **11** avec un excès d'ions cuivriques dans un mélange de pyridine et d'acétonitrile à moyenne dilution (5×10^{-3} M) vers 0 °C conduit à deux macrocycles aisément séparables par chromatographie sur silice : le tétrasaccharide **12** et son cyclodimère, l'octasaccharide **13**, très minoritaire (Fig. 7).

Nous avons relevé dans la littérature que ce type de couplage conduisait majoritairement au produit issu de

la réaction intramoléculaire, avec, il est vrai, toujours un peu du dimère et du trimère correspondant [11].

3.3. Cyclisation par la méthode directe (voie b)

Tenant compte des difficultés rencontrées pour la cyclisation du précurseur **9**, nous avons résolu de déprotéger puis d'acétyler préalablement le précurseur **6** avant de le soumettre à un quelconque couplage oxydant (Fig. 8).

Pour tenter de tirer profit de l'effet de matrice des ions cuivre, qui favoriserait la formation du cycle à quatre motifs, nous avons réalisé le couplage oxydant du bis-acétylénique **14** dans les mêmes conditions que

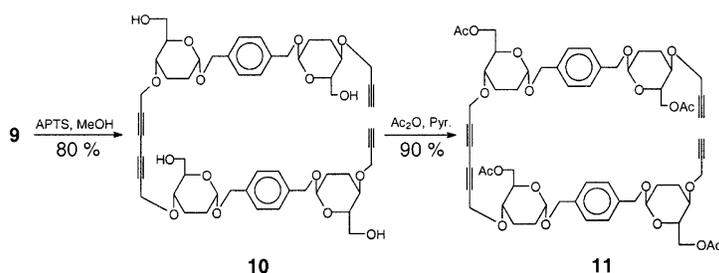


Fig. 6. Déprotection et peracétylation du précurseur **9**.

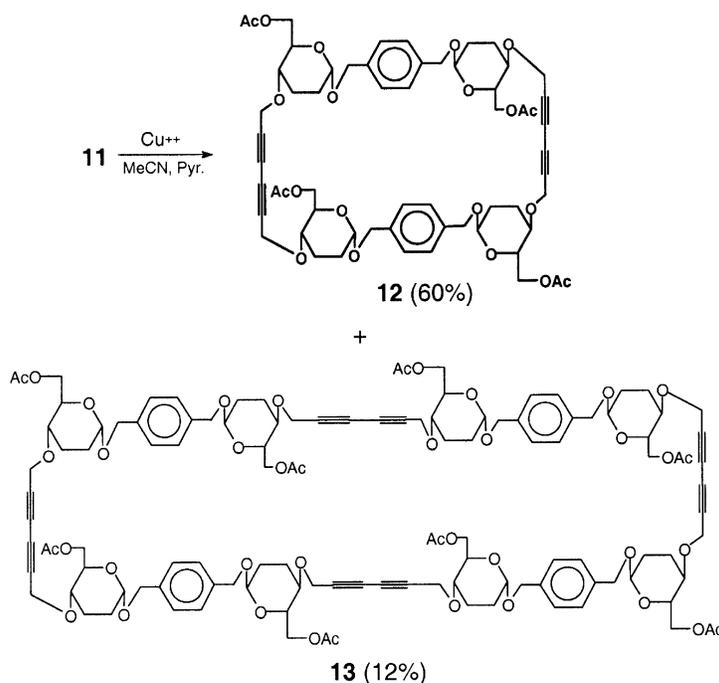
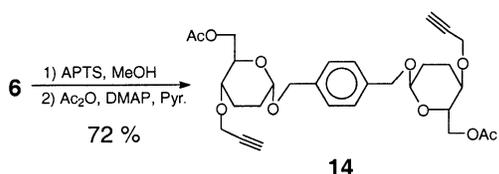


Fig. 7. Cyclisation par couplage oxydant du précurseur **11**.

Fig. 8. Détritylation et acétylation du précurseur **6**.

celles utilisées pour **11** (température de réaction proche de 0 °C, mêmes concentration et durée). Nous isolons alors directement, avec un très bon rendement, le même glycothane **12** (Fig. 9).

Dans ces conditions, nous ne décelons pas de trace de l'octasaccharide **13** par chromatographie sur couche mince (ccm), ce qui permet de supposer qu'à faible température et dans ce système solvant, les effets de matrice dus au cuivre orientent quasi-exclusivement le second couplage en faveur du tétrasaccharide **12**, au détriment d'autres oligomères ouverts ou cycliques.

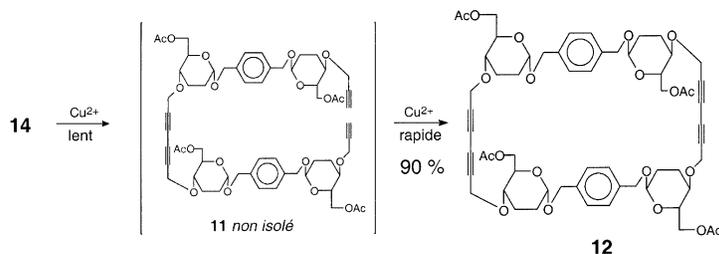
En conclusion, l'objectif de ce travail, qui était la synthèse par deux voies d'une cage moléculaire de la famille des glycophanes, a été atteint. Nous sommes parvenus à synthétiser préférentiellement le tétrasaccharide cyclique **12** par la méthode baptisée « pas à pas » au dépend de son dimère, l'octasaccharide cyclique **13**, a priori moins intéressant. De plus, la méthode de couplage directe nous a permis d'accéder au même tétrasaccharide **12** avec un meilleur rendement global, soit 40% à partir du D-glucal, en sept étapes seulement. L'étude du pouvoir complexant de ces glycophanes déprotégés et de leurs dérivés hydrosolubles [12], mimés potentiels de certaines cyclodextrines [13], est notre prochain objectif.

4. Partie expérimentale

4.1. Généralités

Les solvants ont été distillés avant usage : le chlorure de méthylène (DCM) sur P₂O₅, le méthanol et

l'éthanol sur magnésium. Sauf indication contraire, les spectres RMN ¹H ont été enregistrés sur un appareil Bruker Avance DRX 400 à 400 MHz et Bruker AC 250 à 250 MHz pour le proton, à respectivement 100,6 et 62,9 MHz pour le ¹³C. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm, les spectres ¹H et ¹³C réalisés dans le chloroforme deutéré et calibrés respectivement à 7,26 et 77,16 ppm. L'attribution des pics a été faite par RMN à deux dimensions ou par irradiation sélective, la description des spectres RMN se référant à la numérotation simplifiée proposée pour chacune des molécules (à cause des symétries qui existent dans cette famille de molécules, les spectres RMN ¹H et ¹³C ne montrent généralement qu'une fraction des signaux attendus). Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un spectromètre PerkinElmer FT-IR spectrum 1000 sur pastille NaCl. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Fisons Trio-1000 à l'UHP-Nancy-1 ou sur spectromètre Bruker reflex IV (laboratoire de spectrométrie de masse et de chimie laser du Prof. J.-F. Muller à Metz) pour les spectres MALDI avec l'acide 2,5-dihydroxybenzoïque (DHBA) comme matrice. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à 25 °C à l'aide d'un appareil PerkinElmer automatique modèle 141, dans une cuve de 10 cm de longueur, et les points de fusion en capillaire sur un appareil Tottoli (températures non corrigées). Les mesures par chromatographie sur couche mince (ccm) ont été réalisées sur des plaques de silice Kieselgel 60F 254 (Merck), la visualisation des plaques sous lumière UV et/ou par pulvérisation de H₂SO₄ 18 N dans MeOH, suivie d'un chauffage vers 270°C, ou d'une solution de KMnO₄ à 0,5% dans H₂SO₄ 1 N. Les éluants de chromatographie sont des mélanges d'hexane (H) et d'acétate d'éthyle (AE), ou de dichlorométhane (DCM) et de méthanol (MeOH), dans les proportions indiquées dans le texte. Les chromatographies sur colonne ouverte de silice ont été réalisées sur gel de silice SI 60

Fig. 9. Macrocyclisation par dimérisation directe du précurseur **14**.

(63–200 μM) de Merck. Toutes les réactions, à l'exception de celles réalisées par transfert de phase ou des réactions de couplage en présence de sels de cuivre, l'ont été sous atmosphère contrôlée (Ar ou à défaut N_2).

4.1.1. 1,4-Bis-[1-(4,6-di-O-acétyl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-méthyl]-benzène **1**

La structure du composé **1** est représentée sur la Fig. 10.

15,13 g (55,0 mmol) de tri-*O*-acétyl-D-glucal commercial sont dissous dans 150 ml de DCM anhydre, auquel on ajoute en une fois 3,85 g (soit 0,5 équiv) d'alcool 4-hydroxyméthylbenzylque et 2,00 g de tamis moléculaire 4 Å broyé. À cette suspension, préalablement refroidie à l'aide d'un bain de glace vers +4 °C et vigoureusement agitée magnétiquement, est additionné goutte à goutte 0,9 ml (0,25 équiv) du complexe $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Le milieu réactionnel fonce progressivement et la réaction, suivie par chromatographie sur couche mince (H/A, 2:1), est achevée après 90 min d'agitation à la même température. Le traitement consiste à neutraliser, par ajout de NaHCO_3 (3,0 g), à filtrer sur papier filtre pour éliminer les solides, à extraire au DCM (3 \times 50 ml), à rassembler les phases organiques, à laver à l'eau, à sécher sur MgSO_4 et à concentrer finalement sous vide. Une chromatographie préparative sur silice (H/A, 2:1) suivie d'une cristallisation lente (*i*-Pr₂O/*i*-PrOH, 1:2) fournit le glycoside **1** (12,38 g) sous la forme d'un solide blanc homogène en ccm. Rdt \sim 80%. F : 102–103 °C ; spectre IR : 1743 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) ; $[\alpha]_{\text{D}}$: +77,0 ($c = 4$; CHCl_3) ; spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,06 (s, 6 H, 2 OAc) ; 2,08 (s, 6 H, 2 OAc) ; 4,08–4,28 (massif, 6 H, 2 H-6, 2 H-6', 2 H-5, $J_{\text{gem}} = 12,5$ Hz, $J_{5-6} = 6$ Hz, $J_{5-6'} = 3$ Hz) ; 4,48 (d, 2 H, 2 H-7, $J_{\text{gem}} = 11,5$ Hz) ; 4,73 (d, 2 H, 2 H-7') ; 5,08 (sl, 2 H, 2 H-1) ; 5,28 (m, 2 H, 2 H-4, $J_{4-5} = 9$ Hz, $J_{3-4} = 2,1$ Hz, $J_{2-4} = 1,6$ Hz) ; 5,80–5,91 (massif, 4 H, 2 H-2, 2 H-3) ; 7,38 (sl, 4 H, Ar) ; spectre de RMN ¹³C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 20,5

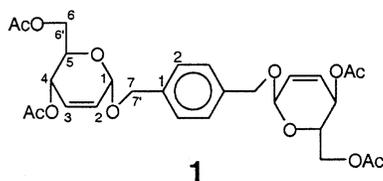


Fig. 10. Structure du composé **1**.

(CH_3) ; 20,6 (CH_3) ; 62,6 (C-7) ; 64,9 (C-4) ; 66,8 (C-5) ; 69,5 (C-6) ; 93,0 (C-1) ; 126,7 (C-3) ; 127,8 (C-2) ; 128,0 & 129,0 (C-2 Ar) ; 136,9 (C-1 Ar) ; 169,9 (C=O) ; 170,4 (C=O) ; analyse élémentaire calculée pour $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_{12}$: C% 59,79 ; H% 6,11 ; trouvée : C% 59,9 ; H% 6,1.

4.1.2. (4-Hydroxyméthyl-benzyl) 4,6-di-O-acétyl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside **2**

La structure du composé **2** est représentée sur la Fig. 11.

Par chromatographie isocratique sur silice (H/A, 2:1), à la suite de **1** sont isolés 3,13 g (17%) de l'alcool **2** sous la forme d'une gomme incolore ; $[\alpha]_{\text{D}}$: +53,0 ($c = 1$; CHCl_3) ; spectre IR : 1742 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) ; spectre de RMN ¹H 400 MHz (CDCl_3) δ : 2,03 (s, 3 H, OAc) ; 2,08 (s, 3 H, OAc) ; 2,28 (sl, 1 H, OH) ; 3,98–4,28 (massif, 3 H, H-6, H-6', H-5) ; 4,60–4,80 (massif, 4 H, H-7, H-7', H-8, H-8') ; 5,10 (sl, 1 H, H-1) ; 5,30 (d, 1 H, H-4, $J = 9,4$ Hz) ; 5,80–5,91 (massif, 2 H, H-2, H-3) ; 7,35 (sl, 4 H, Ar) ; spectre de RMN ¹³C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 20,7 (2 \times CH_3) ; 62,7 (C-7) ; 64,6 (C-8) ; 65,0 (C-4) ; 66,8 (C-5) ; 69,5 (C-6) ; 93,6 (C-1) ; 126,7 (C-3) ; 126,9 (C-2) ; 127,6 (C-2 Ar) ; 128,1 (C-3 Ar) ; 136,5 (C-1 Ar) ; 142,0 (C-4 Ar) ; 169,9 (C=O) ; 170,4 (C=O).

4.1.3. 1,4-Bis-[1-(2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-méthyl]-benzène **3**

La structure du composé **3** est représentée sur la Fig. 12.

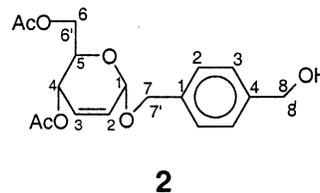


Fig. 11. Structure du composé **2**.

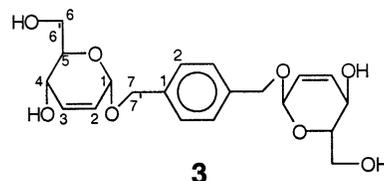


Fig. 12. Structure du composé **3**.

Une quantité catalytique (~30 mg) de sodium métallique fraîchement préparé est ajoutée à une solution de 10,06 g du disaccharide **2** dans le MeOH abs. (75 ml) ; la réaction suivie par ccm (DCM/MeOH, 7:1) est achevée après 2 h d'agitation à température ambiante. Le traitement consiste à neutraliser la solution avec de la résine Dowex H⁺, à filtrer et à concentrer le filtrat sous vide jusqu'à prise en masse. Une recristallisation dans l'*i*-PrOH livre le tétrol **3** (~6,35 g) avec un rendement d'environ 90%. Solide blanc ; F : 180–181 °C ; $[\alpha]_D$: +39,0 (*c* = 1 ; Pyr) ; spectre de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3,45–3,57 (massif, 4 H, 2 H-6, 2 H-6') ; 3,66 (m, 2 H, 2 H-5) ; 3,87 (m, 2 H, 2 H-4) ; 4,48 (d, 2 H, 2 H-7, $J_{\text{gem}} = 11,6$ Hz) ; 4,65 (t, 2 H, 2 OH, $J_{\text{OH-6}} = J_{\text{OH-6'}} = 5,8$ Hz) ; 4,73 (d, 2 H, 2 H-7') ; 5,01 (sl, 2 H, 2 H-1) ; 5,05 (d, 2 H, 2 OH, $J_{\text{OH-4}} = 6,8$ Hz) ; 5,68 (m, 2 H, 2 H-3, $J_{2-3} = 10,1$ Hz) ; 5,85 (d, 2 H, 2 H-2) ; 7,30 (s, 4 H, Ar) ; analyse élémentaire calculée pour C₂₀H₂₆O₈ : C% 60,90 ; H% 6,64 ; trouvée C% 61,0 ; H% 6,6.

4.1.4. 1,4-Bis-[1-(2,3-didésoxy-6-O-trityl- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-méthyl]-benzène **4**

La structure du composé **4** est représentée sur la Fig. 13.

À une solution de 6,90 g (17,5 mmol) du tétrol **3** dans 25 ml de pyridine sont ajoutés 19,50 g (4 équiv) de TrCl en une fois et le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 48 h. Après évaporation partielle de la pyridine en dessous de 30 °C, le sirop est repris dans du DCM (200 ml), puis lavé avec une solution de NaHCO₃ sat. (2 × 40 ml), puis à l'eau (2 × 40 ml). La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis concentrée sous pression réduite. Une purification de la gomme obtenue sur colonne de silice préalablement désactivée par la triéthylamine (éluant H/A, 3:1) permet d'isoler 12,73 g (83%) du diol symétrique **4** sous la forme d'une mousse blanche ; F : 90–92 °C ; $[\alpha]_D$: +87,0 (*c* = 1 ; CHCl₃) ; spectre de RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ :

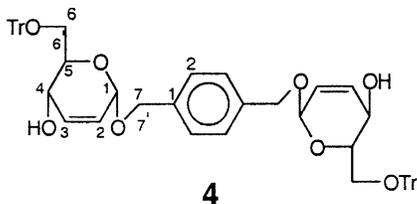


Fig. 13. Structure du composé **4**.

2,68 (sl, 2 H, 2 OH) ; 3,28–3,48 (massif, 4 H, 2 H-6, 2 H-6') ; 3,93 (ddd, 2 H, 2 H-5, $J_{5-6} = 5$ Hz, $J_{5-6'} = 3$ Hz, $J_{4-5} = 10$ Hz) ; 4,13 (dd, 2 H, 2 H-4, $J_{3-4} = 2$ Hz) ; 4,58 (d, 2 H, 2 H-7, $J_{\text{gem}} = 11,7$ Hz) ; 4,85 (d, 2 H, 2 H-7') ; 5,03 (sl, 2 H, 2 H-1) ; 5,74 (dd, 2 H, 2 H-2, $J_{2-3} = 10$ Hz, $J_{2-4} < 2$ Hz) ; 5,93 (m, 2 H, 2 H-3) ; 7,20–7,60 (m, 34 H, ArH) ; spectre de RMN ¹³C (62,9 MHz, CDCl₃) δ : 62,7 (C-6) ; 64,9 (C-7) ; 70,0 (C-4) ; 72,0 (C-5) ; 87,5 (CPh₃) ; 94,0 (C-1) ; 126,0 (C-4 Tr) ; 127,4 (C-2 Ar) ; 128,3 (C-2) ; 128,7 (C-2 Tr) ; 133,4 (C-3 Tr) ; 133,7 (C-3) ; 137,5 (C-1 Ar) ; 143,8 (C-1 Tr) ; analyse élémentaire calculée pour C₅₈H₅₄O₈ : C% 79,24 ; H% 6,19 ; trouvée C% 78,9 ; H% 6,3.

4.1.5. 1,4-Bis-[1-(2,3-didésoxy-6-O-trityl- α -D-érythro-hexopyranosyloxy)-méthyl]-benzène **5**

La structure du composé **5** est représentée sur la Fig. 14.

11,19 g (12,7 mmol) de disaccharide tritylé **4** sont dissous dans 400 ml d'AE et la solution purgée par bullage à l'Ar pendant 5 min. 0,50 g de Pd sur CaCO₃ à 5% sont ajoutés en une fois, mis en suspension par agitation magnétique et le mélange réactionnel est saturé en H₂ à la pression atmosphérique. L'avancement de la réaction est suivie par ccm (H/Tol/AE, 1:2:2). Après 17 h d'agitation, la suspension est filtrée sur célite, qui est rincée au DCM puis à l'AcOEt pur. L'évaporation du filtrat sous pression réduite livre le diol **5** sous la forme d'un solide blanc amorphe (10,10 g, ~90%), utilisable directement pour l'étape suivante ; F : 92–94 °C ; $[\alpha]_D$: +16,0 (*c* = 0,6 ; CHCl₃) ; spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,68–1,93 (massif, 8 H, 4 H-2, 4 H-3) ; 2,64 (d, 2 H, 2 OH, $J_{4-OH} \sim 3$ Hz) ; 3,35 (dd, 2 H, 2 H-6, $J_{\text{gem}} = 12$ Hz, $J_{5-6} = 5$ Hz) ; 3,43 (dd, 2 H, 2 H-6', $J_{5-6'} = 3$ Hz) ; 3,58 (m, 2 H, 2 H-5) ; 3,73 (m, 2 H, 2 H-4) ; 4,43 (d, 2 H, 2 H-7, $J_{\text{gem}} = 10,0$ Hz) ; 4,70 (d, 2 H, 2 H-7') ; 4,85 (sl, 2 H, 2 H-1) ; 7,18–7,50 (massif, 34 H, ArH) ; spectre de RMN ¹³C (62,9 MHz, CDCl₃) δ : 27,5 (C-2) ; 29,5

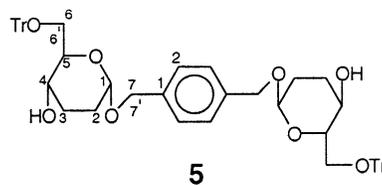


Fig. 14. Structure du composé **5**.

(C-3); 66,2 (C-6); 68,6 (C-7); 69,2 (C-4); 72,3 (C-5); 87,8 (CPh₃); 95,5 (C-1); 127,7 (C-4 Tr); 128,5 (C-2 Ar); 128,7 (C-2 Tr); 129,2 (C-3 Tr); 137,9 (C-1 Ar); 144,2 (C-1 Tr); analyse élémentaire calculée pour C₅₈H₅₈O₈: C% 78,89; H% 6,62; trouvée C% 78,6; H% 6,7.

4.1.6. 1,4-Bis-[1-(2,3-didésoxy-4-O-propargyl-6-O-trityl- α -D-érythro-hexopyranosyloxy)-méthyl]-benzène **6**

La structure du composé **6** est représentée sur la Fig. 15.

9,90 g (11,2 mmol) de diol **5** sont mis en solution dans 20 ml de xylène, auxquels on ajoute successivement 30 ml de NaOH aqueux à 50%, 7,23 g (2 équiv) de Bu₄NBr et 3,0 ml de bromure de propargyle, en maintenant la température en dessous de 15 °C; la réaction, suivie par ccm (H/A, 1:1), est achevée après 4 h d'agitation vigoureuse en dessous de 20 °C. Le traitement consiste à diluer le mélange réactionnel avec de l'eau glacée (50 ml), à isoler la phase organique par décantation, à extraire la phase aqueuse au DCM (3 \times 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NH₄Cl jusqu'à neutralisation, puis finalement à l'eau, séchées sur MgSO₄ et finalement concentrées sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice désactivée à la triéthylamine (H/A, 6:1) permet d'isoler 4,62 g (43%) de l'éther symétrique **6** sous la forme d'une mousse blanche homogène en ccm; F: 71–73°C; [α]_D: +69,5 (*c*: 0,4; CHCl₃); spectre IR: 3303 et 2247 cm⁻¹ ($\nu_{\text{C}=\text{CH}}$); spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,78–2,13 (m, 8 H, 4 H-2, 4 H-3); 2,33 (sl, 2 H, 2 H-10); 3,13 (dd, 2 H, 2 H-6, $J_{\text{gem}} = 10$ Hz, $J_{5-6} = 5$ Hz); 3,46 (dd, 2 H, 2 H-6', $J_{5-6'} = 3$ Hz); 3,62 (m, 2 H, 2 H-5, $J_{4-5} \sim 10$ Hz); 3,83 (dd, 2 H, 2 H-4, $J_{3-4} = 4$ Hz); 4,08 (m, 4 H, 4 H-8); 4,53 (d, 2 H, 2 H-7, $J_{\text{gem}} = 12,0$ Hz); 4,86 (d, 2 H, 2 H-7'); 4,93 (sl, 2 H, 2 H-1); 7,18–7,63 (massif, 34 H, ArH); spectre de

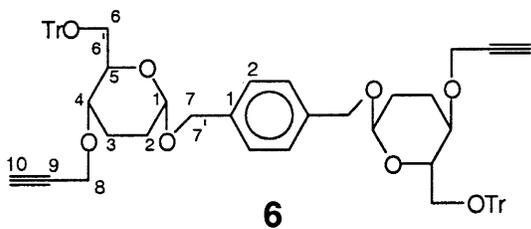


Fig. 15. Structure du composé **6**.

RMN ¹³C (62,9 MHz, CDCl₃) δ : 24,4 (C-2); 28,9 (C-3); 56,2 (C-8); 63,4 (C-6); 68,0 (C-7); 71,6 (C-4); 73,0 (C-5 & C-10); 74,0 (C-9); 86,3 (CPh₃); 94,9 (C-1); 126,9 (C-4 Tr); 127,7 (C-2 Ar); 128,2 (C-2 Tr); 128,8 (C-3 Tr); 137,4 (C-1 Ar); 143,3 (C-1 Tr); analyse élémentaire calculée pour C₆₄H₆₂O₈: C% 80,14; H% 6,52; trouvée: C% 80,1; H% 6,5.

4.1.7. 1-[1-(2,3-Didésoxy-4-O-propargyl-6-O-trityl- α -D-érythro-hexopyranosyloxy)-méthyl]-4-[1-(2,3-didésoxy-6-O-trityl- α -D-érythro-hexopyranosyloxy)-méthyl]-benzène **7**

La structure du composé **7** est représentée sur la Fig. 16.

À la suite de **6**, de la même colonne en isocratique sont isolés 4,30 g (42%) de l'alcool **7**, sous la forme d'une mousse blanche; F: 80–81°C; [α]_D: +35,6 (*c*: 1; CHCl₃); spectre IR: 3470 cm⁻¹ ($\nu_{\text{C}=\text{CH}}$); spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,72–2,07 (massif, 8 H, 2 H-2, 2 H-3, 2 H-2', 2 H-3'); 2,25 (sl, 1 H, H-10); 2,64 (d, 1 H, OH, $J_{\text{OH-4}} = 3,0$ Hz); 3,18 (dd, 1 H, H-6, $J_{\text{gem}} = 10,2$ Hz, $J_{5-6} = 5,1$ Hz); 3,28–3,53 (massif, 3 H, H-6', H-6'', H-6'''); 3,58–3,66 (massif, 2 H, H-4, H-4'); 3,68–3,88 (massif, 2 H, H-5', H-5); 4,03 (m, 2 H, 2 H-8); 4,38–4,80 (massif, 4 H, H-7, H-7', H-7'', H-7'''); 4,83 (sl, 1 H, H-1); 4,93 (sl, 1 H, H-1'), 7,18–7,48 (massif, 34 H, ArH); spectre de RMN ¹³C (62,9 MHz, CDCl₃) δ : 24,4 (C-2'); 26,7 (C-2); 28,9 (C-3''); 29,0 (C-3); 56,2 (C-8); 63,4 (C-6''); 66,1 (C-6); 68,1 (C-7''); 68,2 (C-7); 69,1 (C-4); 71,1 (C-4'); 71,7 (C-5 & C-10); 73,1 (C-5'); 74,0 (C-9); 86,3 (CPh₃); 87,6 (CPh₃); 95,1 (C-1); 95,1 (C-1'); 126,9 (C-4 Tr); 127,3 (Ar); 127,7 (Ar); 127,9 (Ar); 128,0 (C-2 Tr); 128,2 (C-2' Tr); 128,7 (C-3 Tr); 128,9 (C-3' Tr); 137,4 (C-1 & C-4 Ar); 143,7 (C-1 Tr); 144,2 (C-1' Tr); SM-MALDI: $m/z = 943$ [M + Na]⁺ (100%), $m/z = 959$ [M + K]⁺ (70%); analyse élémentaire calculée pour C₆₁H₆₀O₈: C% 79,53; H% 6,57; trouvée: C% 79,3; H% 6,7.

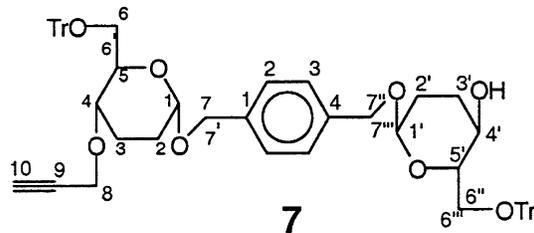


Fig. 16. Structure du composé **7**.

4.1.8. 1,6-Bis-[1-[1-(2,3-didésoxy-6-O-trityl- α -D-érythro-hexopyranosyloxy)-méthyl]-4-[1-(2,3-didésoxy-6-O-trityl- α -D-érythro-hexopyranosyloxy)-méthyl]-phényl]-hex-2,4-diyne **8**

La structure du composé **8** est représentée sur la Fig. 17.

À une solution de 1,30 g (1,40 mmol) du précurseur **7** dans 20 ml de pyridine à 20 °C sont additionnés 1,27 g de Cu(OAc)₂ anh. (5 équiv). La suspension est agitée pendant 18 h à 20 °C, puis 1 h à 50 °C. Après complet refroidissement, le mélange réactionnel est évaporé sous vide, puis repris dans un mélange de DCM (150 ml) et d'eau (100 ml). La phase organique est isolée par décantation, la phase aqueuse épuisée au DCM (3 × 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec NH₄Cl sat. (2 × 15 ml) et à l'eau (2 × 50 ml), puis séchées sur MgSO₄ et enfin concentrées à sec. Une purification sur colonne de silice désactivée à la triéthylamine (H/A, 2:1 → 1:1) permet d'isoler 965 mg (75%) du produit de couplage **8** sous la forme d'un solide blanc ; F : 99–100°C ; [α]_D : +75,6 (*c* = 0,3 ; CHCl₃) ; spectre IR : 3450 cm⁻¹ (ν_{OH}), 2500 cm⁻¹ ($\nu_{C\equiv C}$) ; spectre de RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,66–2,20 (massif, 16 H, 4 H-2, 4 H-2', 4 H-3, 4 H-3') ; 2,90 (sl, 2 H, 2 OH) ; 3,35–3,75 (massif, 12 H, 2 H-5, 2 H-5', 2 H-6, 2 H-6', 2 H-6'', 2 H-6''') ; 3,79–3,95 (m, 4 H, 2 H-4, 2 H-4') ; 4,10 (sl, 4 H, H-8) ; 4,55 (d, 2 H, H-7, $J_{7-7'} = 12,4$ Hz) ; 4,62 (d, 2 H, H-7'', $J_{7''-7'''} \sim 12$ Hz) ; 4,82 (d, 2 H, H-7') ; 4,88 (d, 2 H, H-7''') ; 4,91 (sl, 2 H, H-1) ; 5,01 (sl, 2 H, H-1') ; 7,15–7,65 (massif, 68 H, ArH) ; spectre de RMN ¹³C (62,9 MHz, CDCl₃) δ : 26,8 (C-2 & C-2') ; 28,9 (C-3 & C-3') ; 56,6 (C-8) ; 65,0 (C-6 & C-6'') ; 67,9 (C-7 & C-7'') ; 68,6 (C-4') ;

69,9 (C-10) ; 71,5 (C-4) ; 71,7 (C-5') ; 73,3 (C-5) ; 75,6 (C-9) ; 86,3 (CPh₃) ; 87,2 (C'-Ph₃) ; 94,9 (C-1 & C-1') ; 126,8 (C-4' Tr) ; 127,1 (C-4 Tr) ; 127,8 (C-2 & C-3 Ar) ; 128,1 (C-2 & C-2'Tr) ; 128,6 (C-3 Tr) ; 128,7 (C-3' Tr) ; 137,3 (C-1 & C-4 Ar) ; 143,7 (C-1 Tr) ; 144,2 (C-1' Tr) ; SM-MALDI : *m/z* = 1861,3 : [M + Na]⁺ (70%) ; analyse élémentaire calculée pour C₁₂₂H₁₁₈O₁₆ : C% 79,63 ; H% 6,46 ; trouvée : C% 78,9 ; H% 6,4.

4.1.9. 1,6-Bis-[1-[1-(2,3-didésoxy-4-O-propargyl-6-O-trityl- α -D-érythro-hexopyranosyloxy)-méthyl]-4-[1-(2,3-didésoxy-6-O-trityl- α -D-érythro-hexopyranosyloxy)-méthyl]-phényl]-hex-2,4-diyne **9**

La structure du composé **9** est représentée sur la Fig. 18.

3,91 g (2,13 mmol) de diol **8** sont mis en solution dans 15 ml de benzène, auxquels on ajoute successivement 30 ml de NaOH aq. à 50%, 1,37 g (2 équiv) de Bu₄NHSO₄ et 3 ml de bromure de propargyl vers 4 °C ; la réaction suivie par ccm (H/A, 1:1) est arrêtée après 36 h d'agitation vigoureuse à température ambiante. Le traitement consiste à diluer avec de l'eau glacée (50 ml), à isoler la phase organique par décantation et à extraire la phase aqueuse au DCM (3 × 30 ml), à rassembler les phases organiques, à laver avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (30 ml), puis avec H₂O (30 ml), à sécher sur MgSO₄, puis à concentrer sous pression réduite ; une purification sur colonne de silice permet d'isoler 3,18 g, soit 78% du produit dialkylé **9** sous la forme d'un solide blanc ; F : 98–100°C ; [α]_D : +55,0 (*c* = 0,5 ; CHCl₃) ; spectre IR : 3304 cm⁻¹ ($\nu_{C\equiv CH}$) ; spectre de RMN ¹H (400 MHz,

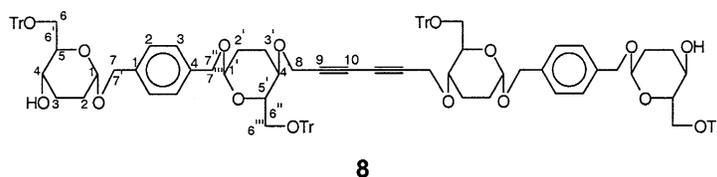


Fig. 17. Structure du composé **8**.

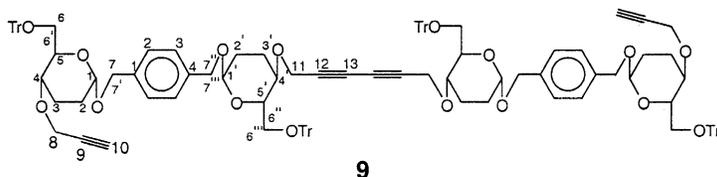


Fig. 18. Structure du composé **9**.

CDCl_3 δ : 1,80–2,26 (massif, 16 H, 4 H-2, 4 H-2', 4 H-3, 4 H-3') ; 2,43 (sl, 2 H, 2 H-10) ; 3,50 (m, 4 H, 2 H-4, 2 H-4') ; 3,80 (m, 4 H, 2 H-5, 2 H-5') ; 4,18–4,34 (massif, 16 H, 4 H-8, 4 H-11, H-6, H-6', H-6'', H-6''') ; 4,42 (d, 4 H, H-7, H-7'', $J_{7-7'} = J_{7''-7'''} = 11,7$ Hz) ; 4,63 (d, 4 H, H-7', H-7''') ; 4,83 (sl, 4 H, 2 H-1, 2 H-1') ; 7,18–7,63 (massif, 68 H, ArH) ; spectre de RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 24,4 (C-2 & C-2') ; 28,9 (C-3 & C-3') ; 56,02 (C-8 & C-11) ; 65,7 (C-6 & C-6'') ; 67,9 (C-7 & C-7'') ; 69,9 (C-13) ; 71,6 (C-4 & C-4') ; 72,9 (C-5 & C-5') ; 73,3 (C-10) ; 74,03 (C-9) ; 75,6 (C-12) ; 86,2 (CPh_3) ; 94,9 (C-1 & C-1') ; 126,8 (C-4 Tr) ; 127,7 (C-2 & C-3 Ar) ; 128,1 (C-2 Tr) ; 128,7 (C-3 Tr) ; 137,3 (C-1 & C-4 Ar) ; 144,1 (C-1 Tr) ; SM-MALDI : $m/z = 1938$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (75%) ; $m/z = 1954$ $[\text{M} + \text{K}]^+$ (35%) ; analyse élémentaire calculée pour $\text{C}_{128}\text{H}_{122}\text{O}_{16}$: C% 79,63 ; H% 6,46 ; trouvée : C% 79,7 ; H% 6,5.

4.1.10. 1,6-Bis-[1-[1-(2,3-didésoxy-4-O-propargyl- α -D-érythro-hexopyranosyloxy)-méthyl]-4-[1-(2,3-didésoxy- α -D-érythro-hexopyranosyloxy)-méthyl]-phényl]-hex-2,4-diyne **10**

La structure du composé **10** est représentée sur la Fig. 19.

3,18 g de tétrasaccharide dialkylé **9** (1,66 mmol) sont dissous dans un mélange de 70 ml de MeOH, 70 ml de DCM et de 30 mg d'APTS. L'agitation est maintenue pendant 4 h à température ambiante, l'avancement de la réaction étant suivie par ccm (DCM/MeOH, 9:1). 100 mg de bicarbonate de sodium sont ajoutés au mélange réactionnel, qui est agité pendant 15 min supplémentaires. Les solvants chassés sous vide, le résidu obtenu est purifié sur une colonne

ouverte de silice (H/A, 1:1), qui livre 3,67 g (~80%) du produit détritillé **10** sous la forme d'une gomme incolore ; $[\alpha]_D : +4,0$ ($c = 3$; CHCl_3) ; spectre IR : 3400 cm^{-1} (ν_{OH}) ; spectre de RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ : 1,36 (sl, 4 H, 4 OH) ; 1,58–2,08 (massif, 16 H, 4 H-2, 4 H-2', 4 H-3, 4 H-3') ; 2,43 (sl, 2 H, 2 H-10) ; 3,53 (m, 4 H, 2 H-6, 2 H-6''), 3,58–3,88 (massif, 12 H, 2 H-4, 2 H-4', 2 H-5, 2 H-5', 2 H-6'', 2 H-6''') ; 4,18 (sl, 8 H, 4 H-8, 4 H-11) ; 4,43 (d, 4 H, 2 H-7, 2 H-7'', $J_{7-7'} = J_{7''-7'''} \sim 10$ Hz) ; 4,63 (d, 4 H, 2 H-7', 2 H-7''') ; 4,88 (sl, 4 H, 2 H-1, 2 H-1') ; 7,38 (sl, 8 H, ArH) ; spectre de RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 23,7 (C-2 & C-2') ; 29,6 (C-3 & C-3') ; 56,2 (C-8 & C-11) ; 63,1 (C-6 & C-6'') ; 68,9 (C-7 & C-7'') ; 72,8 (C-4 & C-4') ; 73,5 (C-5 & C-5' + C-10) ; 74,7 (C-9) ; 96,0 (C-1 & C-1') ; 129,1 (C-2 & C-3 Ar) ; 137,7 (C-1 & C-4 Ar) ; SM-MALDI : $m/z = 969,4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100%), $m/z = 985,4$ $[\text{M} + \text{K}]^+$ (20%) ; analyse élémentaire calculée pour $\text{C}_{52}\text{H}_{66}\text{O}_{16}$: C% 65,94 ; H% 7,02 ; trouvée : C% 65,7 ; H% 7,1.

4.1.11. 1,6-Bis-[1-[1-(6-O-acétyl-2,3-didésoxy-4-O-propargyl- α -D-érythro-hexopyranosyloxy)-méthyl]-4-[1-(6-O-acétyl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hexopyranosyloxy)-méthyl]-phényl]-hex-2,4-diyne **11**

La structure du composé **11** est représentée sur la Fig. 20.

À une solution de 3,70 g (3,9 mmoles) du tétrol **10** dans 20 ml de pyridine sont ajoutés 5 ml d'anhydride acétique et 1 ml de triéthylamine. Le mélange est agité pendant 24 h à température ambiante, les solvants évaporés sous vide et le brut repris dans du DCM (50 ml), lavé avec une solution saturée de NH_4Cl puis à

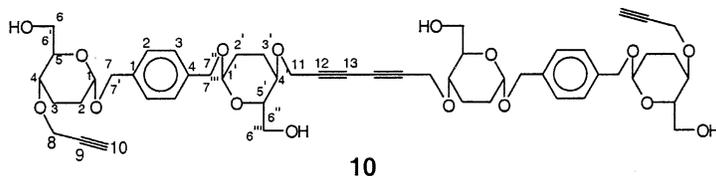


Fig. 19. Structure du composé **10**.

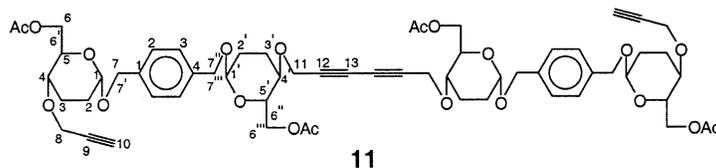
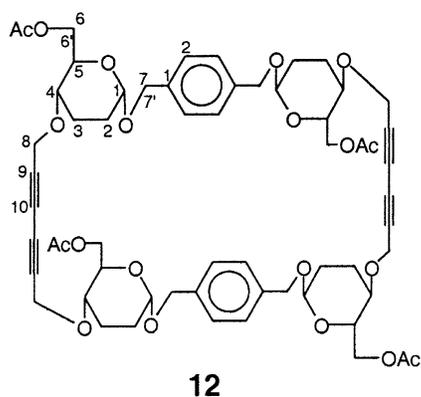


Fig. 20. Structure du composé **11**.

Fig. 21. Structure du composé **12**.

l'eau jusqu'à pH 7. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée, concentrée et le brut purifié par simple élution sur une tulipe de silice (AE) pour donner 3,89 g (90%) du peracétate **11** sous la forme d'une gomme jaunâtre ; $[\alpha]_D^{20}$: +128,0 (c : 1 ; CHCl_3) ; spectre IR : 1740 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$), 3270 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=CH}}$) ; spectre de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,63–1,88 (massif, 12 H, 4 H-2, 4 H-2', 4 H-3) ; 1,98 (m, 4 H, 4 H-3') ; 2,03 (s, 6 H, 2 OAc) ; 2,06 (s, 6 H, 2 OAc) ; 2,38 (sl, 2 H, 2 H-10) ; 3,48 (m, 4 H, 2 H-4, 2 H-4') ; 3,78 (m, 4 H, 2 H-5, 2 H-5') ; 4,18 (m, 4 H, 2 H-6, 2 H-6') ; 4,28 (s, 8 H, 4 H-8, 4 H-11) ; 4,33 (m, 4 H, 2 H-6'', 2 H-6''') ; 4,48 (d, 4 H, 2 H-7, 2 H-7'', $J_{7-7''} = J_{7''-7'''} = 12,4\text{ Hz}$) ; 4,68 (dd, 4 H, 2 H-7', 2 H-7''') ; 4,88 (sl, 4 H, 4 H-1) ; 7,38 (sl, 8 H, ArH) ; spectre de RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 20,7 (CH_3) ; 23,1 (C-2 & C-2') ; 29,4 (C-3 & C-3') ; 55,3 (C-8) ; 55,7 (C-11) ; 63,5 (C-6) ; 63,7 (C-6'') ; 68,1 (C-7 & C-7'') ; 69,5 (C-5 & C-5') ; 72,1 (C-4 & C-4') ; 72,2 (C-10) ; 74,2 (C-9) ; 95,1 (C-1 & C-1') ; 127,7 (C-2 & C-3 Ar) ; 136,9 (C-1 & C-4 Ar) ; 170,6 (C=O) ; SM-MALDI : $m/z = 1137,3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (76%), $m/z = 1307,5$ [$\text{M} + \text{Na} + \text{DHBA}$] $^+$ (100%) ; analyse élémentaire calculée pour $\text{C}_{60}\text{H}_{74}\text{O}_{20}$: C% 64,61 ; H% 6,69 ; trouvée : C% 64,5 ; H% 6,8%.

4.1.12. Synthèse du glycopane **12**

La structure du composé **12** est représentée sur la Fig. 21.

4.1.12.1. Par cyclisation du précurseur **11.** À un mélange de 88 ml de pyridine et de 220 ml de MeCN, préalablement refroidi à 0 °C, sont ajoutés 0,85 g du précurseur **11** et 8,31 g de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (30 équiv). La suspension est agitée pendant 22 h, alors que la tempé-

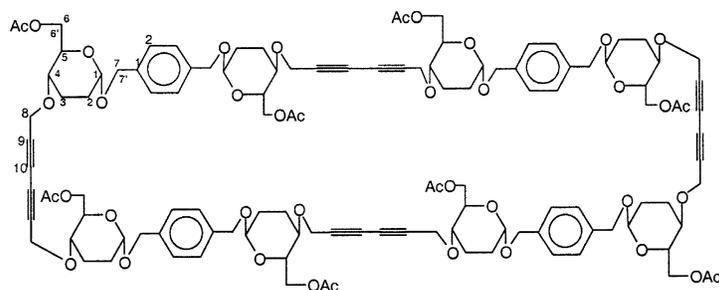
rature est maintenue en dessous de +5 °C avec de la glace fondante. Le mélange réactionnel est concentré sous vide puis repris dans du DCM (100 ml), lavé avec NH_4Cl sat. ($2 \times 10\text{ ml}$) et enfin à l'eau ($2 \times 50\text{ ml}$) ; la phase organique est isolée par décantation, séchée sur MgSO_4 et finalement concentrée à sec. Une purification sur colonne de silice (H/A, 3:2) permet d'isoler 0,50 g (~ 60%) d'une gomme translucide, dont les caractéristiques correspondent au tétrasaccharide **12** (vide infra).

4.1.12.2. Par cyclisation directe du précurseur **14.** À un mélange de 80 ml de pyridine, de 200 ml de MeCN et de 1,54 g du précurseur **14** (vide infra), refroidi vers 0 °C sont additionnés 7,52 g de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (30 équiv). La suspension est agitée pendant 22 h et la température maintenue en dessous de +5 °C. Le mélange réactionnel est évaporé sous vide puis repris dans du DCM (150 ml), lavé avec NH_4Cl ($2 \times 15\text{ ml}$) et à l'eau ($2 \times 50\text{ ml}$) ; la phase organique est isolée par décantation, séchée sur MgSO_4 et concentrée à sec. Une purification sur colonne de silice, désactivée par la triéthylamine (H/A, 3:2), permet d'isoler 1,37 g (~ 90%) d'un composé organique unique en tout point identique au produit préparé à partir de **11** ; $[\alpha]_D^{20}$: +127,6 (c : 0,8 ; CHCl_3) ; spectre IR : 1739 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$), 2360 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) ; spectre de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,70–1,93 (massif, 12 H, 8 H-2, 4 H-3) ; 2,10 (m, 4 H, 4 H-3) ; 2,12 (s, 12 H, 4 OAc) ; 3,28 (m, 4 H, 4 H-4) ; 3,84 (m, 4 H, 4 H-5) ; 4,22–4,31 (massif, 16 H, 4 H-6, 4 H-6', 8 H-8) ; 4,48 (d, 4 H, 4 H-7, $J_{\text{gem}} = 12,4\text{ Hz}$) ; 4,69 (d, 4 H, 4 H-7') ; 4,86 (d, 4 H, 4 H-1, $J_{1-2} = 2,5\text{ Hz}$) ; 7,33 (sl, 8 H, ArH) ; spectre de RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 20,9 (CH_3) ; 23,7 (C-2) ; 28,7 (C-3) ; 57,0 (C-8) ; 63,7 (C-6) ; 68,2 (C-7) ; 69,7 (C-5) ; 73,4 (C-4) ; 75,6 (C-10) ; 76,5 (C-9) ; 95,1 (C-1) ; 128,2 (C-2 Ar) ; 137,2 (C-1 Ar) ; 170,9 (C=O) ; SM-MALDI : $m/z = 1136,0$: [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (100%), $m/z = 1151,9$: [$\text{M} + \text{K}$] $^+$ (40%).'

4.1.13. Synthèse du glycopane **13**

La structure du composé **13** est représentée sur la Fig. 22.

Par chromatographie isocratique sur silice (H/A, 3:2), à la suite de **12** sont isolés 100 mg (~ 12%) du macrocycle **13** sous la forme d'une gomme jaunâtre ; $[\alpha]_D^{20}$: +64,0 ($c = 1$; CHCl_3) ; spectre IR : 1739 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$), 2360 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) ; spectre de RMN ^1H



13

Fig. 22. Structure du composé 13.

(400 MHz, CDCl_3) δ : 1,68–1,93 (massif, 24 H, 16 H-2, 8 H-3) ; 2,03 (m, 8 H, 8 H-3) ; 2,08 (s, 24 H, 8 OAc) ; 3,48 (m, 8 H, 8 H-4) ; 3,83 (m, 8 H, 8 H-5) ; 4,18–4,38 (massif, 32 H, 8 H-6, 8 H-6', 16 H-8) ; 4,48 (d, 8 H, 8 H-7, $J_{\text{gem}} = 12,4$ Hz) ; 4,68 (d, 8 H, 8 H-7') ; 4,88 (sl, 8 H, 8 H-1) ; 7,33 (s, 16 H, Ar) ; spectre de RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 22,0 (CH_3) ; 24,0 (C-2) ; 29,8 (C-3) ; 57,0 (C-8) ; 65,0 (C-6) ; 68,0 (C-7) ; 72,0 (C-5) ; 73,0 (C-4) ; 74,8 (C-10) ; 77,5 (C-9) ; 97,1 (C-1) ; 130,2 (C-2 Ar) ; 139,3 (C-1 Ar) ; 172,0 (C=O) ; SM-MALDI : $m/z = 2248,7$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100%).

4.1.14. 1,4-Bis-[1-(2,3-didésoxy-4-O-propargyl-6-O-acétyl- α -D-érythro-hexopyranosyloxy)-méthyl]-benzène 14

La structure du composé 14 est représentée sur la Fig. 23.

Le mode opératoire pour la détritulation est identique à celui utilisé pour la préparation du composé 10. À partir de 4,35 g de 6 sont isolés 3,81 g (~ 80%) du diol correspondant, immédiatement remis en réaction dans les mêmes conditions que pour l'acétylation du tétrol 10. Par chromatographie isocratique sur silice (H/A, 4:1) ont été obtenu 1,82 g (72%) du bis-acétate 14 sous la forme d'une gomme incolore ; $[\alpha]_{\text{D}} : +86,0$ ($c = 1$; CHCl_3) ; spectre IR : 3470 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{CH}}$) ;

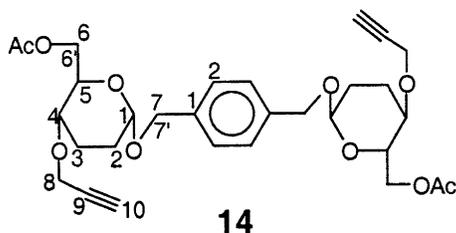


Fig. 23. Structure du composé 14.

spectre de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,60–1,95 (massif, 8 H, 4 H-2, 4 H-3) ; 2,11 (s, 6 H, CH_3) ; 2,41 (sl, 2 H, H-10) ; 3,54 (m, 2 H, 2 H-5) ; 3,87 (m, 2 H, 2 H-4) ; 4,15 (dd, 2 H, 2 H-6, $J_{5-6} = 2,3$ Hz, $J_{\text{gem}} = 15,8$ Hz) ; 4,21 (dd, 2 H, 2 H-6', $J_{5-6'} < 2$ Hz) ; 4,30 (sl, 4 H, 4 H-8) ; 4,46 (d, 2 H, 2 H-7, $J_{\text{gem}} = 11,7$ Hz) ; 4,70 (d, 2 H, 2 H-7') ; 4,90 (sl, 2 H, H-1) ; 7,33 (s, 4 H, ArH) ; spectre de RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 20,85 (CH_3) ; 23,3 (C-2) ; 28,6 (C-3) ; 55,5 (C-8) ; 63,9 (C-6) ; 68,3 (C-7) ; 69,8 (C-4) ; 72,1 (C-5 & C-10) ; 74,4 (C-9) ; 95,3 (C-1) ; 128,0 (C-2 Ar) ; 137,2 (C-1 Ar) , 170,8 (C=O) ; analyse élémentaire calculée pour $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_{10}$: C% 64,50 ; H% 6,86 ; trouvée : C% 64,4 ; H% 7,0.

Références

- [1] C.J. Easton, S.F. Lincoln, Modified Cyclodextrins: Scaffolds and Templates for Supramolecular Chemistry, Imperial College Press, London, 1999.
- [2] T. Belghiti, J.-P. Joly, C. Didierjean, S. Dahaoui, Y. Chapleur, Tetrahedron Lett. 43 (2002) 1441.
- [3] R.J. Ferrier, N. Prasad, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1969) 570.
- [4] T. Belghiti, thèse, université Nancy-1, 2002.
- [5] P. Siemsen, R.C. Livingston, F. Diederich, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 39 (2000) 2633.
- [6] E. Wieczorek, J. Thiem, J. Carbohydr. Chem. 17 (1998) 785.
- [7] B. Helferich, W.W. Pigman, M.L. Wolfrom (Eds.), Advances in Carbohydrate Chemistry 3, Academic Press Inc, 1948 p. 82.
- [8] P. Di Cesare, B. Gross, Carbohydr. Res. 48 (1976) 271.
- [9] A.S. Hay, J. Org. Chem. 27 (1962) 3320.
- [10] R. Bürli, A. Vasella, Helv. Chim. Acta. 80 (1997) 2215.
- [11] R. Bürli, A. Vasella, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 36 (1997) 1852.
- [12] J. Yoon, D. J. Cram, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1997) 497.
- [13] J.M. Benito, J.L. Jiménez Blanco, C. Ortiz Mellet, J.M. García Fernández, Angew. Chem. Int. Ed. 41 (2002) 3674.