



HAL
open science

Synthèse de glycophanes à partir du D-glucal

Gildas Rogatien Balou

► **To cite this version:**

Gildas Rogatien Balou. Synthèse de glycophanes à partir du D-glucal. Autre. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2008. Français. NNT : 2008NAN10096 . tel-01748544

HAL Id: tel-01748544

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01748544>

Submitted on 29 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Présentée pour l'obtention du titre de

Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy 1

en Chimie et Physicochimie Moléculaires

par

Gildas Rogatien BALOU

Synthèse de glycophanes à partir du D-glucal

Soutenue publiquement le 14 novembre 2008

devant la Commission d'Examen

Rapporteurs : Dr **Jean-Maurice MALLET**, UMR CNRS-ENS Paris 8642

Pr **Gérard COUDERT**, UMR CNRS 6005, Université d'Orléans

Examineurs :

Pr **Alain MARSURA**, UMR CNRS-UHP 7565, Nancy Université

Dr **Philippe GEOFFROY**, UMR CNRS-ULP 7177, ULP Strasbourg

Dr **Jean-Pierre JOLY**, UMR CNRS-UHP 7565, Nancy Université, directeur de thèse

Dr **Yves CHAPLEUR**, UMR CNRS-UHP 7565, Nancy Université, co-directeur de thèse

Groupe S.U.C.R.E.S., U.M.R. CNRS-U.H.P. 7565

Faculté des Sciences et Techniques, Université Henri Poincaré Nancy 1

BP 239, F-54506 Vandœuvre-lès-Nancy

THÈSE

Présentée pour l'obtention du titre de

Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy 1

en Chimie et Physicochimie Moléculaires

par

Gildas Rogatien BALOU

Synthèse de glycophanes à partir du D-glucal

Soutenue publiquement le 14 novembre 2008

devant la Commission d'Examen

Rapporteurs : Dr **Jean-Maurice MALLET**, UMR CNRS-ENS Paris 8642

Pr **Gérard COUDERT**, UMR CNRS 6005, Université d'Orléans

Examineurs :

Pr **Alain MARSURA**, UMR CNRS-UHP 7565, Nancy Université

Dr **Philippe GEOFFROY**, UMR CNRS-ULP 7177, ULP Strasbourg

Dr **Jean-Pierre JOLY**, UMR CNRS-UHP 7565, Nancy Université, directeur de thèse

Dr **Yves CHAPLEUR**, UMR CNRS-UHP 7565, Nancy Université, co-directeur de thèse

A mes parents, en témoignage d'affectueuse reconnaissance,

A Philomène, ma grande sœur et à son mari Sylvain Moubissou,

A tous les miens,

A mes amis.

Ce travail a été effectué sous la direction de Messieurs Yves CHAPLEUR et Jean-Pierre JOLY au sein du Groupe S.U.C.R.E.S. (Synthèse Utilisation Complexation et Reconnaissance des Entités Saccharidiques) de l'UMR 7565 CNRS - Université Henri Poincaré, Nancy 1 dirigé par le Dr Yves CHAPLEUR, Directeur de Recherche au CNRS. Je tiens tout d'abord à lui adresser mes plus sincères remerciements pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et pour l'intérêt porté à l'évolution de mes travaux.

Je tiens également à témoigner toute ma gratitude envers Monsieur Jean-Pierre JOLY, Chargé de Recherche CNRS, pour m'avoir soutenu, guidé tout au long de ma formation de chercheur. Je lui exprime ma profonde gratitude pour ses encouragements et sa disponibilité de tous les instants. Au-delà de cet appui constant et efficace, je tiens à lui témoigner ici ma sincère reconnaissance pour la confiance et la sympathie qu'il m'a manifestées dès le premier jour.

Je voudrais adresser mes remerciements aux membres de mon jury, président, rapporteurs et examinateurs : Monsieur Gérard COUDERT, Professeur à l'Université d'Orléans ; Monsieur Jean-Maurice MALLET, Directeur de Recherche à l'Ecole Normale Supérieure de Paris ; Monsieur Alain MARSURA, Professeur à l'Université Henri Poincaré Nancy 1 ; Monsieur Philippe GEOFFROY, Chargé de recherche à l'Université Louis Pasteur-Institut de Chimie-LC3 pour avoir accepté de juger ce travail. Qu'ils veuillent trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je remercie aussi vivement Madame Françoise CHRÉTIEN, Chargée de Recherche au CNRS, pour ses conseils avisés, notamment en spectroscopie RMN, qui m'ont été très précieux, les Maîtres de Conférences Michel BOISBRUN, Nadia PELLEGRINI-MOÏSE, Sandrine LAMANDE-LANGLE qui, par leurs conseils aux cours des différents séminaires et à d'autres occasions, ont contribué au bon déroulement de cette thèse.

Je tiens aussi à remercier tous mes collègues de Laboratoire, grâce à qui ces travaux ont été effectués dans d'excellentes conditions : Gérald ENDERLIN, Olivier HERNOUT, Marie-Hélène ALVÈS, Manuel ANDREINI, Issa SAMB, Olivier JACKOWSKI, Alexandre NOVOA, Adeline MALAPELLE, Charlotte COLLET, Elisabeth FOCKS (stagiaire Master M1 2006-

2007), Frédéric ROZE (stagiaire M2R 2007) et, plus particulièrement, Stéphane SALAMONE et Christine VALA pour leur amitié et pour leur présence.

Mes remerciements s'adressent également aux services analytiques qui font que la synthèse organique puisse avancer : au service de spectrométrie de masse, Madame Sandrine ADACH et Monsieur François DUPIRE ; au service de spectroscopie RMN, Madame Brigitte FERNETTE ; au service d'analyse élémentaire, Madame Sandrine ADACH.

Mes remerciements s'adressent enfin à l'ensemble des personnes qui permettent par leur travail de faire vivre techniquement, administrativement et humainement le Groupe à savoir Claude MATHIEU, Agnès PETITJEAN, Claire HABERT et Francis HOFFMANN.

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| SOMMAIRE | 9 |
| LISTE DES ABBREVIATIONS..... | 13 |
| PREAMBULE | 15 |
| INTRODUCTION..... | 21 |
| I /-VECTEURS ET VECTORISATION | 23 |
| II/-LA SUPRAMOLECULARITE | 24 |
| <i>II.1/-Définition.....</i> | <i>26</i> |
| <i>II.2/-Les deux partenaires dans un complexe</i> | <i>27</i> |
| <i>II.3/-Types d'interactions dans un complexe</i> | <i>27</i> |
| <i>a) les liaisons hydrogène</i> | <i>28</i> |
| <i>b) Les interactions de van der Waals</i> | <i>28</i> |
| <i>c) Les interactions dipôle-dipôle</i> | <i>29</i> |
| <i>d) Les interactions hydrophobes.....</i> | <i>29</i> |
| <i>II.4/-Méthodes de détection d'un complexe</i> | <i>30</i> |
| <i>a) Variation de solubilité.....</i> | <i>30</i> |
| <i>b) Absorption UV-Visible</i> | <i>31</i> |
| <i>c) Fluorescence</i> | <i>31</i> |
| <i>d) Résonance Magnétique Nucléaire.....</i> | <i>31</i> |
| <i>e) Cristallographie par diffractions des rayons X.....</i> | <i>31</i> |
| III/-LES MACROCYCLES NATURELS | 32 |
| <i>III.1/-Exemples de quelques macrocycles marins.....</i> | <i>33</i> |
| a) Historique | 34 |
| b) Description des CDs | 35 |
| IV/-MACROCYCLES SYNTHETIQUES | 37 |
| 1) Nomenclature | 37 |
| 2) Classification..... | 37 |
| 3/-Principales familles de macrocycles ou de macro-polycycles et leurs propriétés | 37 |
| a) Les éthers-couronnes | 38 |
| b) Les cryptants..... | 39 |
| c) Les cavitants | 41 |
| d) Les sphérants | 42 |
| e) Les carcérants | 44 |
| g) Les caténanes..... | 52 |
| h) Les cryptophanes | 54 |
| i) Les CDs modifiées | 56 |
| i.1) Exemples de CDs modifiées | 56 |
| i.2) Application et avantage des CDs..... | 58 |
| i.3) Formation de complexes d'inclusion..... | 59 |
| j) Les cyclophanes..... | 60 |

| | |
|--|------------|
| k) Les glycophanes | 63 |
| <i>V/-But du présent travail</i> | 69 |
| CHAPITRE I : SYNTHÈSE DE GLYCOPHANES PAR COUPLAGE OXYDANT | 73 |
| I/-GENERALITES | 75 |
| 1)-Les facteurs qui influencent le couplage..... | 78 |
| 2)-Rappels mécanistiques du couplage oxydant..... | 79 |
| 3)-Applications du couplage oxydant | 81 |
| 4)-Produits naturels..... | 82 |
| 5)-La chimie macrocyclique | 83 |
| II)-Synthèse des précurseurs de couplage | 85 |
| 1)-Préparation du 3,4,6-tri-O-acétyl-D-glucal..... | 86 |
| 1.1)-Bibliographie | 86 |
| 1.2)-Méthode 'one pot' | 88 |
| 2/-SYNTHESE DE GLYCOSIDES 2,3-INSATURES..... | 89 |
| 1)-Bibliographie | 89 |
| 2)-Influence du catalyseur | 89 |
| 5)-Réarrangements de Ferrier sur le 3,4,6,-tri-O-acétyl-D-glucal | 91 |
| 7)-Protections des alcools primaires | 96 |
| 8.1)-Réduction de l'insaturation C-2/C-3..... | 97 |
| 9)-O-Alkylation sur le carbone C-4. | 98 |
| III/-Cyclisation des éthers de propargyle par couplage oxydant..... | 102 |
| 2)-Déprotection des éthers de trityles..... | 104 |
| 3)-Acétylation des composés 74 et 75..... | 105 |
| 4)-Couplage du précurseur 76..... | 106 |
| IV/-Dérivatisation du Glycophane 78..... | 107 |
| 1)-Tentative d'obtention d'un dérivé aminé salifiable..... | 108 |
| 2)-Conversion de l'hydroxyle primaire en amine primaire. | 109 |
| 3)-Réduction des triples liaisons | 111 |
| 4)-Désacétylation du tétrasaccharide réduit 81 | 113 |
| 5)-Essai de sulfatation du tétrol 82..... | 113 |
| 6)-Tentative de tosylation du bis- glycoside 66 | 114 |
| 7)-Synthèse du 6-O-tosyl-D-glucal | 115 |
| 8)-Obtention directe du 6-O-tosyl-D-glucal..... | 116 |
| 9)-Obtention du 4,6-O-benzylidène-D-glucal | 116 |
| <i>V/-Conclusions</i> | 117 |
| CHAPITRE II : SYNTHÈSE DE GLYCOPHANES PAR CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE | |
| D'ALCYNE-AZIDES | 119 |
| I/-Généralités..... | 121 |
| 1)-Facteurs qui influencent la réaction de Huisgen catalysée..... | 123 |
| 1.1)-Effets électroniques et stériques | 123 |
| 1.2)-Solvants | 123 |

| | |
|--|------------|
| 1.3)-Catalyseurs | 124 |
| 1.4)-Ligands | 127 |
| 2)-Mécanisme | 129 |
| 3)-APPLICATIONS RECENTES DE LA CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE | 130 |
| 3.1)-Mimes des produits naturels | 131 |
| 3.2)-La chimie macrocyclique | 132 |
| II/-SYNTHÈSE DE GLYCOPHANES PAR CLICK CHEMISTRY | 134 |
| a)-Préparation des précurseurs de la réaction: alcyne-azide | 135 |
| 2)-A partir du glycoside 54 | 140 |
| Préparation du précurseur à partir du glycoside 55 | 143 |
| III/-CYCLISATION DES PRECURSEURS PAR LA REACTION DE HUISGEN | 144 |
| IV/-Détritylation des macrocycles 129, 130, 132 | 151 |
| V/-Conclusion | 152 |
| CHAPITRE III : SYNTHÈSE DE GLYCOPHANES PAR COUPLAGE PEPTIDIQUE | 155 |
| I/-Des amino-acides sucres aux Glycophanes | 157 |
| II /-Synthèse de glycophanes par couplage peptidique | 164 |
| 1)-Réaction de Williamson avec position 6 protégée sous forme d'éther de trityle pour l'obtention des azido-esters | 165 |
| 2)-Obtention des amino-esters | 167 |
| 3)-Obtention de l'Azido-acide pour n = 1 | 169 |
| 4)-Réduction de la fonction azide pour n = 1 | 170 |
| 5)-Obtention de l'acide amino pour n = 2 | 171 |
| 6)-Couplage peptidique direct | 171 |
| 7)-Réaction de cyclo-amidation | 172 |
| III/-Conclusion | 174 |
| CONCLUSION GENERALE | 175 |
| PARTIE EXPERIMENTALE | 179 |
| DESCRIPTION DES PRODUITS | 181 |
| Indications générales | 181 |
| BIBLIOGRAPHIE | 269 |
| ANNEXES | 282 |
| Annexe 1: Spectres HRMS ESI ⁺ et RMN ¹ H du composé 129 | 284 |
| Annexe 2 : Spectre HRMS ESI ⁺ du composé 130 | 285 |
| Annexe 3: Spectre HRMS ESI ⁺ du composé 131 | 285 |
| Annexe 4: Spectre HRMS ESI ⁺ du composé 135 | 286 |
| Annexe 5: Spectre HRMS ESI ⁺ du composé 149 | 286 |
| Annexe 6: Spectre HRMS ESI ⁺ du composé 152 | 287 |
| Annexe 7 : Liste des produits synthétisés | 288 |

Liste des Abréviations

| | | | |
|----------------|-------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|
| A : | acétate d'éthyle | DME : | 1,2-diméthoxyéthane |
| Ac : | acétyle | DMSO : | diméthylsulfoxyde |
| APTS : | acideparatoluesulfonique | DMF : | diméthylformamide |
| aq. : | aqueux | DNS | 5-diméthylaminonaphtalene- |
| Ar : | aromatique | | 1-sulfonyl (Dansyl) |
| Bn : | benzyle | éq.: | équivalent |
| Bu : | butyle | ESI : | Electrospray ionisation |
| cat. : | catalytique | Et : | Ethyle |
| ccm : | chromatographie sur couche mince | Fmoc : | 9 Fluorénylméthoxycarbonyl |
| CD : | CycloDextrine | H : | Hexane |
| COSY : | Correlation Spectroscopy | HAUT : | 2-(7-Aza-1 <i>H</i> -benzotriazole- |
| Cp : | cyclophane | | 1-yl)-1,1,3,3 tetraméthyluronium |
| CSA : | acide 10-camphorsulfonique | | hexafluorophosphate |
| DABCO : | 1,4 diazobicyclo[| HMBC : | Heteronuclear Multiple Bond |
| | 2.2.2]octane | | Coherence |
| dAMP : | 2'-deoxyadenosine 5'- | HMQC : | Heteronuclear Multiple |
| | monophosphate | | Quantum Coherence |
| DBU : | 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]- | HRMS : | High-Resolution Mass |
| | undéc-7-ène | | Spectroscopy |
| DCC : | dicyclohexyle carbodiimide | <i>i</i>-Pr : | isopropyle |
| DCM : | dichlorométhane | IR : | infrarouge |
| DDE : | 2,2'-dichlorodiéthylether | M : | mol. l ⁻¹ |
| DEPC : | diéthyl-phosphoryl-cyanide | Me : | méthyle |
| dGMP : | 2'-deoxyguanosine 5'- | MOM : | méthoxyméthyl |
| | monophosphate | NOE : | Nuclear Overhauser Effect |
| DIEA : | di-isopropyléthylamine | NOESY : | Nuclear Overhauser Effect |
| DMAP : | 4-diméthylamino-pyridine | | Spectroscopy |
| | | [Ox] : | Oxydant |

| | | | |
|------------------------|-----------------------------------|----------------|--|
| Quant. : | quantitatif | Tf : | trifluorométhanesulfonyl |
| P_f : | point de fusion | TFA: | acide trifluoroacétique |
| Ph : | phényl | TFE: | trifluoroéthanol |
| Pyr : | pyridine | THF : | tétrahydrofurane |
| Rdt : | rendement | TMEDA : | N,N,N',N'- tétraméthyléthylènediamine |
| Rf : | rapport frontal en ccm | TMS : | triméthylsilyl |
| RMN : | Résonance Magnétique Nucléaire | Tol : | toluène |
| SM : | Spectrométrie de masse | Tr : | triphénylméthyl (Trityl) |
| t.a. : | température ambiante | Ts : | tosyl(p-toluènesulfonyl) |
| TBAF : | tétrabutylammonium fluoride | Tyr : | Tyrosine |
| TBAI : | tétrabutylammonium iodide | U.V. : | ultraviolet |
| <i>t</i>-Bu: | <i>ter</i> -butyl | | |

Préambule

Dans un article de 1987, deux chimistes nord-américains, Wilcox et Cowart décrivent la synthèse d'une nouvelle classe de molécules hydrosolubles à partir d'un ribonolactol protégé^[1] :

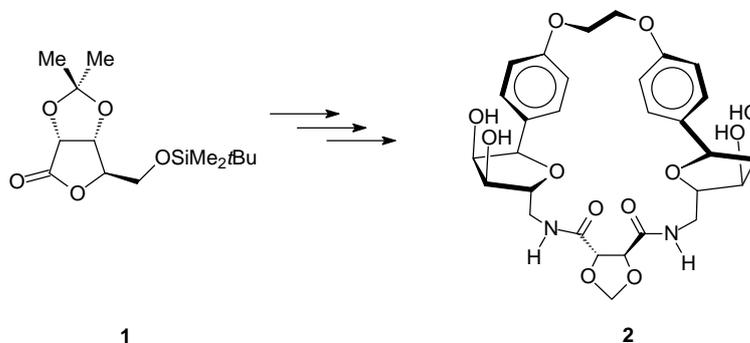


Schéma 1: Prototypage de glycofane

Pour la première fois, un macrocycle synthétique possédait à la fois une cavité à caractère en partie lipophile et une bonne solubilité dans D₂O à pH neutre sans recours à un groupement ionisable (sulfate, phosphate, ammonium, carboxylate, etc). Grâce aux 2 sucres (et aux 4 fonctions alcool), la solubilité dans D₂O de cette molécule non chargée est bonne jusqu'à 50 mM (soit près de 30 g/L sans formation de micelles ni d'agrégats) ce qui est du même ordre de grandeur qu'une cyclodextrine 'naturelle'. Le terme de 'glycofane' a été proposé par ces mêmes auteurs par contraction de la racine grecque *glyco* (sucre) et du néologisme *cyclofane* (qui ressemble à un cycle) introduit par Cram et Steinberg^[2] au début des années 50.

De façon plus générale, on peut définir un glycofane comme un macrocycle hybride alternant des sucres séparés par des segments le plus souvent aromatiques :

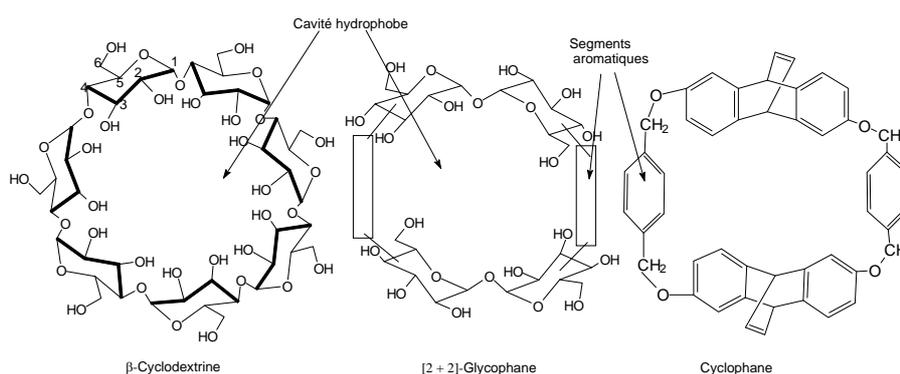


Figure 1 : La β-cyclodextrine, un glycofane et un cyclofane^[3]

[1] C. S. Wilcox, M. D. Cowart, *Carbohydr. Res.* **1987**, 171, 141-160.

[2] D. J. Cram, H. Steinberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73(12), 5691-5704.

[3] J. M. Coteron, C. Vicent, C. Bosso, S. Penadés, *Ibid.* **1993**, 115(22), 10066-10076.

Cette similitude entre cyclodextrines ou CDs (oligomères cycliques de l' α -D-glucose à 6, 7 ou 8 motifs glucose) et glycophanes laisse entrevoir qu'ils pourraient partager certaines aptitudes à la complexation en fonction de la nature des sucres et des bras espaceurs (aromatiques ou non) utilisés. Autrement dit, on peut attendre des glycophanes qu'ils se comportent dans l'eau comme des cyclodextrines 'naturelles' et forment des complexes d'inclusion avec des invités sélectionnés en additionnant plusieurs types d'interactions complémentaires : liaisons hydrogène, interactions π - π , effets hydrophobes, interactions électrostatiques diverses : ion -dipôle, dipôle - dipôle, etc. Idéalement, il devrait être possible de concevoir des cages moléculaires spécifiques d'un invité particulier pour les proposer comme vecteurs de petites molécules (principes actifs tels que nucléosides, nucléotides, sondes moléculaires, etc.) afin d'en améliorer la biodisponibilité et d'en réduire certains effets indésirables (hépto- et néphrotoxicité).

C'est dans cette perspective qu'il nous a été confié de poursuivre les travaux de Belghiti^[4] au laboratoire et de développer la synthèse d'une nouvelle famille de glycophanes selon le concept initial suivant :

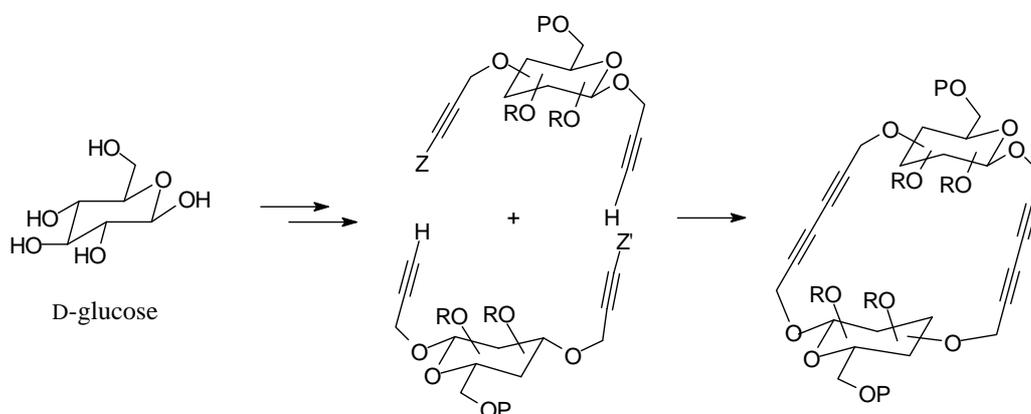


Schéma 2: Concept initial

Cette approche présentait *a priori* plusieurs avantages majeurs :

i - la conservation partielle des résidus glucidiques *a priori* moins cytotoxiques,

[4] T. Belghiti, These de l'U.H.P. Nancy 1 (Nancy), 2003.

ii - la diminution du nombre de liaisons hydrogène possibles (intramoléculaires et Hôte / Invité) rendant ainsi plus facile l'analyse des interactions entre par exemple l'invité et la cavité hydrophobe,

iii - la conservation d'une symétrie C_2 évitant ainsi la formation d'isomères,

iv - une possible modulation de la rigidité de la cavité par réduction ménagée des insaturations.

Après un rappel général sur la chimie supramoléculaire et la vectorisation dans la première partie, nous présenterons dans la deuxième partie de ce mémoire nos principaux résultats concernant la synthèse de glycophanes par utilisation des réactions :

- de Glaser-Eglinton au moyen des éthers de propargyle de sucre ;
- de Huisgen catalysée par le Cu(I) au moyen des azido-alcynes de sucre ;
- Couplage peptidique des amino-acides de sucre avec le HATU comme agent de couplage.

Ensuite, nous donnerons les résultats de nos premiers essais de complexation avec certains de ces macrocycles avant de conclure.

INTRODUCTION

De nos jours, la conception et la mise au point de nouveaux systèmes amphiphiles permettant l'encapsulation de molécules bioactives, capables de s'organiser en milieu aqueux, intéressent les pharmaciens galénistes et les virologues car le problème du ciblage tissulaire ou cellulaire des antiviraux et des principes actifs en général demeure un véritable défi^[5]. Rappelons que la plupart des antiviraux couramment utilisés en clinique sont à base de nucléosides modifiés. Toutefois leur forte toxicité et l'apparition de souches virales résistantes à ces molécules sont une des nombreuses raisons pour se lancer dans la recherche de nouveaux vecteurs synthétiques.

I /-Vecteurs et vectorisation

D'une manière générale, un vecteur piloté est un moyen de transporter une molécule ou un ion actif, sélectivement, jusqu'à une cible prédéfinie (cellules, organites cellulaires, organes, tissu pathologique ou sain). Ce concept est très intéressant dans le cas des maladies d'origine cancéreuse ou virale pour lesquelles les thérapeutiques sont toxiques et/ou manquent de sélectivité. Un certain nombre de conditions sont toutefois exigées pour obtenir un vecteur idéal^[6] :

* Le système de couplage du principe actif au transporteur ne doit pas altérer leurs caractéristiques respectives, ce qui semble être le point fort de la chimie supramoléculaire (nous reviendrons sur ce critère plus loin).

* Une quantité suffisante du principe actif doit être couplée au vecteur pour préserver son efficacité au niveau de la cible, le vecteur possédant bien évidemment une bonne affinité pour sa cible.

* Le vecteur doit être atoxique, biodégradable ou facilement excrétable et ne pas avoir d'activité intrinsèque ; il doit trouver sur les cellules cibles une structure spécifique pour s'y lier et être enfin capable de libérer son principe actif.

[5] R. L. Juliano, *Drug Delivery Systems: Characteristics of Biomedical Applications*, Oxford University Press: New York, **1980**.

[6] F. Sallas, *These de l'U.H.P. Nancy I* **1996**.

L'idée de transport et de la vectorisation n'est pas récente puisque Ehrlich^[7] avait proposé dès 1906 les anticorps comme vecteurs de médicaments. Depuis, la recherche en ce sens n'a cessé de progresser et de nombreux vecteurs ont été découverts, mais malheureusement la plupart ne sont pas exploités ou ont été abandonnés pour des raisons de toxicité, d'effet secondaires, de faible biodisponibilité ou de coût.

Actuellement, on poursuit l'exploitation des propriétés des CDs qui sont déjà utilisées dans l'encapsulation de certains principes actifs comme par exemple la Prostaglandin E2 (PGE2) avec la β -CD (Prostarmon[®]) ou le Busulfan[®] avec une CD modifiée^[8]. Cette encapsulation des médicaments par les CDs s'établit grâce à des liaisons non covalentes par l'intermédiaire des forces intermoléculaires (interactions faibles). Cette inclusion permet essentiellement l'augmentation de la stabilité, de la solubilité des médicaments peu solubles, la diminution des effets secondaires et l'augmentation de l'action des molécules incluses par une concentration de principe actif plus importante dans les cellules ou les tissus^[9], ce qui introduit la notion de biodisponibilité.

II/-La supramolécularité

L'objet de la chimie moléculaire, qui est définie comme étant la chimie de la liaison covalente, est la découverte et la maîtrise des règles qui gouvernent les structures, les propriétés et les différentes transformations des espèces moléculaires. La deuxième moitié des années soixante est marquée par les débuts d'une nouvelle chimie avec la découverte de structures macrocycliques aptes à donner naissance à des agents complexants particulièrement efficaces et sélectifs : c'est la chimie supramoléculaire qui, selon Diedrich et coll.^[10], peut être définie comme étant la chimie « *au-delà de la molécule* » portant sur les entités organisées, d'une complexité supérieure, qui résultent de l'association de deux ou plusieurs espèces chimiques maintenues ensemble par des forces intermoléculaires non covalentes.

[7] F. Chast, "*Histoire contemporaine des médicaments*", Ed. La Découverte, **1995**.

[8] S. Manuel, J.-P. Joly, B. Courcot, J. Elysee, N.-E. Ghermani, A. Marsura, *Tetrahedron* **2007**, 63(7), 1706-1714.

[9] M. S. Wadhwa, K. G. Rice, *J. Drug Targeting* **1995**, 3(2), 111-127.

[10] B. Dietrich, P. Viout, J.-M. Lehn, *Aspect de la chimie des composés macrocycliques*, InterEditions / Editions du CNRS, **1991**.

Le concept de chimie supramoléculaire a été introduit en 1978 par Lehn^[11] pour traduire le développement et la généralisation de travaux antérieurs qui en avaient semé la graine^[12].

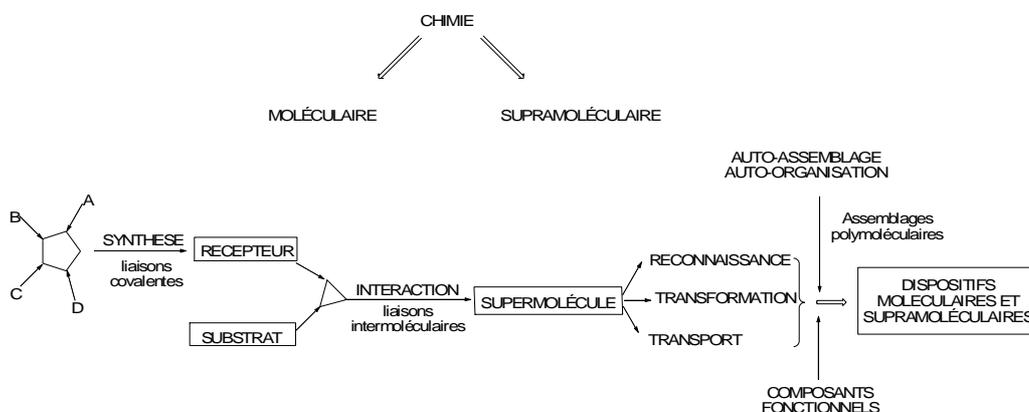


Figure 2 : De la chimie moléculaire à la chimie supramoléculaire : molécules, supermolécules, systèmes moléculaires et supramoléculaires^[11]

Dans une communication de 1955, deux chimistes allemands, Stetter et Roos, décrivent pour la première fois la formation et l'isolement d'un complexe d'inclusion particulièrement stable entre un macrocycle synthétique et une molécule de benzène^[13] :

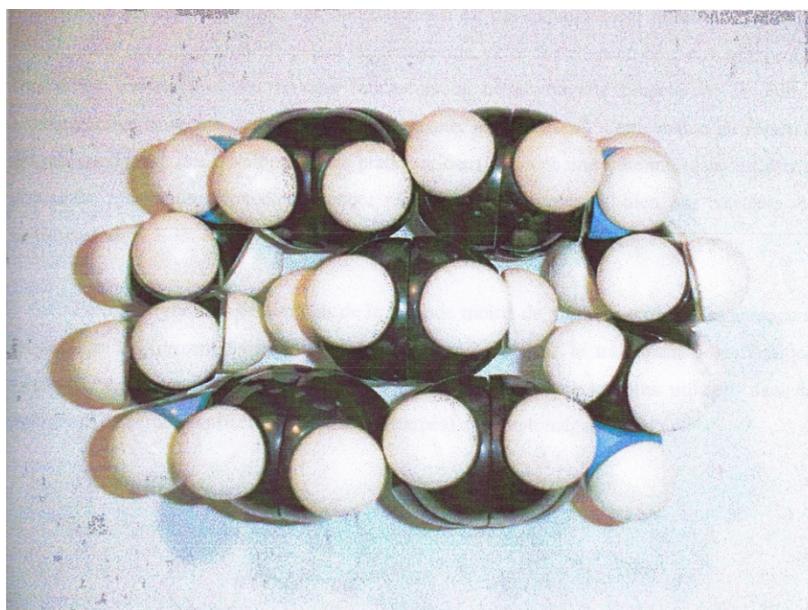


Figure 3 : Modèle moléculaire (selon Stuart & Briegleb) du complexe d'inclusion^[13]

[11] J.-M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* **1978**, 50(9-10), 871-892.

[12] J.-M. Lehn, *Structure and Bonding (Berlin, Germany)* **1973**, 16, 1-69.

[13] H. Stetter, E. E. Roos, *Chem. Ber.* **1955**, 88, 1390-1395.

Après avoir construit le modèle moléculaire (selon Stuart & Briegleb) de ce complexe, ces mêmes auteurs ont été amenés à conclure en ces termes :

« Nous pensons pouvoir expliquer cette aptitude à former des complexes (non-covalents) par la pénétration de la molécule-invité dans le système cyclique. Il s'agirait ainsi de composés résultant de l'inclusion de molécules, composés qui n'avaient été jusqu'alors observés qu'avec les (cyclo)dextrines de Schardinger.

Ces (nouvelles) bases cycliques remplissent les critères requis pour la formation de composés d'insertion : la cavité de ces systèmes est suffisamment grande ; les groupements diphényles qui délimitent la cavité possèdent une forte densité électronique et créent à l'intérieur du cycle avec les 4 atomes d'azote en tête de pont un champ de force qui est semblable à celui créé par la densité des groupements OH dans les (cyclo)dextrines de Schardinger ... ».

Si le concept de chimie supramoléculaire n'est pas expressément introduit dans cette remarquable communication de plus d'un demi-siècle, cette contribution peut être néanmoins considérée comme l'un des travaux fondateurs de cette nouvelle branche de la chimie contemporaine, onze ans avant les premiers travaux de Pedersen^[14]. Cette masse de résultats devrait conduire à des développements pratiques dans la prochaine décennie dans différents domaines : capteurs, photoélectronique, récepteurs spécifiques et bien sûr vecteurs de médicaments.

II.1/-Définition

Un complexe supramoléculaire est formé par l'association de deux (ou plusieurs) molécules distinctes ayant l'une pour l'autre des affinités structurales précises. Cet ensemble est défini comme étant unique et décrit par le terme de supermolécule^[15]. Ce phénomène de complexation est gouverné par un certain nombre de conditions :

- un facteur géométrique : l'invité doit posséder des dimensions qui correspondent généralement à celles de la cavité de l'hôte. C'est ainsi que l'on explique la sélectivité de

[14] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89(26), 7017-7036.

[15] J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27(1), 89-112.

certaines couronnes [14-4] en faveur du lithium : la taille de leur cavité est trop étroite pour accommoder le potassium et même le sodium^[16].

- les complémentarités électroniques entre l'hôte et l'invité et les effets électrostatiques tels la liaison ionique^[17], la liaison hydrogène^[18], les interactions dipôle/dipôle ; les effets hydrophobes^[19], les interactions π tel le système 3,5-dinitrobenzoyl/ β -naphtylamine^[20] ou orbitale vide/orbitale pleine comme le système Ag^+ /orbitale π ^[21].

II.2/-Les deux partenaires dans un complexe

Dans les systèmes biologiques, les partenaires sont nommés d'après leurs fonctions. On parle alors de complexes enzyme-substrat^[22], anticorps-antigène^[23] ; en biologie moléculaire, on emploie les termes de récepteurs et d'émetteurs^[24] ; en chimie minérale, on distingue entre ligands et ions métalliques pour désigner les deux composants d'un complexe^[25] (le terme très employé de ligand semble moins approprié en raison de ses multiples utilisations non spécifiques pour désigner l'un ou l'autre des partenaires au sein d'un complexe selon la discipline concernée). En ce qui nous concerne, nous allons utiliser les termes «hôte» et «invité» proposés par Cram pour désigner les deux partenaires dans la suite de cet exposé^[26].

II.3/-Types d'interactions dans un complexe

La chimie supramoléculaire est une discipline de la chimie qui implique toutes les interactions intermoléculaires et qui ne fait intervenir aucune liaison covalente entre les

[16] U. Olsher, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104(14), 4006-4007.

[17] M. Garric, *Chimie Générale, Dunod Université, Bordas Paris* **1976**, p 45

[18] D. J. Cram, M. T. Blanda, K. Paek, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114(20), 7765-7773.

[19] N.-S. Gábor, *J. Mol. Recognit.* **1993**, 6(4), 205-210.

[20] W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108(2), 352-354.

[21] R. S. Mulliken, *Ibid.* **1952**, 74(3), 811-824.

[22] C. Sirlin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984**(1-2, Pt. 2), 5-40.

[23] F. Zhou, L. Huang, *J. Drug Targeting* **1995**, 3(2), 91-109.

[24] G. Bram, H. P. Husson, "La chimie biométique", in *Encyclopedia Universalis France S. A.*, Vol. 17, **1980**, p. 460.

[25] J. C. Bailar, Jr., *Reinhold Publishing Corp., New York, N.Y.* **1956**, 834 pp.

[26] D. J. Cram, K. N. Trueblood, *Top. Curr. Chem.* **1981**, 98, 43-106.

différentes espèces (molécules, ions, radicaux), mais uniquement des interactions faibles^[14] déjà citées dans le paragraphe précédent et qui interviennent naturellement dans les complexes mettant en jeu des sucres :

a) les liaisons hydrogène : la littérature montre par exemple que la conformation des CDs est stabilisée par les liaisons hydrogène entre deux hydroxyles voisins de deux unités α -D-glucofuranose adjacentes^[27]. Les travaux de Inouye et coll.^[28] fournissent un bon exemple pour illustrer ces interactions. En effet, ces auteurs ont étudié les interactions entre le macrocycle polypyridine ci-après et des *n*-octyl β -D-glycopyranosides dans le CDCl_3 par RMN du proton. Ils ont montré par exemple que la solubilisation de ce macrocycle dans le CDCl_3 en présence de 1 éq. de *n*-octyl β -D-glycopyranoside entraîne des changements dans les deux spectres à la fois dans celui de l'hôte et de l'invité : déplacements vers les champs faibles pour l'invité (2 à 3 ppm pour les OH) et vers les champs forts pour l'hôte (0.9 ppm pour le NH) à cause des liaisons hydrogène entre les fonctions alcools du sucre et les atomes d'azote du récepteur polypyridine.

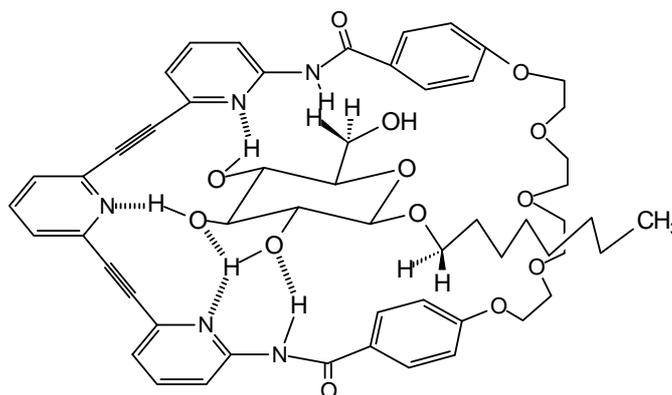


Figure 4 : Complexe stabilisé par des liaisons hydrogène entre un récepteur artificiel et un glucopyranoside^[28]

b) Les interactions de van der Waals : ce sont des forces généralement plus faibles que les précédentes. On admet qu'elles correspondent principalement aux attractions s'exerçant entre électrons dans les orbitales occupées dans de deux atomes qui coordonnent leurs mouvements en s'évitant les uns les autres autant que possible^[29]. Poveda et coll. ont étudié les interactions

[14] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89(26), 7017-7036.

[27] H. J. Schneider, F. Hacket, V. Rudiger, H. Ikeda, *Chem. Rev.* **1998**, 98(5), 1755-1786.

[28] M. Inouye, J. Chiba, H. Nakazumi, *J. Org. Chem.* **1999**, 64(22), 8170-8176.

[29] M. Garric, *Chimie Générale, Dunod Université, Bordas Paris* **1976**, p 90.

entre des oligosaccharides et une protéine en solution^[30]. Ces auteurs ont montré par spectroscopie RMN proton que les interactions les plus importantes, entre le résidu acide aminé de la protéine et un monosaccharide, sont dues aux forces de van der Waals et aux liaisons hydrogène :

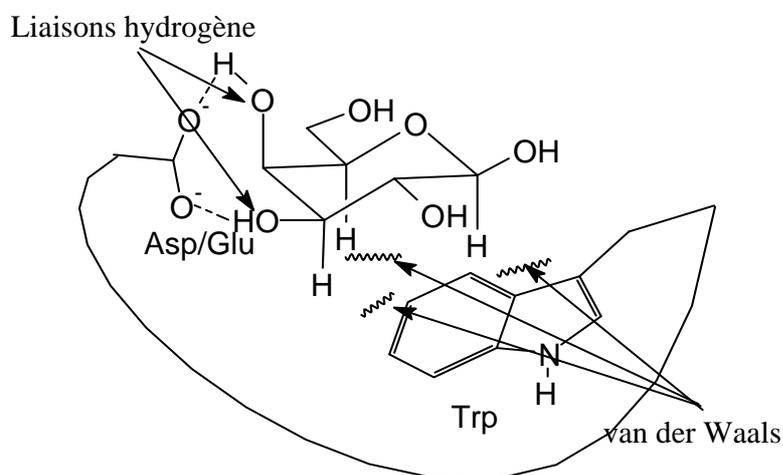


Figure 5 : Exemple d'interactions de van der Waals et de liaisons hydrogène entre un résidu acide aminé d'une protéine et un monosaccharide^[30]

c) Les interactions dipôle-dipôle : ces interactions électrostatiques sont très fréquentes comme dans les complexes éther-couronne/cation guadininium^{[31],[32]}

d) Les interactions hydrophobes :

Par exemple, en solution aqueuse, la cavité des CDs, légèrement apolaire, est inondée par les molécules d'eau, ce qui est énergétiquement défavorisé. C'est pour cette raison que l'invité, qui est moins polaire que l'eau, va déplacer les molécules d'eau, pour se 'réfugier' à l'intérieur de la cavité (voir schéma ci-après). Cette inclusion est bien sûr thermodynamiquement favorisée car elle permet de diminuer l'énergie totale du système.

[30] A. Poveda, J. Jiménez-Barbero, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27(2), 133-143.

[31] G. Wenz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33(8), 803-822.

[32] E. P. Kyba, R. C. Helgeson, K. Madan, G. W. Gokel, T. L. Tarnowski, S. S. Moore, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99(8), 2564-2571.

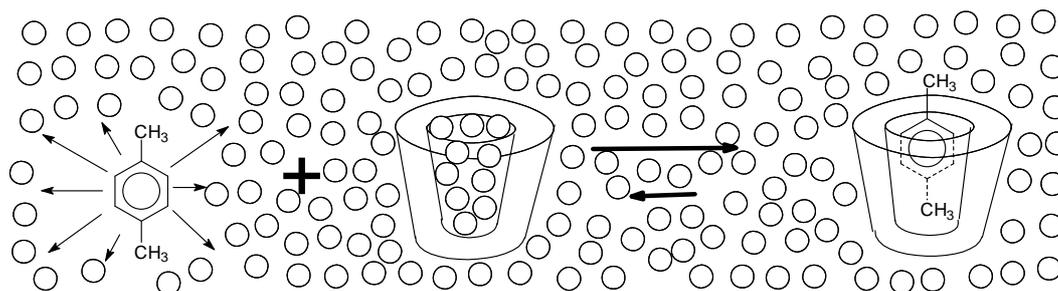


Schéma 3 : Schéma représentatif de la formation du complexe : β -CD / *p*-xylène (les sphères représentent les molécules d'eau)

II.4/-Méthodes de détection d'un complexe

Lors d'une complexation, la réactivité chimique et les propriétés physico-chimiques de la molécule complexante, ou hôte, ainsi que celle de l'invité sont modifiées par rapport à celles des molécules libres.

Il y a plusieurs techniques pour mettre en évidence ces changements, les plus courantes étant :

a) Variation de solubilité : il arrive très souvent que le complexe soit moins soluble que les molécules partenaires libres. Quoique cette méthode de détection reste purement qualitative par rapport à d'autres méthodes (RMN, structure X, fluorescence, ...), elle peut donner une indication rapide surtout si l'hôte et l'invité sont parfaitement solubles individuellement dans le solvant utilisé. Ainsi la mise en présence du tétrathiofulvalène (TTF), donneur d'électrons, et du tétracyano-*p*-quinodiméthane (TCNQ), accepteur d'électrons, donne rapidement un précipité dans l'acétonitrile qui correspond au complexe équimoléculaire TTF/TCNQ^[33] :

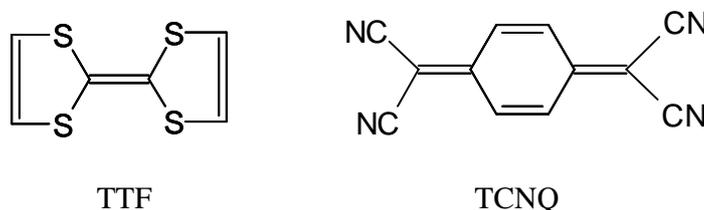


Figure 6 : Tétrathiofulvalène (TTF) et tétracyano-*p*-quinodiméthane (TCNQ)

[33] J. Ferraris, D. O. Cowan, V. Walatka, J. H. Perlstein, *Ibid.* **1973**, 95(3), 948-949.

b) Absorption UV-Visible : la plupart des molécules aromatiques montrent des changements dans leurs spectres d'absorption Ultra Violet-Visible lorsqu'elles sont complexées à l'intérieur de la cavité d'une CD^[34]. Ce changement est généralement dû à la perturbation du niveau d'énergie électronique de l'invité, causé par des interactions directes avec l'hôte.

c) Fluorescence : la reconnaissance moléculaire en milieu aqueux peut être réalisée par les CDs chimiquement modifiées avec des fluorophores (tel le pyrène). Ces CDs deviennent alors spectroscopiquement actives et peuvent servir de sondes car leur complexation avec une molécule « invité » se traduira par un signal mesurable. En effet, lorsqu'une molécule « invité » sera complexée dans la cavité, le fluorophore qui se trouvait dans la cavité hydrophobe sera repoussé en dehors et se trouvera alors dans un environnement aqueux ce qui se traduira par des modifications de son spectre de fluorescence (intensité, déplacement des longueurs d'ondes d'émission)^[35].

d) Résonance Magnétique Nucléaire : dans un complexe d'inclusion, on note souvent des variations de déplacement chimique à la fois pour l'invité et pour l'hôte. Cela provient du changement du micro-environnement (perturbation du champ magnétique) dû au rapprochement des deux partenaires^[36]. En outre, on peut préciser le site de complexation en utilisant d'autres techniques de la RMN comme la mesure de l'effet Overhauser Nucléaire (NOE)^[37].

e) Cristallographie par diffractions des rayons X : Dorothy Crowfoot (Prix Nobel de chimie 1964) a déterminé en 1948 par diffraction des Rayon X la structure d'importantes substances biologiques dont la pénicilline et la vitamine B₁₂^[38] qui est une supermolécule contenant du cobalt et du phosphore.

[34] F. Cramer, W. Saenger, H. C. Spatz, *Ibid.* **1967**, 89(1), 14-20.

[35] R. Q. Xie, Y. C. Liu, X. G. Lei, *Res. Chem. Intermed.* **1991**, 16(1), 71-95.

[36] R. J. Clarke, J. H. Coates, S. F. Lincoln, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1988**, 46, 205-249.

[37] Y. Yamamoto, M. Onda, M. Kitagawa, Y. Inoue, R. Chujo, *Carbohydr. Res.* **1987**, 167, C11-C16.

[38] D. Crowfoot, *Annu. Rev. Biochem.* **1948**, 17, 115-146.

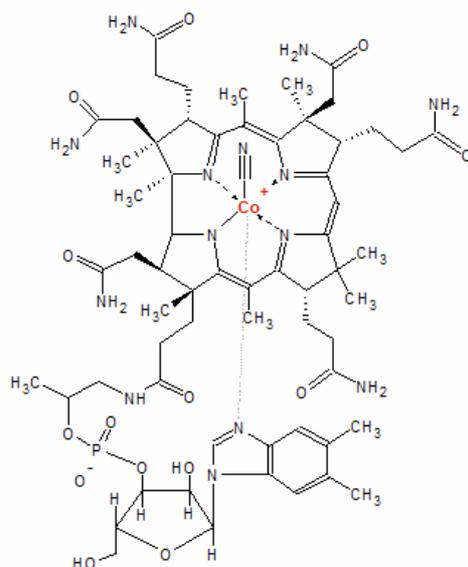


Figure 7 : Structure de la vitamine B₁₂, supermolécule naturelle

De très nombreuses études cristallographiques ont été entreprises pour déterminer la structure des CDs et pour mettre en évidence la formation des complexes entre les CDs et leurs invités^[39].

L'étude effectuée par Hybel et coll. par diffraction des rayons X de la supermolécule (α -CD-KOAc) a permis de mettre en évidence la formation du complexe et de préciser que l'anion acétate est à l'intérieur de la cavité^[40].

III/-Les macrocycles naturels

La découverte de substances naturelles possédant une structure macrocyclique et douées de propriétés complexantes a pu fournir un exemple aux chimistes organiciens. En effet, de nombreuses recherches importantes ont été réalisées dans le but de dévoiler les secrets de la chimie du vivant afin de pouvoir ensuite la mimer et d'en élargir les applications.

La structure macrocyclique est largement répandue dans la nature et l'on peut en conclure que cet enchaînement cyclique présente certaines caractéristiques intéressantes pour les fonctions à remplir. La chimie de la reconnaissance moléculaire a pris en compte cette

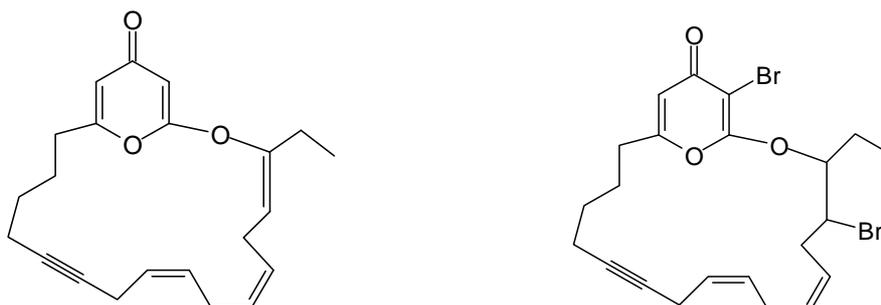
[39] K. S. S. P. Rao, S. M. Hubig, J. N. Moorthy, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1999**, 64(22), 8098-8104.

[40] A. Hybl, R. E. Rundle, D. E. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87(13), 2779-2788.

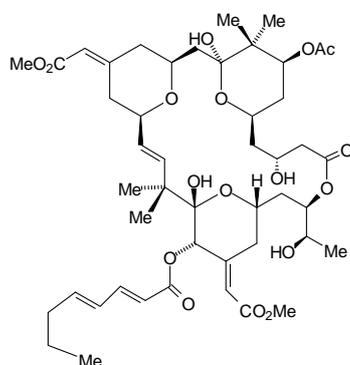
remarque fondamentale et la pré-organisation de l'hôte est un concept de base de la chimie supramoléculaire^[32].

III.1/-Exemples de quelques macrocycles marins

Certaines molécules naturelles sont des macrocycles dont les plus connus, mais certainement pas les seuls, sont issus du milieu marin qui a déjà révélé un grand nombre de composés, certains présentant d'intéressantes propriétés antinéoplastiques^[10] :



Macrocycles d'algues rouges Phacelocarpus labillardieri



Bryostatine 1

Figure 8 : Exemples de macrocycles naturels

[32] E. P. Kyba, R. C. Helgeson, K. Madan, G. W. Gokel, T. L. Tarnowski, S. S. Moore, D. J. Cram, *Ibid.* **1977**, 99(8), 2564-2571.

[10] B. Dietrich, P. Viout, J.-M. Lehn, *Aspect de la chimie des composés macrocycliques*, InterEditions / Editions du CNRS, **1991**.

III.2/-Les cyclodextrines

Une autre classe de macrocycles très importante et parmi les plus étudiées est celle des CDs. Les CDs sont des candidats potentiels pour la vectorisation des principes actifs de ce fait qu'elles n'altèrent en rien les propriétés physiques, chimiques et biologiques des invités dans les complexes d'inclusion formés^[41].

a) Historique

En 1891, Villiers^[42] isolait pour la première fois un groupe d'oligosaccharides, qui proviennent de la dégradation de l'amidon par la bactérie *Bacillus marecans*, les produits principaux de cette fermentation étant constitués par des dextrines qu'il nomma « cellulosines » à cause de leur ressemblance à la cellulose en ce qui concerne leur résistance à l'hydrolyse acide et parce qu'elles n'avaient pas de propriétés réductrices.

Douze ans plus tard, Schardinger^[43] mettait en évidence la structure cyclique de ces oligosaccharides. C'est pour cette raison qu'ils sont d'abord connus dans la littérature sous le nom de dextrines de Schardinger^[44]. Quelquefois, on trouve aussi des appellations telles que cyclo-amylose^[45] ou encore cyclomalto-oligosaccharides^[46]. Pringsheim et son équipe purent mettre en évidence, en 1932, la capacité de ces molécules à former des complexes avec des molécules organiques^[47]. En 1936, Freudenberg^[48] montrait que les CDs sont constituées d'unités α -D-glucopyranosides. Les unités glucose sous forme chaise sont liées par une liaison osidique α -(1,4), le tout répondant à la formule générale ci-dessous :

[41] K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.* **1998**, 98(5), 2045-2076.

[42] A. Villiers, *Compt. Rend.* **1891**, 112, 536.

[43] F. Schardinger, *Z. Unters. Nahr. Genussm.* **1903**, 6, 865-880.

[44] F. Schardinger, *Wien. Klin. Wochenschr.* **1904**, 17, 207-209.

[45] W. Saenger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha, *Chem. Rev.* **1998**, 98(5), 1787-1802.

[46] A. Mele, R. Mendichi, A. Selva, *Carbohydr. Res.* **1998**, 310(4), 261-267.

[47] H. Pringsheim, in *Chemistry of the Saccharides*, Ed. McGraw-Hill, Neww-York, **1932**, p. 280.

[48] K. Freudenberg, G. Blomquist, L. Ewald, K. Soff, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1936**, 69, 1258.

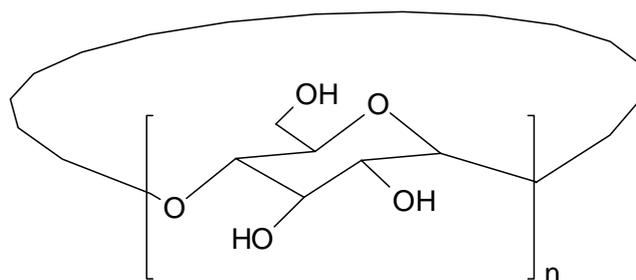


Figure 9 : Structure cycliques des principales CDs (n = 6, 7, 8 et plus)

Freudenberg^[49] déposa en 1953 un brevet concernant l'application des CDs pour la mise en forme d'un composé à intérêt biologique. C'est à partir de ce moment que l'étude des CDs va susciter un intérêt de plus en plus croissant. La complexité de ces composés et de leurs dérivés a poussé l'ensemble des chercheurs à les réunir sous un nom générique qui sera dorénavant les CDs à partir des années 60.

b) Description des CDs

On sépare généralement les CDs à l'état de complexes en les précipitant avec certains solvants et on les purifie par recristallisation. Les formes les plus abondantes sont dénommées α , β , γ -CDs, la lettre grecque précédant l'abréviation CD indique le nombre d'unités glucose (α pour 6, β pour 7, γ pour 8) entrant dans la composition de ces cyclo-oligosaccharides. La structure présentée sur la figure ci-après est celle de la β -CD, actuellement la plus utilisée.

[49] K. Freudenberg, F. Cramer, H. Plieninger, *German Patent 895769* **1953**.

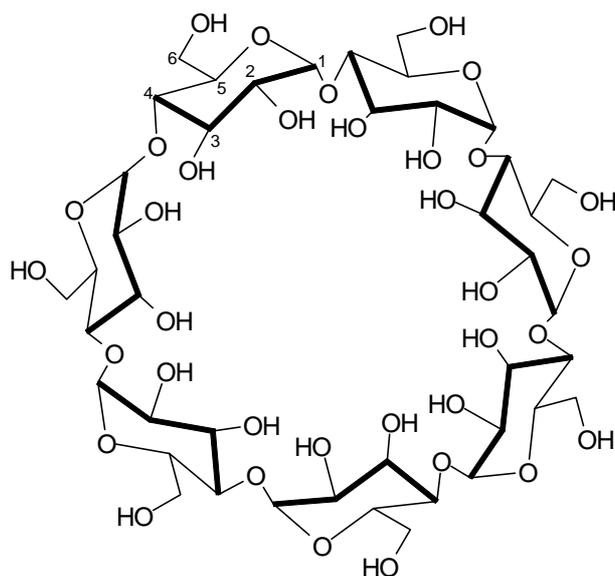


Figure 10: La β -CD

La structure des CDs de petite taille (α , β , γ) peut se décomposer en un anneau portant les fonctions alcools primaires et en un deuxième portant les fonctions alcools secondaires. Ces deux anneaux génèrent un tronc de cône avec les fonctions alcools primaires sur sa face la plus étroite et les fonctions alcools secondaires réparties sur sa face la plus large^[50]. Une des caractéristiques la plus importante des CDs est donc la distribution des sites hydrophiles et hydrophobes. En effet, les groupements hydroxyles hydrophiles occupent les deux côtés du cône ce qui rend les CDs plus ou moins solubles dans l'eau. L'intérieur de la cavité est par contre tapissé par des hydrogènes liés aux carbones 3 et 5 et les atomes d'oxygènes glycosidiques ce qui rend la cavité plutôt hydrophobe (voir schéma ci-dessous) :

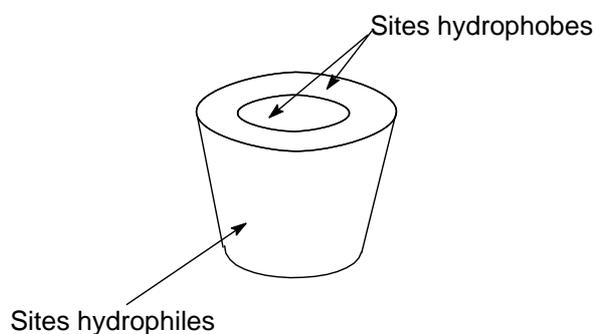


Figure 11 : Assimilation d'une CD à un tronc de cône

[50] A. P. Croft, R. A. Bartsch, *Tetrahedron* **1983**, 39(9), 1417-1474.

Parallèlement à la mise au jour de nombreux macrocycles naturels, une chimie synthétique des macrocycles s'est progressivement développée.

IV/-Macrocycles synthétiques

La chimie supramoléculaire a été initiée grâce à la redécouverte par Pedersen^[14] des premiers polyéthers cycliques isolés dès 1937^[51] en Allemagne. Depuis cette découverte, de très nombreux macrocycles ont été synthétisés et des milliers de publications et revues ont paru et de nombreux ouvrages leur ont été consacrés.

1) Nomenclature

Vu la rapide croissance du nombre de composés macrocycliques, le problème posé aux chimistes a été de donner un nom à chaque famille de composés. La complexité des composés rend la nomenclature officielle (IUPAC) inutilisable en pratique. Le biais utilisé par des chercheurs a été la création de noms génériques pour chaque nouvelle classe de macrocycles. Ainsi ont été introduits progressivement : éther-couronne, cryptant, sphérant, cavitant, carcérant, calixarène, caténane, etc. ...

2) Classification

Historiquement, une première distinction^[52] a été faite entre :

- * Les podands qui sont des composés acycliques,
 - * Les coronands qui sont des macrocycles mono-, bi- ou tri-cycliques contenant n'importe quel atome donneur d'électrons (O, N, S, ...),
 - * Les cryptants qui sont des macrocycles avec une géométrie sphérique (tridimensionnelle).
- Cram^[52] a publié un classement des hôtes selon un ordre décroissant de la stabilité de leur complexes : sphérants > cryptants > éthers-couronnes > podants > solvants vis-à-vis des alcalins.

3/-Principales familles de macrocycles ou de macro-polycycles et leurs propriétés

Dans ce paragraphe, nous allons présenter quelques unes des principales familles de macrocycles synthétiques. Cette liste ne peut être exhaustive car les macrocycles sont très nombreux, très diversifiés et en perpétuelle augmentation.

[51] K. Ziegler, A. Luttringhaus, K. Wohlgemuth, *Ann. Chem* **1937**, 528, 162-180.

[52] D. J. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27(8), 1009-1020.

a) Les éthers-couronnes

Ces polyéthers macrocycliques (ou oligo-éthylèneglycols cycliques) ont été isolés pour la première fois en 1937 par Luttringhaus, Ziegler et Wohlgemuth^[51]. L'intérêt pour ce type de structure n'a été relancé qu'en 1967 lorsque Pedersen mit en évidence les propriétés complexantes de certains polyéthers cycliques et leur aptitude à fixer sélectivement les cations alcalins ou autres^[14].

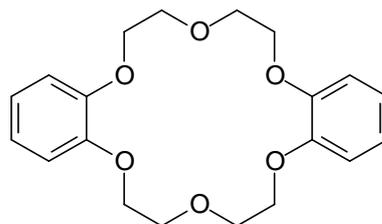


Figure 12 : Dibenzo-18-couronne-6, première couronne décrite par Pedersen^[14]

Cette complexation est globalement régie par la chimie de coordination et la sélection du cation est assurée par une cavité de taille adéquate, sa liaison avec le macrocycle étant réalisée grâce aux atomes d'oxygène qui tapissent la cavité. Cette découverte (fortuite) a été suivie de grands travaux qui ont fait l'objet de dizaines de milliers d'articles et de très nombreuses revues^{[53], [54]}.

La reconnaissance chirale, par un ligand macrocyclique implique la présence d'une cavité convenable pour assurer une certaine complexation, ainsi que des barrières de chiralité pour qu'il puisse y avoir discrimination chirale^[55]. Wudl et Gaeta^[56] ont synthétisé les premières couronnes chirales, mais Cram et coll. ont été les premiers, en 1973, à synthétiser un récepteur moléculaire du type couronne chirale, opérant une reconnaissance énantiomérique

[51] K. Ziegler, A. Luttringhaus, K. Wohlgemuth, *Ann. Chem* **1937**, 528, 162-180.

[14] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89(26), 7017-7036.

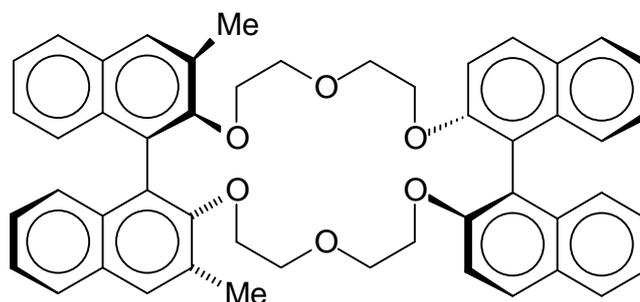
[53] D. J. Cram, J. M. Cram, *Science (Washington, DC, U. S.)* **1974**, 183(4127), 803-809.

[54] E. Bacon, L. Jung, J. M. Lehn, *J. Chem. Res., Synop.* **1980**(4), 136-137.

[55] E. B. Kyba, K. Koga, L. R. Sousa, M. G. Siegel, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95(8), 2692-2693.

[56] F. Wudl, F. Gaeta, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**(2), 107.

avérée^[57]. Depuis les travaux de ces pionniers, la chimie supramoléculaire n'a cessé de se développer et de nombreux complexants chiraux ont été synthétisés et caractérisés^[58] :



$$[\alpha]_D = +152^\circ, (c = 1, \text{CHCl}_3)$$

Figure 13 : Exemple de couronne à 2 centres asymétriques développée par Cram et coll^[58].

Des hétéroatomes, autres que l'oxygène ont été incorporés dans les macrocycles. Ainsi, on a synthétisé des polyaza-macrocycles qui constituent une vaste famille de complexants pour un grand nombre de cations de transitions^[59]. D'autres macrocycles contenant d'autres hétéroatomes tel le soufre ou le phosphore ont également été synthétisés^[60].

b) Les cryptants

Dans ce paragraphe, nous allons aborder une autre classe de macrocycles, différente des couronnes, dont l'architecture est tridimensionnelle. Il s'agit de macrocycles baptisés «cryptants»^[61]. Ces derniers sont des hôtes formant des complexes d'inclusion (les cryptates), dans lesquels l'invité est situé à l'intérieur de la cavité.

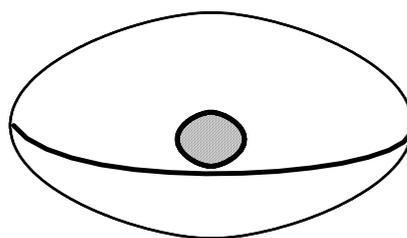


Figure 14 : Structure tridimensionnelle d'un cryptate

[57] L. Kaplan, L. R. Sousa, D. H. Hoffman, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96(22), 7100-7101.

[58] R. C. Helgeson, J. M. Timko, P. Moreau, S. C. Peacock, J. M. Mayer, D. J. Cram, *Ibid.*(21), 6762-6763.

[59] L. Rossa, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1983**, 113(1), 1-86.

[60] S. R. Cooper, Editor, *Crown Compounds: Toward Future Applications*, VCH Publishers, Inc., New York, **1992**.

[61] J.-M. Lehn, *Science (Washington, DC, U. S.)* **1985**, 227(4689), 849-856.

La comparaison entre macrocycles et macrobicycles met en évidence des changements dans les propriétés de ces deux types d'hôtes qui se manifestent par des modifications de propriétés conformationnelles, physiques et complexantes et même chimiques différentes.

Les atomes en tête de pont doivent être au minimum trivalents et le choix de ces atomes est donc limité aux atomes de carbone et à ceux d'azote. Les premiers sont rigides, difficiles à déformer et les seconds participent à la complexation et augmentent la stabilité des complexes par rapport à leurs analogues ayant des atomes de carbone en tête de pont.

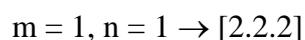
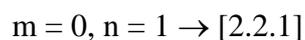
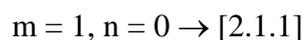
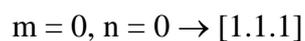
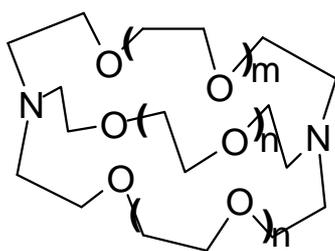


Figure 15 : Cryptants de Lehn^[62]

Les cryptants sont de très bons complexants des métaux alcalins et la complexation est assez sélective selon la taille du macrobicyclic, par exemple, le cryptant [2.1.1] est connu pour complexer l'ion lithium et le [2.2.1] l'ion sodium. Par contre, le cryptant [2.2.2] joue un rôle important dans l'extraction et la purification des métaux, qui est un des problèmes rencontrés dans le domaine de l'environnement comme par exemple l'extraction du ¹³⁷Cs dans les déchets nucléaires^[62]. Les cryptants sont des macrocycles qui possèdent aussi une variété de conformations. Dans le cas de couronnes et de cryptants, le phénomène de complexation est obligatoirement accompagné par une grande réorganisation et une désolvatation de l'invité^[44] contrairement aux sphérants déjà préorganisés qui changent peu leur conformation lors de l'entrée de l'invité.

[62] J.-M. Lehn, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*(2), 49-57.

[44] F. Schardinger, *Wien. Klin. Wochenschr.* **1904**, *17*, 207-209.

Le tétra-imide ci-dessous est un cas très particulier de « cryptant » qui incorpore deux groupes tétracycliques plans reliés par deux chaînes octaméthyléniques. À cause de l'effet stérique des carbonyles, les $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ terminaux sont dans un plan perpendiculaire au plan des sous-unités diimide-tétracycliques. Ce macrocycle forme un complexe d'inclusion stable avec des molécules aromatiques tel que le nitrobenzène : cet invité est à l'intérieur de la cavité, inséré parallèlement entre les deux noyaux aromatiques du naphthalène avec lequel il forme des interactions $\pi\text{-}\pi$. Ce complexe a été confirmé par une analyse radiocristallographique^[63].

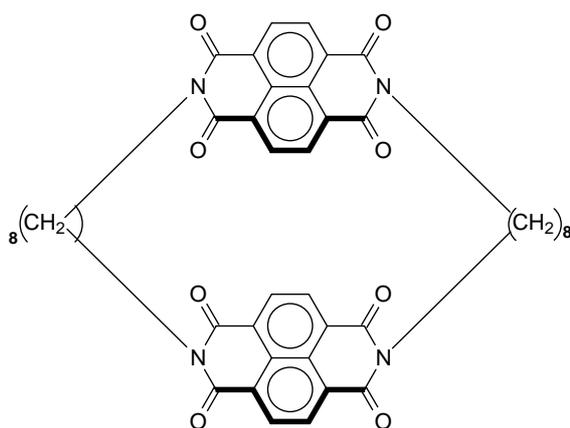


Figure 16 : Exemple de « cryptant » avec des atomes d'azote en tête de pont

D'autres cryptants macrobicycliques et leur cryptates ont été obtenus en remplaçant l'oxygène par le soufre ou l'azote. Les cryptants manifestent dans ces cas une préférence pour les métaux de transition ainsi qu'une grande sélectivité pour complexer les métaux lourds tel le cadmium, le plomb ou le mercure^[64].

c) Les cavitants

Le nom de cavitant a été donné par Cram^[65] à des composés organiques synthétiques qui contiennent des cavités imposées, assez larges pour emprisonner des petites molécules ou des ions. Dans ces composés, la cavité préexiste à la complexation d'un substrat, ce qui n'est pas le cas dans d'autres macrocycles dont la cavité ne se forme vraiment que lors de la complexation du substrat par le biais d'une réorganisation conformationnelle :

[63] J. Jazwinski, A. J. Blacker, J. M. Lehn, M. Cesario, J. Guilhem, C. Pascard, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28(48), 6057-6060.

[64] J. P. Gisselbrecht, M. Gross, *Adv. Chem. Ser.* **1982**, 201, 109-137.

[65] J. R. Moran, S. Karbach, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104(21), 5826-5828.

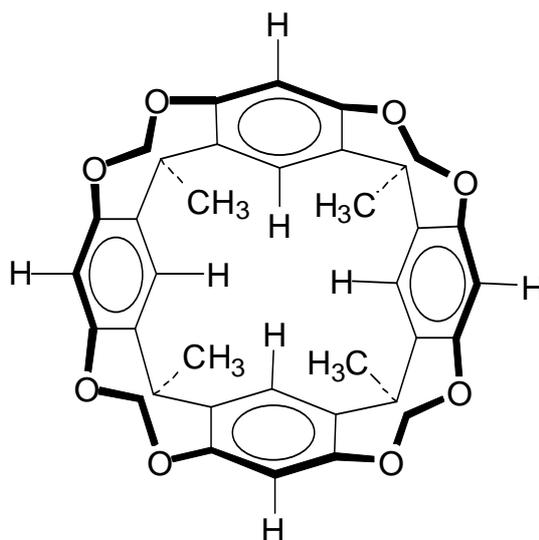


Figure 17 : Exemple de cavitant

Le cavitant ci-dessus co-cristallise avec SO_2 , CH_3CN et CH_2Cl_2 , ces molécules servant à combler le vide dans la maille cristalline.

d) Les sphérants

Ce sont des macrocycles polyaromatiques rigides possédant une cavité sphérique imposée qui contient les six oxygènes dans une conformation octaédrique^[66]. Ils constituent une sous-famille des cavitants. Les sphérants sont des ligands macrocycliques qui possèdent la particularité de présenter la même organisation conformationnelle que celle de leurs complexes^[67] (car ces molécules s'organisent durant leur synthèse plutôt que durant la complexation).

Le sphérant^[68] ci-après est le meilleur complexant connu pour les ions Li^+ et Na^+ .

[66] A. Jasat, J. C. Sherman, *Chem. Rev.* **1999**, 99(4), 931-968.

[67] D. J. Cram, I. B. Dicker, M. Lauer, C. B. Knobler, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106(23), 7150-7167.

[68] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, S. B. Brown, C. B. Knobler, E. Maverick, K. N. Trueblood, *Ibid.* **1985**, 107(12), 3645-3657.

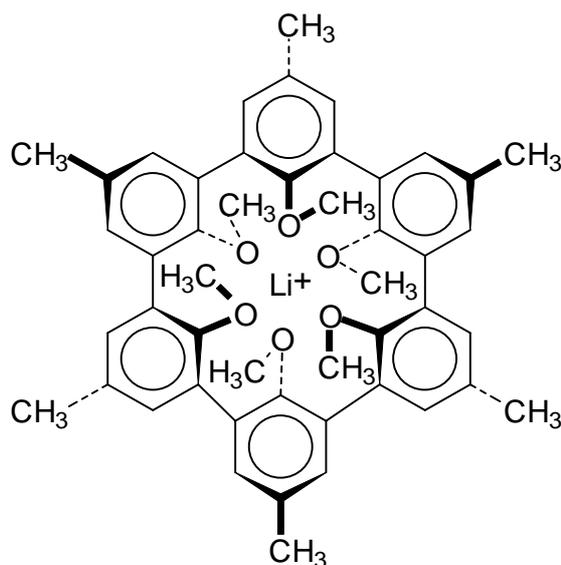


Figure 18 : Complexe sphérant avec Li^+

Le sphérant représenté ci-dessus est l'un des plus simples, trois méthyles des groupements méthoxy pointent vers le bas et les trois autres vers le haut par rapport au plan moyen du macrocycle assurant ainsi un isolement optimum de la cavité.

La chimie des sphérants a été diversifiée : on trouve ainsi dans la littérature des macrocycles dérivés des sphérants dits héli-sphérants par l'introduction d'une partie non aromatique tel un polyéther^[69] :

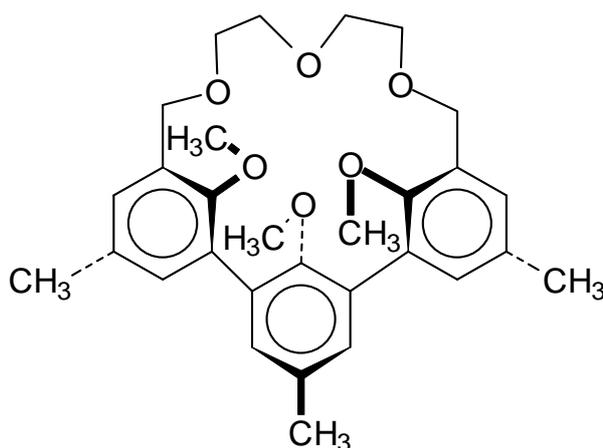


Figure 19 : Exemple d'héli-sphérant^[69]

[69] G. M. Lein, D. J. Cram, *Ibid.*(2), 448-455.

e) *Les carcérants*

L'absence de composés organiques qui possèdent une surface fermée, avec une cavité imposée et assez large pour incarcérer des invités de la taille des solvants, a poussé Cram^[53] et coll., après examen de modèles moléculaires, à choisir le macrocycle ci-dessous comme cible pour la synthèse de la première cellule ou prison moléculaire qu'ils ont baptisée carcérant :

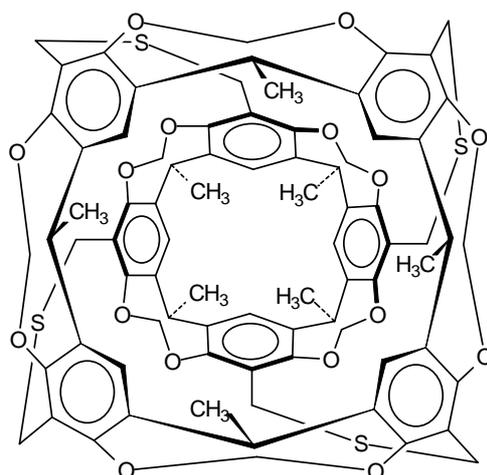


Figure 20 : Premier carcérant synthétisé^[53]

La première question qu'ils se sont posée a été de savoir quel invité pourrait être piégé à l'intérieur du cycle ? La première réponse a été que ce carcérant forme des complexes d'inclusion, appelés carcéplexes, avec des substrats de taille intermédiaire durant la fermeture du cycle. Ainsi, ils y ont trouvé le THF + H₂O, de la DMF, ... c'est-à-dire certains des réactifs ou solvants qui ont servi pour la synthèse de ce macrocyle. La propriété remarquable de ce carcéplexe est que l'invité ne peut s'échapper de la cavité moléculaire sans casser de liaisons covalentes dans ce cas^[70] !

Après ces travaux, d'autres carcérants et carcéplexes ont été synthétisés par l'enchaînement de deux resorcin[4]cavitants avec quatre espaceurs, avec en même temps l'inclusion de molécules de solvants^[71]. Dans les travaux de Warmuth^[72], les quatre bras sont

[53] D. J. Cram, J. M. Cram, *Science (Washington, DC, U. S.)* **1974**, 183(4127), 803-809.

[70] B. H. Huisman, D. M. Rudkevich, A. Farrán, W. Verboom, F. C. J. M. Van Veggel, D. N. Reinhoudt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**(2), 269-274.

[71] D. J. Cram, S. Karbach, Y. H. Kim, L. Baczynskyj, K. Marti, R. M. Sampson, G. W. Kallemeyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110(8), 2554-2560.

des alcanes et plus particulièrement le méthane ou le butane. La rigidité de ces bras espaceurs a été étudiée par Cram et coll. avec l'introduction d'aromatiques^[18] ou bien d'acétylènes^[73]. Dans la littérature, nous avons trouvé d'autres espaceurs comme un thioalcanes^[74], un espaceur plus encombrant comme l'anthracène ou un dérivé de naphthalène^[75], ou encore un plus souple comme un éthylèneglycol^[76].

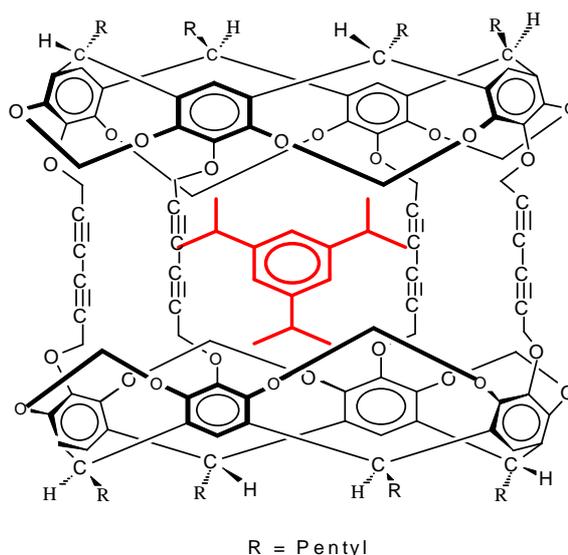


Figure 21 : Exemple de carcéplexe^[73]

C'est en 1997 que Cram et Yoon ont rapporté la synthèse du premier hémicarceplexe hydrosoluble dont ils ont étudié la complexation de quatorze invités différents^[77]. L'analyse par RMN ¹H des complexes d'inclusion obtenus a montré que tous les complexes en dehors de l'invité naphthalène (pour des problèmes de solubilité) étaient de stœchiométrie 1:1 et que la liaison hydrogène est responsable de cette complexation.

[72] W. Ralf, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2001(3), 423-437.

[18] D. J. Cram, M. T. Blanda, K. Paek, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114(20), 7765-7773.

[73] D. J. Cram, R. Jaeger, K. Deshayes, *Ibid.* **1993**, 115(22), 10111-10116.

[74] J. R. Fraser, B. Borecka, J. Trotter, J. C. Sherman, *J. Org. Chem.* **1995**, 60(5), 1207-1213.

[75] R. Warmuth, J. Yoon, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34(2), 95-105.

[76] Y.-S. Byun, O. Vadhat, M. T. Blanda, C. B. Knobler, D. J. Cram, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**(17), 1825-1827.

[73] D. J. Cram, R. Jaeger, K. Deshayes, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115(22), 10111-10116.

[77] J. Yoon, D. J. Cram, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **1997**(5), 497-498.

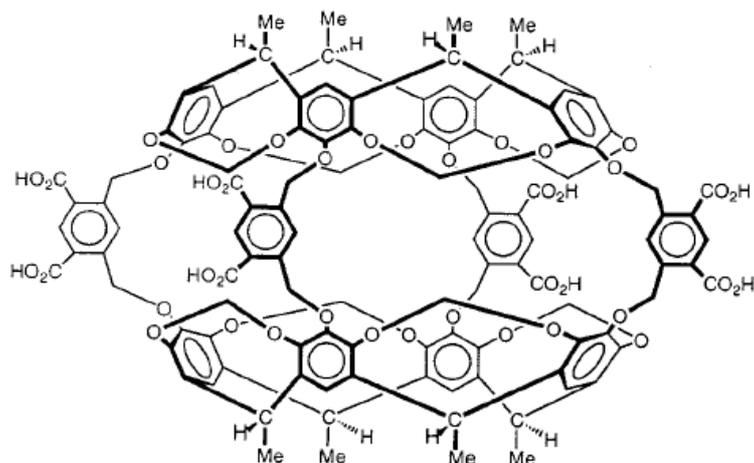


Figure 22 : Premier hémicarceplexe hydrosoluble^[77]

f) Les calixarènes

Les calix[4]arènes sont des entités macrocycliques constituées de quatre unités phénoliques reliées entre elles par des ponts méthyléniques. Ils possèdent de nombreux points d'ancrage potentiels et de ce fait constituent d'excellentes plateformes de pré-organisation pour la synthèse de coordinats sophistiqués^[78]. Par ailleurs, lorsqu'ils adoptent la conformation dite *cône*, les calix[4]arènes définissent un espace creux délimité par quatre parois aromatiques. Ils peuvent alors, en principe, fonctionner comme récepteurs.

L'origine des calixarènes remonte à plus d'un siècle quand, en 1872, A. von Baeyer, qui s'intéressait à la préparation de nouveaux pigments artificiels, fit réagir des cétones et des aldéhydes avec différents phénols^{[79], [80], [81]}. Dans le cas de la réaction entre le formaldéhyde et le phénol simple, il observa la formation d'une résine sombre. A l'époque, il était loin de comprendre la nature des produits formés. S'inspirant de cette réaction, Léo Baekeland produisit en 1907 la Bakélite, premier polymère synthétique commercial^[82]. En 1939, les chimistes autrichiens Alois Zinke et Erich Ziegler proposèrent une structure de type tétramère cyclique pour l'un des composés formés durant la condensation entre des phénols *para*

[78] C. Floriani, D. Jacoby, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *Angew. Chem.* **1989**, 101(10), 1430-1431.

[79] C. D. Gutsche, *Calixarenes Revisited, Monographs in Supramolecular Chemistry* (Ed.: J. F. Stoddart), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1998**.

[80] C. D. Gutsche, J. S. Rogers, D. Stewart, K. A. See, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62(3), 485-491.

[81] C. Wieser, C. B. Dieleman, D. Matt, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, 165, 93-161.

[82] L. H. Baekeland, *US Patent 942699* **1909**.

substitués et le formaldéhyde^[83] identifié par analyse élémentaire et spectroscopie infrarouge [84].

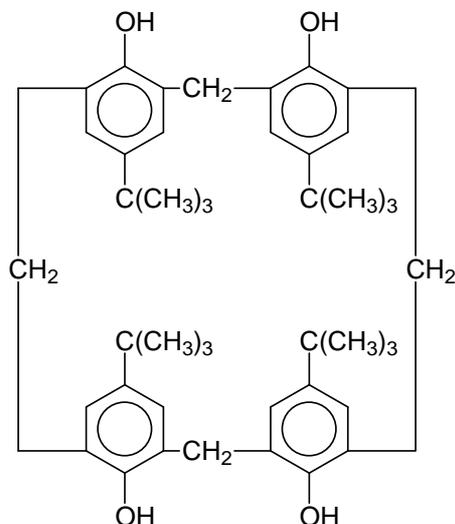


Figure 23 : Première structure du *p*-*tert*-butylcalix[4]arène proposée par Zinke et Ziegler^[84]

Bien que sa masse molaire n'ait pu être déterminée faute de disposer d'un composé suffisamment soluble, il semble que l'attribution d'une structure cyclique fait suite à la découverte, pendant les années 1930, des dérivés de porphines, elles-mêmes possédant une structure de tétramère cyclique. L'hypothèse de Zinke et Ziegler fut confirmée 40 ans plus tard par une étude cristallographique réalisée par Andretti^[85]. A la fin des années 70, l'américain Gutsche étudia de manière systématique l'influence des conditions expérimentales sur la taille des oligomères cycliques formés par condensation de phénols et du formaldéhyde. Les oligomères les plus courants comportent de 4 à 8 unités phénoliques, mais des oligomères de plus de 10 unités phénoliques ont déjà été caractérisés (le record étant 20)^[86]. Ces travaux fondamentaux nous permettent aujourd'hui de disposer de synthèses rationnelles permettant d'accéder, à l'échelle du laboratoire, à plusieurs centaines de grammes de ces oligomères

[83] A. Zinke, F. Hanus, E. Ziegler, F. Sperk, H. Troger, E. Weinhardt, *Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig)* **1939**, 152, 126-144.

[84] A. Zinke, E. Ziegler, E. Martinowitz, H. Pichelmayer, M. Tomio, H. Wittmann-Zinke, S. Zwanziger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1944**, 77B, 264-272.

[84] A. Zinke, E. Ziegler, E. Martinowitz, H. Pichelmayer, M. Tomio, H. Wittmann-Zinke, S. Zwanziger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1944**, 77B, 264-272.

[86] D. R. Stewart, C. D. Gutsche, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121(17), 4136-4146.

cycliques. Le mérite de Gutsche est d'avoir établi le rôle prépondérant que jouent la proportion et la nature de la base employée dans le processus de condensation. C'est elle qui détermine le type des produits formés. Pour décrire ces composés, Gutsche introduisit le terme de *p*-R-calix[n]arène. Le préfixe « Calix » est un mot grec signifiant « vase » et « arène » un terme d'origine latine correspondant à la présence de noyaux aromatiques au sein de la structure. Cette dénomination est désormais communément utilisée par l'ensemble de la communauté scientifique.

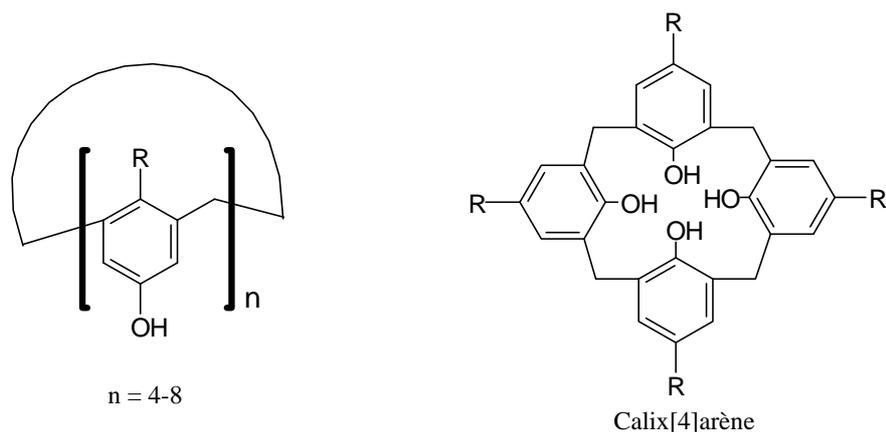


Figure 24 : Structure générale des calixarènes

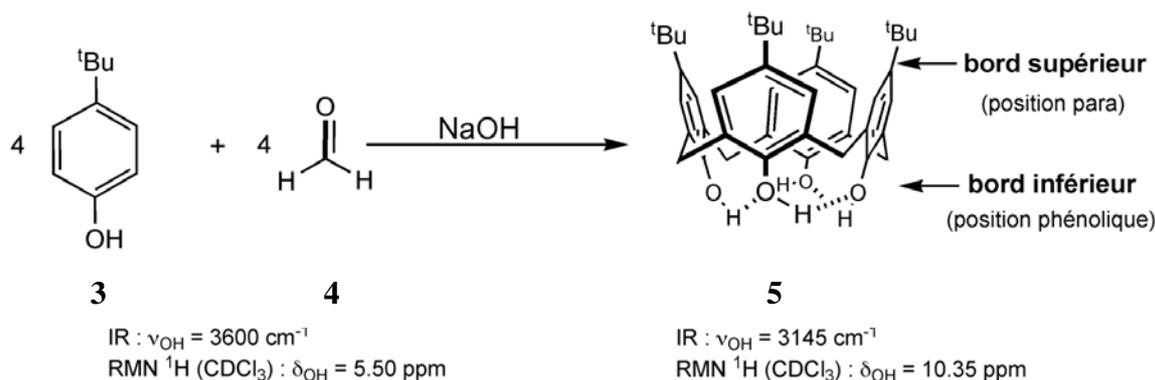
Le nombre entre crochets, intercalé entre "calix" et le suffixe "arène", indique le nombre d'unités phénoliques présentes dans le macrocycle. Celles-ci sont reliées entre elles par des ponts $-CH_2-$ liés aux C-ortho des noyaux phénoliques. L'addition d'un préfixe (R) permet d'identifier la nature du groupe en position *para* de l'hydroxyle phénolique.

Généralités sur les calix[4]arènes

Les calixarènes sont, selon la classification de Cram et Steinberg^[2], des $[1_n]$ métacyclophanes portant des groupements hydroxyles.

Le *p*-*tert*-butylcalix[4]arène **5** est obtenu par réaction du *p*-*tert*-butylphénol **3** avec le formaldéhyde en présence de NaOH. Le macrocycle **5** peut être fonctionnalisé au niveau de chacune de ses extrémités (bord inférieur/bord supérieur)

[2] D. J. Cram, H. Steinberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73(12), 5691-5704.

Schéma 4 : Le *p*-tert-butylcalix[4]arène.

A l'état solide, le *p*-tert-butylcalix[4]arène adopte une conformation dite *cône*^[85]. Cette structure s'explique par l'établissement d'un réseau de liaisons hydrogène intramoléculaires dues à la proximité spatiale des différents groupes hydroxyles. Ceci se traduit par un fort déplacement vers les champs faibles du signal de l'hydroxyle et par un abaissement de la bande de vibration O-H en IR, par comparaison avec les valeurs spectroscopiques obtenues pour **3** (Schéma 4). Le squelette des calixarènes possède une grande flexibilité due à la libre rotation des unités phénoliques autour des ponts méthyléniques (ArCH_2Ar). Ainsi, les calix[4]arènes peuvent exister dans quatre conformations extrêmes, dites *cône*, *cône partiel*, *1,2-alternée*, *1,3-alternée*^[79] (Schéma 5). L'introduction de groupes fonctionnels au niveau des atomes d'oxygène phénolique (bord inférieur) conduit à de nouveaux calixarènes dont la conformation dépendra des conditions expérimentales choisies. Lorsque les substituants du bord inférieur de la matrice sont relativement petits (par exemple $\text{R}' = \text{Me}$), on observe généralement, en solution, une interconversion entre divers conformères. Pour disposer d'un produit présentant une stabilité conformationnelle, il faut des substituants suffisamment longs ou volumineux de manière à empêcher le basculement *trans-annulaire* des entités phénoliques à travers le macrocycle.

[85] G. D. Andreotti, R. Ungaro, A. Pochini, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**(22), 1005-1007.

[79] C. D. Gutsche, *Calixarenes Revisited, Monographs in Supramolecular Chemistry* (Ed.: J. F. Stoddart), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1998**.

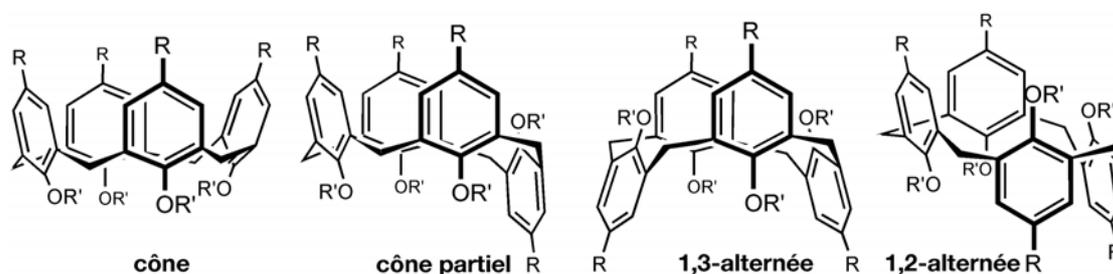


Schéma 5 : Les quatre conformations extrêmes du *p*-R-calix[4]arène.

En solution, la RMN du proton permet de faire la différence entre ces conformations soit par le signal des protons des ponts méthyléniques, soit par le déplacement chimique du signal des protons des groupements hydroxyle. Le signal des ponts méthyléniques varie d'une conformation à l'autre. Ainsi, pour un calix[4]arène, le signal des ponts méthyléniques est :

- un système AB pour la conformation cône,
- un système AB et un singulet pour la conformation cône partiel,
- un système AB et un singulet pour la conformation 1,2-alternée,
- un singulet pour la conformation 1,3-alternée.

Le déplacement chimique du signal des protons des groupements hydroxyle change en fonction du nombre de liaisons hydrogène au sein du calix[4]arène. Or ce nombre varie de quatre pour la conformation cône, à trois pour la conformation cône partiel et à deux pour les conformations 1,2- et 1,3-alternée.

A basse température ou à l'état solide, les calix[4]arènes avec des groupements hydroxyles libres adoptent la conformation cône. L'existence de liaisons hydrogène intramoléculaires entre les groupements hydroxyle fait de cette conformation la plus stable. La RMN du proton du *p-tert*-butylcalix[4]arène montre une conformation cône en solution à basse température. Cette conformation est mise en évidence par la présence d'une paire de doublets (système AB) avec une constante de couplage $\sim 12-14$ Hz pour les protons méthyléniques $ArCH_aH_bAr$ non-équivalents. A des températures élevées, ces doublets coalescent pour donner un singulet large. Ceci est expliqué par un échange rapide entre les conformations cône opposées mais identiques



Schéma 6 : Représentation des conformations cône du calix[4]arène.

L'identification des différentes conformations, en solution, est basée sur une règle empirique, énoncée par De Mendoza^[87], concernant le déplacement chimique des atomes de carbone des ponts méthyléniques (**Schéma 7**). Lorsqu'un groupe CH₂ pontre deux noyaux aromatiques orientés dans le même sens (*syn*), le déplacement de l'atome de carbone est situé entre 29 et 33 ppm. Pour deux unités phénoliques *anti*-orientées, le déplacement chimique du carbone est supérieur à 37 ppm.

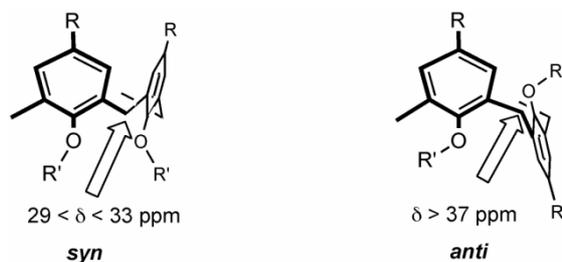


Schéma 7 : Déplacements chimiques en RMN ¹³C de l'atome de carbone du pont méthylénique^[87].

Le développement spectaculaire de la chimie des calixarènes provient de deux propriétés essentielles:

- ils constituent de formidables matrices de pré-organisation permettant par exemple, de faire converger jusqu'à quatre groupes fonctionnels greffés sur la matrice;
- dans la conformation *cône* ils forment des complexes d'inclusion avec une large gamme de molécules.

Les calixarènes présentent certaines analogies avec les CDs^[88] comme la forme torique des molécules et l'existence d'une cavité intramoléculaire. Mais des différences importantes

[87] C. Jaime, J. De Mendoza, P. Prados, P. M. Nieto, C. Sanchez, *J. Org. Chem.* **1991**, 56(10), 3372-3376.

existent entre les deux classes de composés : les CDs sont solubles dans l'eau et leurs cavités sont hydrophobes, alors que les calixarènes sont la plupart du temps insolubles dans l'eau, et l'existence de fonctions phénol rend leur cavité polaire.

Grace à leur structure cyclique, les calixarènes possèdent une cavité de dimension variable selon les groupements fonctionnels attachés sur le squelette moléculaire, ce qui permet la formation de complexes avec certaines molécules organiques de petites tailles. Ainsi, la littérature nous apprend que les amines aliphatiques interagissent fortement avec le calix[4]arène dans l'acétone et l'acétonitrile. Le complexe implique un transfert de protons du calixarène vers l'amine pour produire un anion calixarène et un cation ammonium. Par exemple, dans le cas de la *t*-butylamine, le complexe est de stœchiométrie 1:1 avec l'allylcalix[4]arène^[89]. Une autre équipe avait pu isoler un complexe 1:1 du *t*-butylcalix[4]arène avec le toluène^[85]. A part la complexation des molécules organiques, la littérature fournit un bon nombre d'exemples de complexation de cations métalliques^[90].

L'équilibre conformationnel du *t*-butyl calix[4]arène (éther méthylique) facilite la capture par exemple de la molécule NO par encapsulation dans la cavité cylindrique limitée par deux groupements aryles existant dans deux plans parallèles^[91].

g) Les caténanes

La synthèse d'un ligand macrocyclique en présence d'un cation métallique a été utilisée pour la formation de nombreux macrocycles^[92]. La présence du métal induit la mise en place des réactifs dans des positions telles que la macrocyclisation soit favorable, c'est l'effet « template » ou effet de matrice en français. Cette méthode présente des avantages et des inconvénients : un des avantages est l'obtention de meilleurs rendements grâce à la suppression partielle ou totale des réactions secondaires (polymérisation, formation de produits non cycliques). Un autre est la possibilité d'orienter la réaction vers une cyclisation sélective voire

[88] J. D. van Loon, L. C. Groenen, S. S. Wijmenga, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*(7), 2378-2384.

[89] C. D. Gutsche, M. Iqbal, I. Alam, *Ibid.* **1987**, *109*(14), 4314-4320.

[85] G. D. Andreetti, R. Ungaro, A. Pochini, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**(22), 1005-1007.

[90] A. Ikeda, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*(7), 3102-3110.

[91] R. Rathore, S. V. Lindeman, K. S. S. P. Rao, S. Duoli, J. K. Kochi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*(12), 2123-2127.

[92] C. O. Dietrich-Buchecker, A. Khemiss, J. P. Sauvage, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**(17), 1376-1378.

particulière. Cependant un des inconvénients est la difficulté de dissocier le complexe (macrocycle + ion qui peut-être très stable) une fois la cyclisation obtenue :

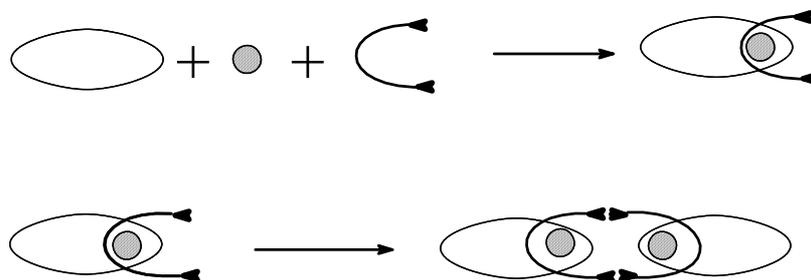
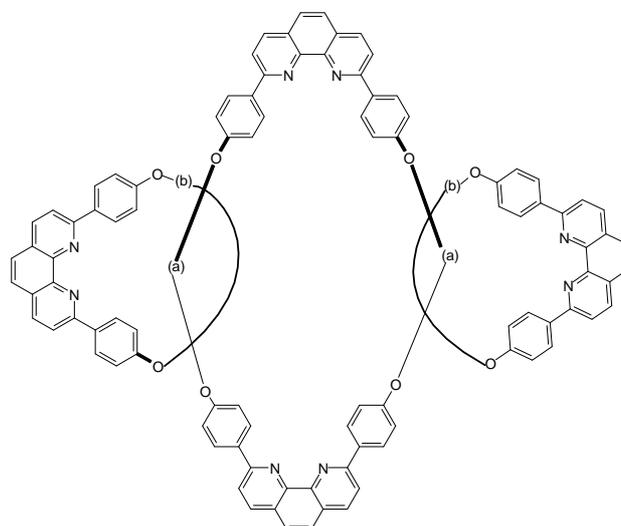


Schéma 8 : Schéma représentatif de la formation d'un caténane par « effet template »
(le petit cercle hachuré symbolise l'ion Cu^{2+})

L'effet de matrice d'un métal de transition a été mis à profit par Sauvage et coll.^[93] pour la synthèse de ces macrocycles d'un genre particulier. Ces auteurs avaient observé antérieurement la formation d'un complexe pseudo-tétraédrique très stable entre le cuivre et la diphenyl-1,10 phénanthroline. Cette propriété a permis de construire des métallo-caténants (ou caténates) alors que la démétallation conduit aux caténanes correspondants :



(a) : $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$

(b) : $-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_3-$

Figure 25 : Exemple de caténanes

[93] C. O. Dietrich-Buchecker, J. Guilhem, A. K. Khemiss, J. P. Kintzinger, C. Pascard, J. P. Sauvage, *Angew. Chem.* **1987**, 99(7), 711-714.

Bien que le caténate et le caténane diffèrent uniquement par la présence d'un atome de cuivre et que l'enchaînement des liaisons du squelette organique soit le même pour ces deux composés, leurs structures moléculaires, déterminées par diffraction de rayons X, sont totalement différentes. D'autres caténates ont été obtenus en remplaçant le cuivre par d'autres métaux^[94] tels que Ag^+ , Zn^{2+} , Co^{2+} ou Ni^{2+} .

Par une approche comparable à la précédente, Sanders et coll. ont synthétisé des caténanes par l'assistance d'un complexe de Sn(IV) avec un dérivé de porphyrine^[95] qui est considéré dans ce cas comme un groupement protecteur. En effet, la décomplexation s'obtient par l'introduction d'un excès d'alcool qui permet l'isolement du caténane correspondant.

h) Les cryptophanes

La condensation du vétratol et du formaldéhyde (ou de l'alcool diméthoxy-3,4 benzylique) en milieu acide donne deux produits dont le majoritaire est le "cyclotrivératrylène". L'étude RMN, sur une large échelle de température, montre que ce composé a une structure rigide et qu'il ne subit ni inversion ni rotation^[96].

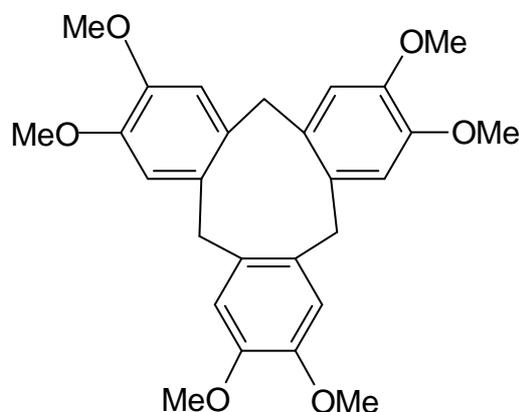


Figure 26 : Cyclotrivératrylène

Nous avons vu précédemment que les CDs utilisent les forces hydrophobes, qui traduisent la répulsion des hydrocarbures pour l'eau, pour complexer leur invité qui "fuit" en

[94] C. O. Dietrich-Buchecker, C. Hemmert, A. K. Khemiss, J. P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*(22), 8002-8008.

[95] Y. Tong, D. G. Hamilton, J. C. Meillon, J. K. M. Sanders, *Org. Lett.* **1999**, *1*(9), 1343-1346.

[96] A. Collet, J. Jacques, *Tetrahedron Lett.* **1978**(15), 1265-1268.

quelque sorte l'eau pour se réfugier à l'intérieur de la cavité hydrophobe. Toutefois, ce stratagème ne fonctionne pas pour tous les hydrocarbures : le méthane, par exemple, reste indifférent aux CDs. C'est dans le but de concevoir des pièges moléculaires, qui ne seraient pas fondés ni sur les forces d'interaction électrostatique ni sur les forces de répulsion dues au solvant, que Collet^[97] et coll. ont synthétisé une nouvelle famille de molécules cages, de forme sphérique, et qui possèdent une cavité de taille appropriée pour qu'une molécule plus petite vienne s'y loger. Ces molécules, baptisées cryptophanes, possèdent une cavité de taille variable et leur surface extérieure présente des orifices par lesquels entrent les molécules invitées. Ces cages résultent de l'enchaînement de deux molécules de cyclotrivratriylène (défini dans le paragraphe précédent) par des bras saturés :

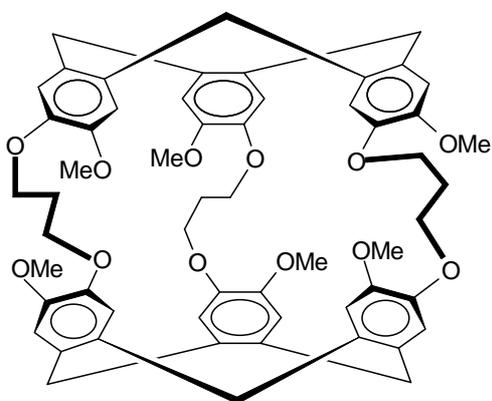


Figure 27 : Archétype de cryptophane selon Collet^[98] et coll.

Des recherches fondamentales ont démontré la grande stabilité thermodynamique et cinétique de ces molécules avec des invités lipophiles tels que les haloformes ; ainsi Collet et coll. ont piégé des molécules halogénées (chlore, brome, fluor) tels le $C^*HFBrCl$ ^[96], le chlorure et le bromure de méthylène^[99], le chloroforme et le bromoforme^[98]. Ces auteurs ont constaté que les cryptophanes dont la taille était adaptée à ces molécules les captureraient, même en l'absence de forces hydrophobes. Les complexes ainsi formés sont très stables et leur formation

[97] J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107(24), 6993-6996.

[96] A. Collet, J. Jacques, *Tetrahedron Lett.* **1978**(15), 1265-1268.

[99] J. Canceill, M. Cesario, A. Collet, J. Guilhem, C. Riche, C. Pascard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**(4), 339-341.

[98] J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108(14), 4230-4232.

libère de l'énergie laquelle reflète l'attraction qui s'exerce entre les deux partenaires dont les formes géométriques sont complémentaires.

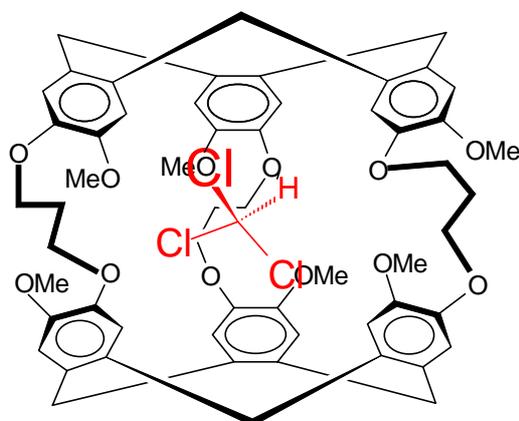


Figure 28 : Inclusion de chloroforme dans un cryptophane^[98]

La structure de ce complexe est compacte, de sorte que les surfaces de la molécule invitée et de la cage soient en contact et que les interactions soient maximales.

Dans le sillage des travaux de Collet, Cram et coll. ont conçu d'autres cryptophanes par l'introduction de bras espaceurs rigides entre les deux unités cyclotriphénylène^[100] capables d'encapsuler des molécules de taille moyenne.

i) Les CDs modifiées

i.1) Exemples de CDs modifiées

Actuellement, l'exploitation des propriétés des CDs chimiquement modifiées est poursuivie en raison de leur faible toxicité et de leur aptitude à former des complexes d'inclusion dans l'eau et dans les émulsions^[101].

Les CDs possèdent trois sites de fonctionnalisation : les hydroxyles primaires en position 6 qui sont plus réactifs envers les électrophiles, les hydroxyles secondaires en position 2 qui sont plus acides et enfin les hydroxyles secondaires en position 3 qui sont les moins réactifs et les plus difficiles à fonctionnaliser. Cette fonctionnalisation passe d'abord par l'introduction de groupes nucléofuges, puis ensuite substitution par des groupes nucléophiles.

[100] D. J. Cram, M. E. Tanner, S. J. Keipert, C. B. Knobler, *Ibid.* **1991**, 113(23), 8909-8916.

[101] C. J. Easton, S. F. Lincoln, *Modified Cyclodextrins: Scaffolds and Templates for Supramolecular Chemistry*, Imperial College Press, **1999**.

Plusieurs méthodes ont été décrites dans la littérature pour fonctionnaliser les CDs. Dans ce paragraphe, nous allons en citer quelques unes.

Les éthers silylés et les éthers de trityl^[50] sont les groupements les plus utilisés dans la chimie des sucres et donc applicables aux CDs, pour la protection des alcools. Dans le cas du triphénylméthyl, il faut préciser qu'en raison de l'encombrement stérique que génère ce groupement, l'éthérisation de tous les hydroxyles primaires est impossible. Donc, on trouve seulement les dérivés di-, tri- et tétratritylés de la β -CD. On peut aussi les fonctionnaliser par le groupe azide^[102]. La réduction de ces azido-CDs est importante car elle fournit des CDs-aminées^[50] qui donnent accès à de nombreux dérivés, obtenus en particulier par couplage peptidique, qui sont utiles dans les études de reconnaissance moléculaire, comme enzymes ou récepteurs artificiels.

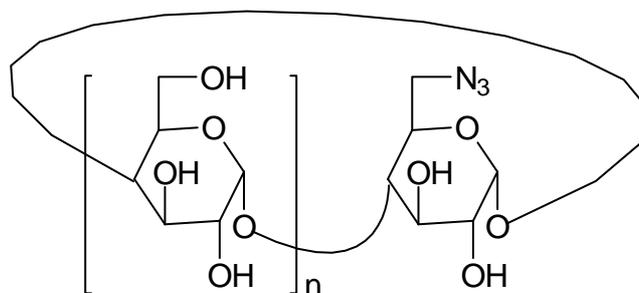
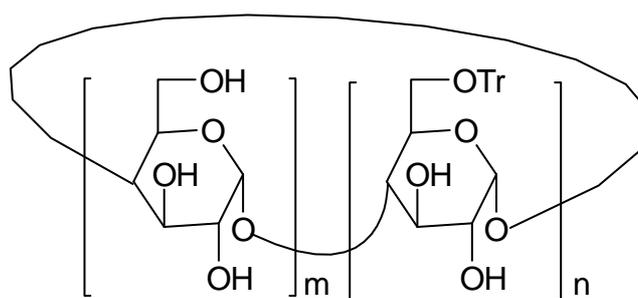


Figure 29 : CD Mono-azidée ($n = 5, 6, 7$)



($n = 1, 2, 3, 4$)

Figure 30 : Structure générale des CDs mono et polytritylés

[50] A. P. Croft, R. A. Bartsch, *Tetrahedron* **1983**, 39(9), 1417-1474.

[102] R. C. Petter, J. S. Salek, C. T. Sikorski, G. Kumaravel, F. T. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112(10), 3860-3868.

Les enzymes sont des protéines qui catalysent un grand nombre de réactions en milieu aqueux. La rapidité des réactions qu'elles catalysent, leurs structures et leurs mécanismes d'action ont très vite intéressé les chercheurs qui ont tenté de les imiter en préparant des modèles synthétiques. En effet, les CDs modifiées sont capables d'agir comme des enzymes artificielles catalysant une réaction biochimique, en mimant l'activité de l'enzyme naturel. De nombreuses études ont été réalisées dans le même but, parmi lesquelles nous pouvons citer celles de Breslow et coll.^[103] qui ont synthétisé plusieurs isomères de position des CDs *bis*-imidazoles, comme modèles de la ribonucléase :

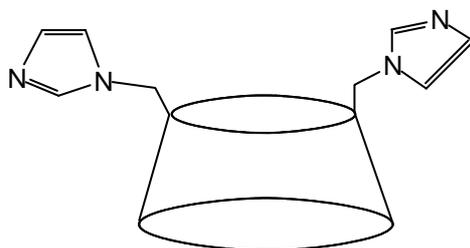


Figure 31 : Structure schématisée d'une β -CD-*bis*-imidazole

i.2) Application et avantage des CDs

Les CDs sont particulièrement intéressantes pour les raisons suivantes :

- Elles sont produites naturellement par une conversion enzymatique simple,
- Elles sont produites en grande quantité et par conséquent leur prix est raisonnable,
- Les CDs natives ne sont toxiques qu'à très haute dose ; c'est pour cette raison qu'elles ont été utilisées dans :
 - l'industrie agro-alimentaire comme support et stabilisant d'arômes et de colorants^[104],
 - les cosmétiques comme support et stabilisant de parfums^[105],

[103] R. Breslow, E. Anslyn, D.-L. Huang, *Tetrahedron* **1991**, 47(14-15), 2365-2376.

[104] L. Szente, K. Mikuni, H. Hashimoto, J. Szejtli, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **1998**, 32(1), 81-89.

[105] H. J. Buschmann, E. Schollmeyer, *J. Cosmet. Sci.* **2002**, 53(3), 185-191.

- les technologies de séparation^[106], [séparation d'isomères d'alcanes, d'acides gras et d'énantiomères (acides aminés et amines chirales)],
- en pharmacie^[107]

i.3) Formation de complexes d'inclusion

Nous avons déjà vu que la propriété la plus caractéristique des CDs est leur aptitude à former des complexes d'inclusion en solution aqueuse avec des molécules de dimension inférieure à celle de leur cavité. En solution aqueuse, la cavité de la CD légèrement apolaire, est inondée par les molécules d'eau, ce qui est énergétiquement défavorisé. C'est pour cette raison que l'invité, qui est moins polaire que l'eau, va déplacer les molécules d'eau initialement présentes dans la cavité, pour prendre leur place, cette inclusion étant thermodynamiquement favorisée car elle permet de diminuer l'énergie totale du système alors que l'entropie diminue.

Le plus fréquemment, la stœchiométrie du complexe dans le cas le plus simple est de 1:1, mais dans d'autres cas cette règle n'est pas respectée car on trouve aussi des stœchiométries plus élevées telle que 2:1 ou même 3:1 ou inversement 1:2 et 2:2 qui sont des associations plus compliquées et plus rares.

[106] J. Shen, S. Zhao, *Journal of Chromatography A* **2004**, 1059(1-2), 209-214.

[107] C. Nicolazzi, S. Abdou, J. Collomb, A. Marsura, C. Finance, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9(2), 275-282.

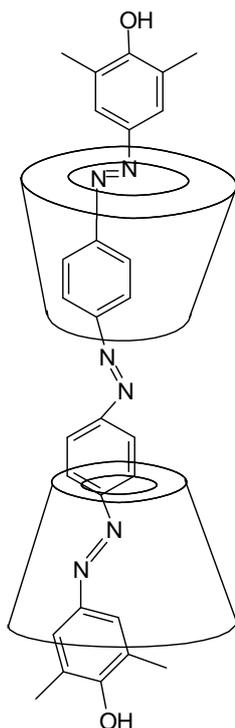


Figure 32 : Exemple d'un complexe 2:1^[108]

j) Les cyclophanes

Comme nous l'avons déjà relevé, la chimie de 'l'hôte et de l'invité' est un domaine de la chimie qui est passionnant et qui croît rapidement. Cette chimie guidée par la reconnaissance moléculaire s'est développée ces trente dernières années avec les CDs modifiées, les éthers couronnes, les calixarènes et les cryptants. Parallèlement, une autre classe de macrocycles a aussi émergé : les cyclophanes (Cps) ^[59].

Bien que le premier rapport sur le [2,2]paracyclophane (voir ci-dessous) ait été publié par Brown en 1949^[109], le développement de la chimie des cyclophanes revient à Cram et Steinberg^[2], les premiers à proposer le nom de « paracyclophanes », selon leurs termes : «*Des systèmes macrocycliques ont été préparés par l'utilisation des techniques de la haute dilution dans lesquels les deux cycles du benzène sont liés en position para par deux, deux et*

[108] M. R. Craig, T. D. W. Claridge, H. L. Anderson, M. G. Hutchings, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **1999**(16), 1537-1538.

[59] L. Rossa, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1983**, 113(1), 1-86.

[109] C. J. Brown, A. C. Farthing, *Nature (London, U. K.)* **1949**, 164, 915-916.

trois, deux et quatre, puis cinq et six ponts de carbones. Le nom paracyclophane est suggéré pour cette classe de composés», dont la molécule ci-après est l'archétype :

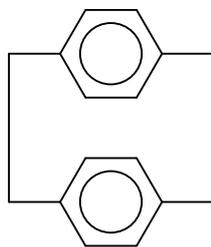


Figure 33 : Le premier 1,4-cyclophane synthétisé

Depuis cette période, le suffixe « phane » a été adopté pour désigner ces structures parfois très complexes^[110]. Par exemple, on utilise le terme de cyclophane (Cp) pour nommer les systèmes possédant des cycles aromatiques pontés avec le préfixe [2_n] indiquant 2 noyaux aromatiques reliés par 2 à 6 ponts méthylène ($2 \leq n \leq 6$).

Les Cps sont des composés synthétiques spécialement conçus pour posséder une cavité fortement hydrophobe mais aussi de forme définie pour la rendre plus appropriée à l'inclusion d'invités choisis. Ce sont d'excellents modèles pour étudier, le comportement de l'hôte et de l'invité dans l'eau ainsi que des interactions entre cycles aromatiques^[111]. Les cyclophanes présentent d'autres avantages en particulier :

- j.1) une préparation relativement facile,
- j.2) la facilité pour en définir les dimensions et donc la forme (généralement grâce à l'étude cristallographique),
- j. 3) une bonne accessibilité aux informations concernant les propriétés physico-chimiques telles que la conformation des macrocycles et la rotation interne des cycles aromatiques,
- j.4) la stabilité thermique et/ou chimique,
- j.5) la variété de structure des Cps permet de préparer facilement des hôtes modifiés pour l'étude des interactions spécifiques avec certains invités.

[110] R. A. Pascal, L. Barnett, X. Qiao, D. M. Ho, *J. Org. Chem.* **2000**, 65(23), 7711-7717.

[111] P. C. Kearney, L. S. Mizoue, R. A. Kumpf, J. E. Forman, A. McCurdy, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115(22), 9907-9919.

La revue de Tabushi et Yamamura^[112] retrace le développement de la chimie des cyclophanes dans le domaine de la supramolécularité jusqu'en 1982. Le phénomène d'inclusion par les cyclophanes macrocycliques a été observé pour la première fois par Stetter et Roos en 1955^[13].

On relève aussi dans la littérature des cyclophanes rigidifiés par deux ponts bis-acétyléniques, générés par couplage oxydant d'éthers propargyliques en présence d'acétate de cuivre dans la pyridine, voir ci-dessous^[112] :

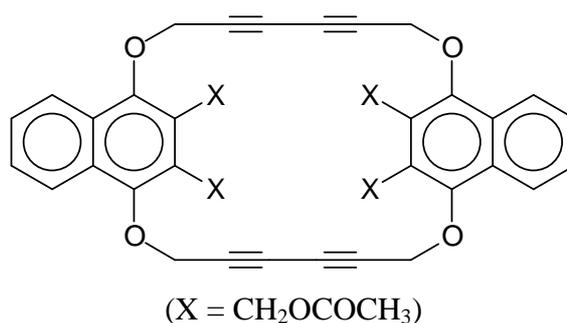


Figure 34 : 1,4-naphtalénophane^[112]

Dans d'autres cas, l'invité n'est pas piégé à l'intérieur de la cavité comme dans le cas précédent mais forme un complexe de type 'sandwich' entre deux molécules hôte^[59]. D'autres cyclophanes ont été conçus comme récepteurs moléculaires spécifiques d'invités biologiques. Les stéroïdes tels le cholestérol sont des candidats-invités idéaux pour la formation de complexes avec des cyclophanes. Peterson et Diederich^[113] ont synthétisé un cyclophane qui forme un complexe sélectivement avec le cholestérol ce qui pourrait être intéressant afin de réduire son taux dans le sang.

Cet intérêt pour les cyclophanes macrocycliques ne s'est pas tari depuis et a été suivi par d'autres synthèses et études structurales jusqu'à une date très récente^{[114], [115]}.

[112] I. Tabushi, K. Yamamura, *Top. Curr. Chem.* **1983**, 113(Cyclophanes 1), 145-182.

[59] L. Rossa, F. Vögtle, *Ibid.*(1), 1-86.

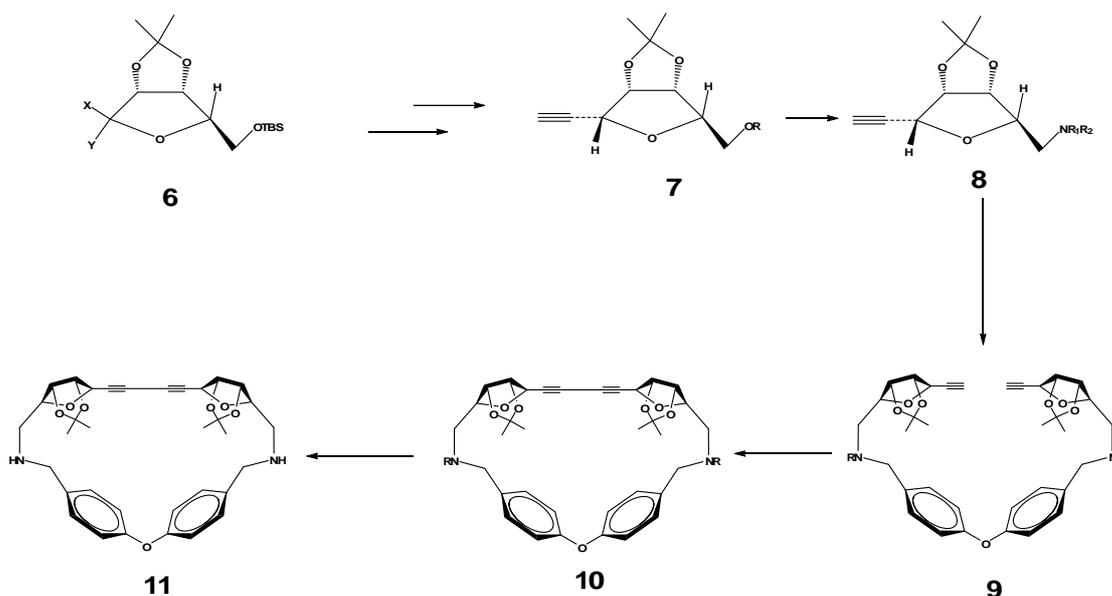
[113] F. D. Blake R. Peterson, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33(15-16), 1625-1628.

[114] S. Apel, M. Czugler, V. J. Griffith, L. R. Nassimbeni, E. Weber, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**(10), 1949-1953.

[115] R. Behm, G. W. Gokel, C. Gloeckner, M. A. Grayson, M. L. Gross, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2000**(23), 2377-2378.

k) Les glycophanes

Nous avons vu précédemment que les CDs sont des composés naturels chiraux possédant une cavité lipophile et que leur solubilité dans l'eau provient des groupements hydroxyle du glucose. Les CDs donnent un bon exemple d'interactions hydrophobes et de forces de van der Waals et elles sont aussi de bons modèles pour comprendre les interactions «enzyme-substrat». D'un autre côté, les cyclophanes sont des composés synthétiques dont la solubilité dans l'eau provient des centres ioniques localisés plus ou loin de la cavité. Ce sont de bons outils pour étudier les interactions moléculaires à la fois dans l'eau et dans les solvants polaires. Par combinaison entre les CDs et les Cps, Bukownik et Wilcox ont imaginé un nouveau groupe de cages moléculaires appelé «glycophanes»^[116] contraction de la racine grecque *glyco* (sucre) et du néologisme *cyclophane* (qui ressemble à un cycle) introduit par Cram et Steinberg^[2] au début des années 50. Ils ont ainsi conçu ces glycophanes selon la suite synthétique suivante :



Mais c'est à Cowart et Wilcox que revient la synthèse des premiers glycophanes^[1] suivant l'approche synthétique :

[116] R. R. Bukownik, C. S. Wilcox, *J. Org. Chem.* **1988**, 53(3), 463-471.

[2] D. J. Cram, H. Steinberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73(12), 5691-5704.

[1] C. S. Wilcox, M. D. Cowart, *Carbohydr. Res.* **1987**, 171, 141-160.

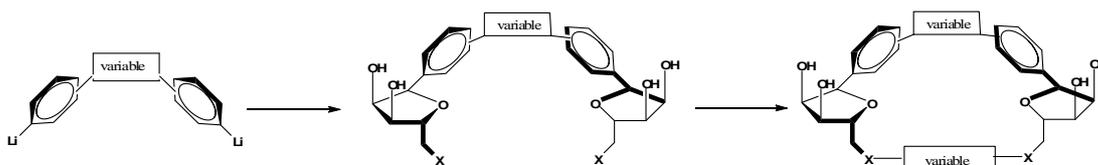
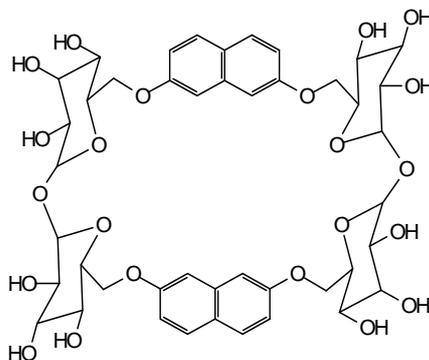


Schéma 10

Ces travaux ont été étendus par Penadés et coll.^[117] qui ont décrit des molécules constituées d'une partie saccharidique et d'une deuxième partie aromatique, résultant de la substitution de deux unités glucose (1 et 4) dans une α -CD par un segment aromatique.

Ces récepteurs moléculaires sont des hybrides de (CD-Cp) car ils présentent des points communs à la fois avec des CDs (chiralité, neutralité, cavité lipophile et solubilité dans l'eau) et avec des Cps (les interactions avec les groupements aryl).

Les premiers glycophanes synthétisés par Penadés et coll. sont constitués d'un α,α' -tréhalose qui représente la partie saccharidique. La cavité lipophile similaire à celle d'une CD a été obtenue par l'enchaînement en position 6 et 6' de l' α,α' -tréhalose avec un segment aromatique (α - α' -dichloro-*p*-xylène, 2,7-dihydroxynaphtalène ou le 4,4'-isopropylidènediphénol) ; ces auteurs ont donné une grande importance au glycochane incorporant le 2,7-dihydroxynaphtalène ci-dessous :



12

Figure 35 : Exemple de glycochane

[117] J. Jimenez-Barbero, E. Junquera, M. Martin-Pastor, S. Sharma, C. Vicent, S. Penadés, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*(45), 11198-11204.

Ce macrocycle possédant une cavité lipophile riche en électron grâce au naphthalène, est un modèle intéressant pour évaluer l'influence des interactions entre des cycles aromatiques. Penadés et coll. ont réussi à former des complexes entre ce glycothane et une série d'invités déficients en électrons (NP, DNP, TNP, NBS, DNBS, TNBS...). Ce phénomène de complexation est fondé principalement sur les interactions électron π -donneur- π -accepteur et d'autres forces telles que (les liaisons hydrogènes, l'effet de solvation) qui contribuent à la stabilisation des complexes.

Le tableau ci-dessous donne la valeur de la constante d'association entre le glycothane et différents invités.

| Invité | K dans CD ₃ OD : D ₂ O (1:1) à 303 K |
|---|--|
| NP (<i>p</i> -nitrophénol) | $(3.6 \pm 0.3) \times 10^0$ |
| DNP (2,4-dinitrophénol) | $(2.3 \pm 0.4) \times 10^1$ |
| TNP (2,4,6-trinitrophénol) | $(9.1 \pm 1.0) \times 10^2$ |
| NBS (acide <i>p</i> -nitrobenzène sulfonique) | $(1.6 \pm 0.2) \times 10^1$ |
| DNBS (acide 2,4-dinitrobenzène sulfonique) | $(3.0 \pm 0.2) \times 10^1$ |
| TNBS (acide 2,4,6-trinitrobenzène sulfonique) | $(8.9 \pm 0.4) \times 10^1$ |

Tableau 1

Ces résultats montrent que plus l'invité est déficient en électrons, plus l'affinité entre l'hôte et l'invité dans le mélange eau/méthanol est importante. Le même groupe de chercheurs a préparé d'autres glycothanes^[118] avec le maltose pour partie saccharidique et l'acide (4-hydroxyméthyl)-benzoïque comme segment aromatique. Le groupe hydroxyméthyl de la partie aromatique est lié avec ce disaccharide en position anomérique ; par contre, le groupement carboxylique est lié en position anomérique 4' dans le cas du glycothane **13** ou en position 6' pour le glycothane **14** sur l'autre glucose du disaccharide.

[118] J. C. Morales, D. Zurita, S. Penadés, *J. Org. Chem.* **1998**, 63(25), 9212-9222.

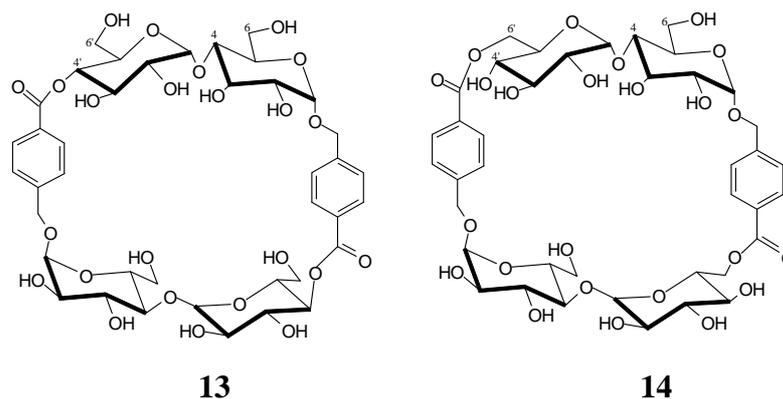
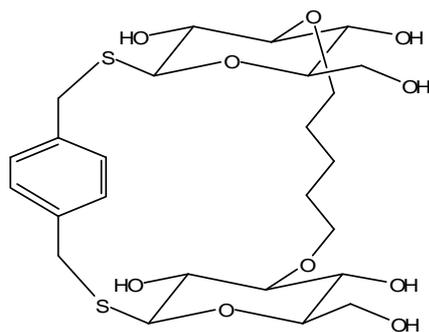


Figure 36 : Glycophanes selon Penadés et coll. ^[118]

En milieu aqueux, le glycophane **13** subit une double transacylation par migration du groupe ester en position 4' vers la position 6' du maltose pour donner le glycophane **14**. Cette transformation dépend de la température, du solvant et de la concentration. A 50°C plus de 80% de **14** est formé après 24 h. Dans le méthanol, la transformation est faible et dans le DMSO, elle n'est pas du tout observée. En outre, plus la concentration de **13** est élevée, plus le taux de transformation est faible. Penadés et coll. ont observé que la présence de quelques invités aromatiques tels l'acide picrique, l'acide 2,3-naphtalènedisulphonique, ou le 1,3,5-trihydroxybenzène diminuait la transformation **13** → **14**. Cela peut s'expliquer par l'inclusion de ces invités dans la cavité de **13** qui changerait sa géométrie, avec pour conséquence l'éloignement des carboxylates des hydroxyles en position 6'.

Si jusque-là tous les glycophanes présentés ci-dessus sont constitués des unités saccharidiques séparées par des segments aromatiques, Savage et coll.^[119] ont étendu cette famille en synthétisant des glycophanes qui comprennent toujours des unités saccharidiques mais cette fois-ci séparées par des segments aliphatiques ou aromatiques dans lesquelles le lien glycosidique peut être un hétéroatome autre que l'oxygène.

[119] P. B. Savage, W. D. Thomas, N. K. Dalley, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1997**, 29(3-4), 335-346.

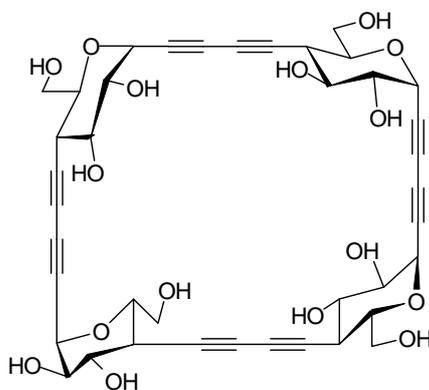


15

Figure 37 : Un des glycophanes synthétisés par Savage^[119]

Les glycophanes ou glyco-cyclophanes^[120] ont aussi été synthétisés dans notre laboratoire par Belghiti^[121] *et al.*. Ces glycophanes rigides sont constitués de sucres insaturés séparés par des bras espaceurs constitués des segments aliphatiques insaturés et des segments polyéthers.

D'autres macrocycles voisins de ceux cités précédemment ont été synthétisés. Vasella et coll.^[122] ont entrepris une vaste étude sur des C-saccharides alkylés en positions C-1 et C-4 par des groupements acétyléniques avec des protections orthogonales ce qui a permis la synthèse d'oligosaccharides 4-désoxy rigides de taille variable en fonction du nombre de motifs répétés.



16

Figure 38 : Tétrасaccharide cyclique de Vasella et coll.^[122]

[120] Y. Wang, J. Mao, M. Cai, *Synth. Commun.* **1999**, 29(12), 2093-2097.

[121] T. Belghiti, J.-P. Joly, C. Didierjean, S. Dahaoui, Y. Chapleur, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43(8), 1441-1443.

[122] J. Alzeer, C. Cai, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78(1), 242-264.

Vasella et coll. ont pu montrer que le tétramère ci-dessus présente une certaine affinité pour la D et L-adénosine en solution aqueuse, sans véritable discrimination entre les deux énantiomères^[123]. La partie aromatique de l'adénosine est à l'intérieur de la cavité, par contre le ribosyl reste solvaté dans la solution aqueuse.

Velasco-Torrijos et coll.^[124] ont synthétisé par métathèse des macrocycles très rigides qui d'après des études de modélisation moléculaire seraient potentiellement des peptidomimétiques sous forme d'hélice α .

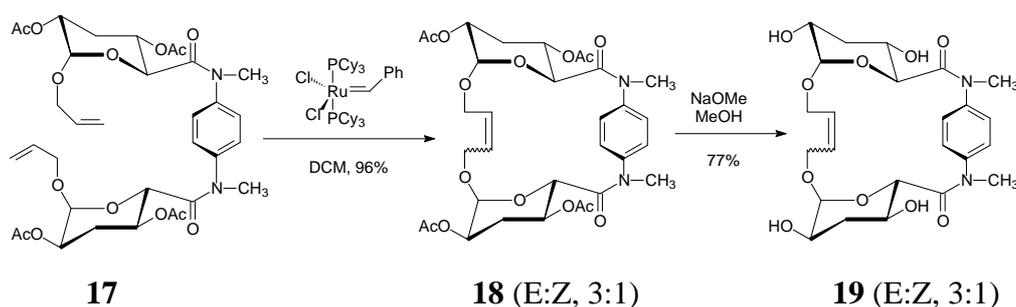


Schéma 11 : Synthèse par métathèse de glycophanes^[124]

Bodine et coll.^[125] ont synthétisé le macrocycle ci-dessous dont les propriétés complexantes seront énumérées dans la partie concernant les mimes de produits naturels obtenus par «click-chemistry».

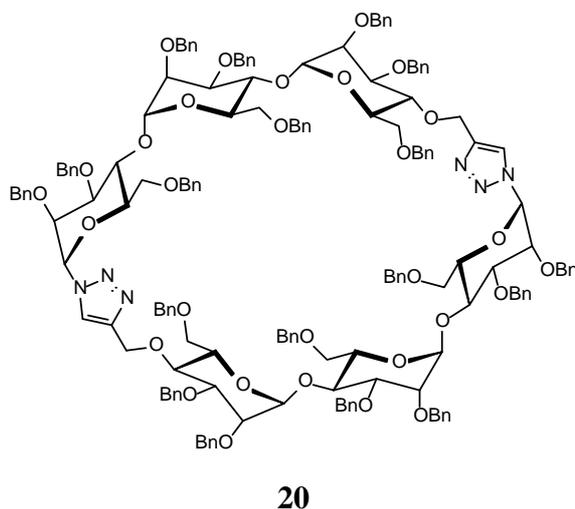


Figure 39 : Mime de CD selon Bodine et coll.^[125]

[123] R. Bürli, A. Vasella, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36(17), 1852-1853.

[124] T. Velasco-Torrijos, P. V. Murphy, *Org. Lett.* **2004**, 6(22), 3961-3964.

[125] K. D. Bodine, D. Y. Gin, M. S. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126(6), 1638-1639.

Dondoni et coll.^[126] ont synthétisé des macrocycles hybrides de CDs et des calix[4]arènes qui, selon la classification de Cram et Steinberg^[2], sont des [1_n] métacyclophanes portant des groupements hydroxyles :

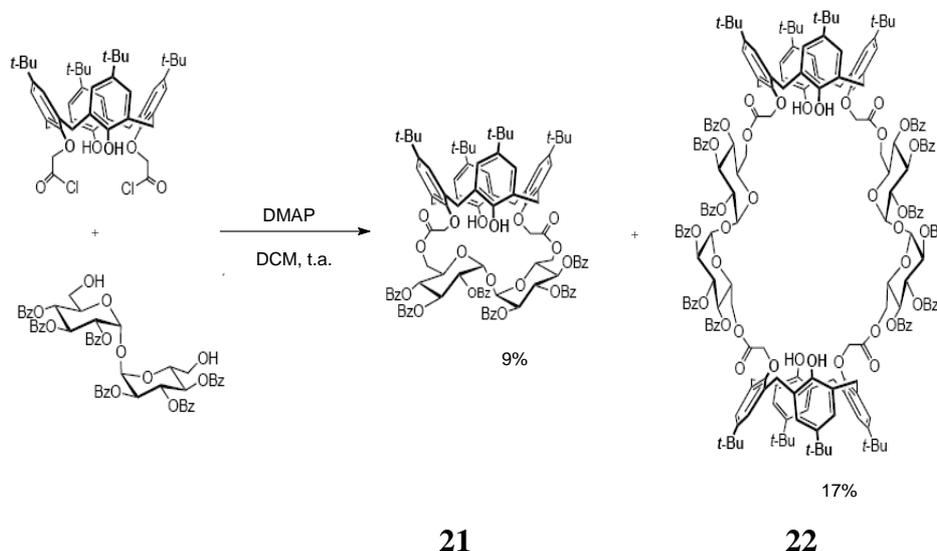


Figure 40 : Calixarènes pontés par des disaccharides selon Dondoni et coll.^[126]

V/-But du présent travail

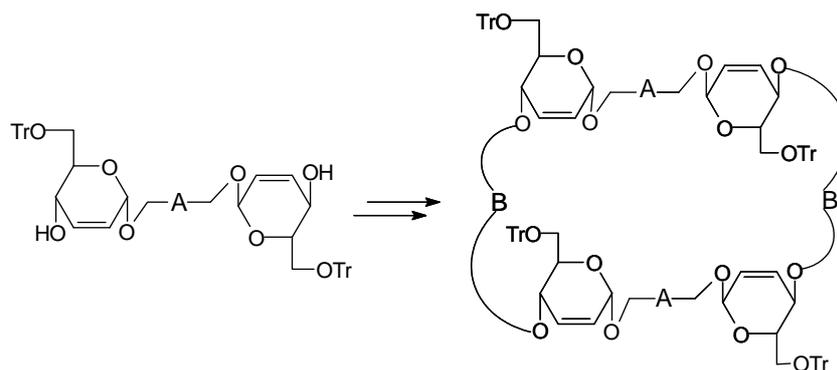
Le travail qui nous a été proposé avait pour but la synthèse et l'étude d'hybrides de cyclophanes et de CDs à partir d'oses. C'est pour mieux comprendre les interactions entre les CDs et les résidus de types nucléosides ou analogues que nous avons entrepris de préparer des structures présentant certaines analogies avec les CDs comme la présence d'une cavité hydrophobe. Cette cavité pourrait être mimée par un macrocycle carboné plus ou moins insaturé. Ce type de *glycophanes* peut être obtenu dans un premier temps après fonctionnalisation de glucosides symétriques par des groupements propargyle puis couplage oxydant^[121] :

[126] A. Dondoni, X. Hu, A. Marra, H. D. Banks, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42(19), 3295-3298.

[2] D. J. Cram, H. Steinberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73(12), 5691-5704.

[126] A. Dondoni, X. Hu, A. Marra, H. D. Banks, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42(19), 3295-3298.

[121] T. Belghiti, J.-P. Joly, C. Didierjean, S. Dahaoui, Y. Chapleur, *Ibid.* **2002**, 43(8), 1441-1443.



A = espaceur aromatique ou aliphatique insaturé, B = bis-acétylénique symétrique.

Schéma 12 : Stratégie de macrocyclisation par couplage oxydant

La fonction hydroxyle primaire en C-6 sera protégée. Deux unités protégées de façon orthogonale seront donc préparées puis couplées une première fois par des réactions de couplages d'alcynes. La saturation partielle des triples liaisons puis la réduction complète des doubles liaisons devraient permettre des variations fines de la rigidité du cycle et de conformation des composés obtenus par cette méthode :

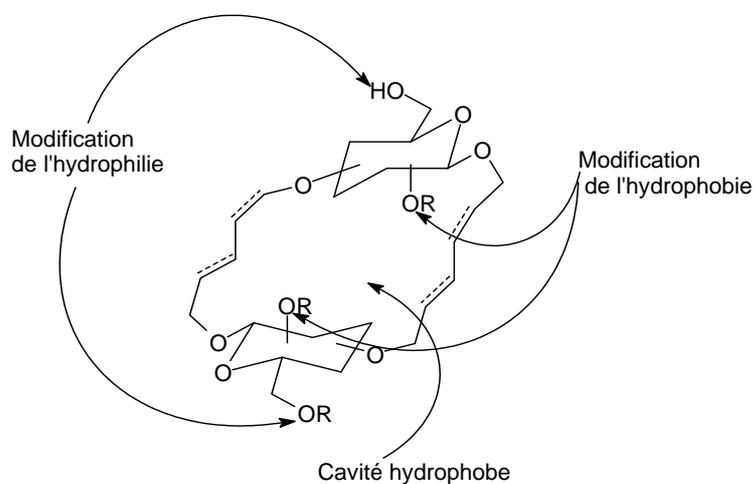


Figure 41 : Concept initial

Le schéma ci-dessus ne constitue qu'un exemple des réactions envisageables selon cette stratégie. D'autres macrocycles, incorporant d'autres sucres ou surtout d'autres *spacers* (espaceurs plus ou moins rigides, π -acide ou π -basique, etc.) sont envisageables selon d'autres méthodes :

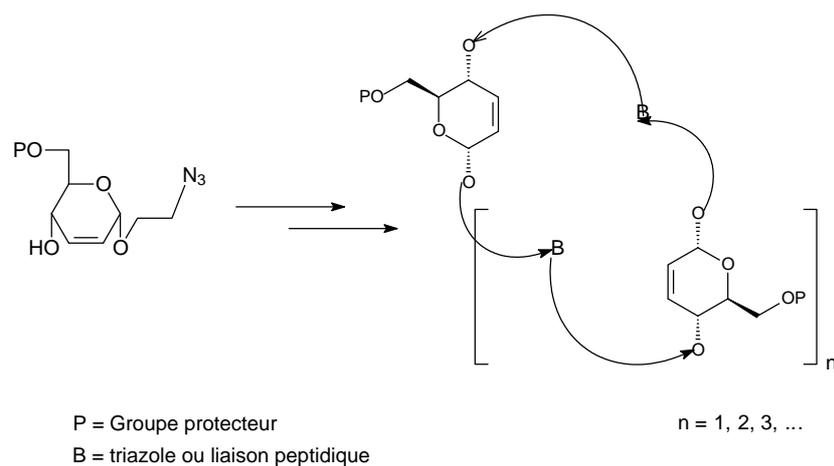


Schéma 13 : Autres méthodes de synthèse de glycophanes

Cette stratégie présentait plusieurs avantages :

Le premier avantage est la conservation partielle des résidus glucidiques omniprésents dans les CDs. Ceci permettra la modulation de l'hydrosolubilité par greffage de groupements hydrophiles ou lipophiles si nécessaire. En outre, en relation avec les problèmes de ciblage vers des cellules, la partie glucidique pourrait être utilisée pour le couplage avec des substrats reconnus par les systèmes protéiques de la surface cellulaire.

Le second avantage présumé repose sur la diminution du nombre de fonctions hydroxyles à modifier en supprimant les hydroxyles secondaires des résidus glucose. Ces molécules simplifiées, avec moins de possibilités de liaison hydrogène, devraient être plus facilement analysées que les CDs correspondantes, en particulier par spectroscopie, et il devrait être plus aisé de déterminer la nature des interactions entre un nucléoside par exemple et la cavité hydrophobe.

A partir de ce qui précède et du savoir-faire de notre laboratoire, nous avons essayé de synthétiser ce type de macrocycles par un nombre d'étapes limitées en respectant les objectifs initiaux. Plusieurs réactions ont été abordées dans le cadre de ce travail, principalement le réarrangement de Ferrier déjà étudié au Laboratoire^[127], la réaction de Williamson, le couplage oxydant (Glaser), la cyclo-addition dipolaire de Huisgen et autres selon la nature chimique des bras espaceurs installés sur les substrats à cycliser.

[127] N. Moufid, *These de l'U.H.P. Nancy 1* **1990**.

Ces différentes approches vont maintenant être détaillées dans les chapitres 1, 2 et 3 dédiés à la synthèse de cages moléculaires respectivement à motifs D-*érythro*-hex-2-énopyranosyloxy et D-*érythro*-hexopyranosyloxy.

Enfin, la solubilisation en milieu aqueux de ces macrocycles (par introduction de motifs ionisables : sulfates, phosphates, etc.) devrait permettre l'encapsulation d'invités sélectionnés (ions, nucléotides, petites molécules) principalement par effet hydrophobe, le but ultime de ce travail étant la création d'une nouvelle famille de vecteurs supramoléculaires mimes des CDs naturelles.

En résumé, la synthèse et l'étude d'une nouvelle famille d'hôtes hydrosolubles étaient les principaux objectifs de ce travail de thèse qui relève à la fois de la glycochimie et de la chimie supramoléculaire

CHAPITRE I : SYNTHÈSE DE
GLYCOPHANES PAR COUPLAGE
OXYDANT

I/-Généralités

Le couplage oxydant a été découvert de façon fortuite en 1869 par Glaser^[128] qui avait observé que le phénylacétylène cuivreux (**24**) exposé à l'air subit une dimérisation oxydative pour donner le diphényldiacétylène (**25**) :

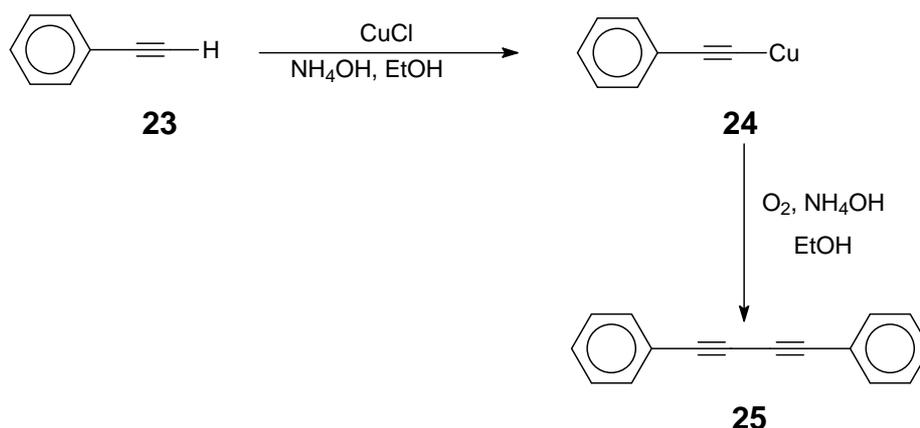


Schéma 14 : Le premier couplage acétylénique observé par Glaser

En 1882, Baeyer^[129],^[130] publiait une première application de ce couplage pour la synthèse de l'indigo pour laquelle le ferricyanure de potassium ($\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) est utilisé comme agent d'oxydation :

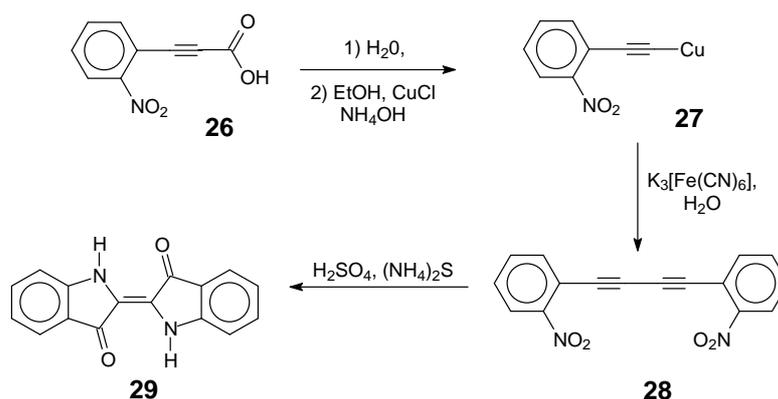


Schéma 15 : Synthèse de l'indigo par Baeyer^[129]

[128] C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422-424.

[129] A. Baeyer, *Ibid.* **1882**, 15, 50-56.

[130] A. Baeyer, L. Landsberg, *Ibid.*, 57-61.

Cette méthode fut mise à profit par Baeyer pour synthétiser d'autres dérivés du diacétylène^[131]. Dans les années qui suivirent cette découverte, d'autres groupes ont montré que des agents oxydants autres que l'oxygène et le ferricyanure de potassium ($K_3[Fe(CN)_6]$) tels le permanganate de potassium^[132], les sels de cuivre^{[133][134]}, et les peroxydes^[135] pouvaient être également employés comme agents d'oxydation dans le couplage acétylénique.

En 1956, Eglinton et Galbraith^[136] ont introduit une étape très importante dans l'évolution du couplage oxydant d'acétylènes, par l'utilisation de sels de cuivre (II) dans un mélange méthanol/pyridine :

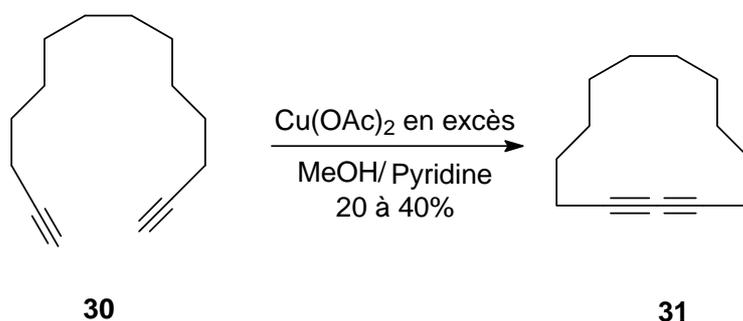


Schéma 16 : le couplage acétylénique dans les conditions d'Eglinton et Galbraith^[136]

L'utilisation d'un co-solvant comme le méthanol a été introduite pour éviter la précipitation de l'intermédiaire cuivreux, et par conséquent, favoriser l'avancement de la réaction. Ces conditions ont été utilisées pour la construction des oligosaccharides macrocycliques contenant le buta-1,3-diynediyl^[137].

Une autre variante importante a été proposée en 1962 par Hay^[138] qui a amélioré le rendement du couplage oxydant par le traitement d'un alcyne vrai en présence d'oxygène, d'un sel de cuivre (I) (souvent CuCl) et d'une quantité catalytique d'une amine tertiaire, en

[131] A. Baeyer, *Ibid.* **1885**, 18, 674-681.

[132] H. H. Schlubach, V. Wolf, W. Justus, C. H. Kohncke, *Ann. Chem.* **1950**, 568, 141-159.

[133] F. Sondheimer, Y. Amiel, R. Wolovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79(23), 6263-6267.

[134] A. d. Meijere, S. Kozhushkov, C. Puls, T. Haumann, R. Boese, J. M. Cooney, T. L. Scott, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33(8), 869-871.

[135] L. Camici, P. Dembech, A. Ricci, G. Seconi, M. Taddei, *Tetrahedron* **1988**, 44(13), 4197-4206.

[136] G. Eglinton, A. R. Galbraith, *Chem. Ind. (London)* **1956**, 737-738.

[137] B. Hoffmann, D. Zanini, I. Ripoche, R. Burli, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84(6), 1862-1888.

[138] A. S. Hay, *J. Org. Chem.* **1962**, 27(9), 3320-3321.

particulier le ligand bidentaté *N,N,N',N'*-tétraméthyléthyl diamine. Récemment, cette méthode a été appliquée par Gan et Roy^[139] pour la synthèse d'un *bis*-thiopropynyl glucoside :

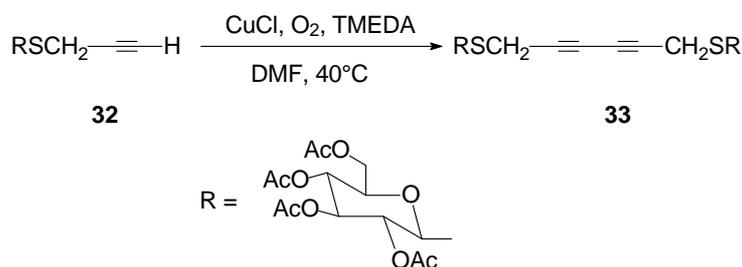


Schéma 17 : Couplage oxydant dans les conditions standard de Hay^[138]

L'avantage de cette méthode réside dans la meilleure solubilité de l'intermédiaire cuivreux qui précipite dans la pyridine alors qu'il reste soluble dans le mélange TMEDA-DMF.

La réaction de Glaser et les méthodes apparentées donnent des résultats insatisfaisants pour les couplages hétérogènes, à cause de la formation dominante des produits symétriques. Pour remédier à ce problème, Cadot et Chodkiewicz^[140] ont proposé une solution qui consiste à condenser un alcyne vrai avec le 1-bromoacétylène en présence d'un sel de cuivre (I) et d'une amine, ce qui permet d'obtenir le *bis*-acétylène dissymétrique correspondant en passant par un processus d'échange halogène-métal :

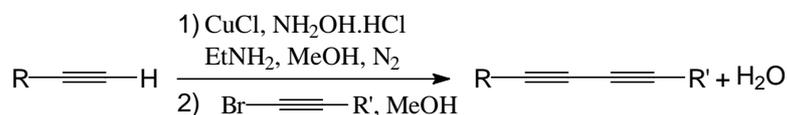


Schéma 18 : couplage selon Cadot et Chodkiewicz^[140]

Cette technique de couplage dissymétrique, particulièrement recommandable en chimie des sucres grâce à ses conditions douces, ne provoque pas, par exemple, d'épimérisation en α de l'insaturation. Les rendements sont toujours bons et même souvent excellents (60-95%). Ainsi Tronchet et Bonenfant^[141],^[142] ont-ils utilisé avec succès cette méthode pour la synthèse d'une nouvelle famille de sucres acétyléniques à partir d'un bromoacétylène furanoside :

[139] Z. Gan, R. Roy, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41(8), 1155-1158.

[138] A. S. Hay, *J. Org. Chem.* **1962**, 27(9), 3320-3321.

[140] W. Chodkiewicz, P. Cadot, *Compt. rend.* **1955**, 241, 1055-1057.

[141] J. M. J. Tronchet, A. Bonenfant, *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60(3), 892-895.

[142] J. M. J. Tronchet, A. P. Bonenfant, *Ibid.* **1981**, 64(6), 1893-1901.

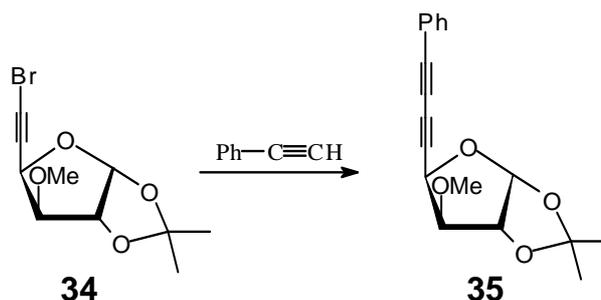
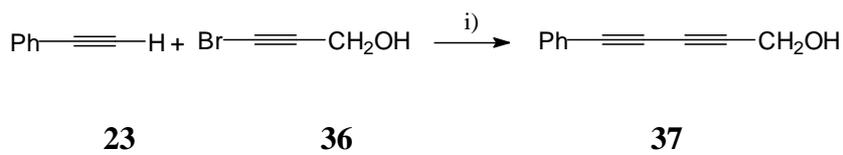


Schéma 19

À côté du couplage de Cadiot-Chodkiewicz^[140], qui est la méthode de choix pour le couplage hétérogène, d'autres études ont été conduites, en particulier celle réalisée en 1996 par Ferri et Alami^[143], qui ont travaillé sur les halogénoalcynes en présence d'iodure de cuivre comme catalyseur et la pyrrolidine comme solvant pour synthétiser des composés dissymétriques.



i) 10 % CuI, pyrrolidine, 20°C

Schéma 20

L'utilisation de la pyrrolidine comme solvant aminé donne d'excellents rendements et de plus courtes durées de réaction. Avec un protocole analogue à celui de Cadiot-Chodkiewicz^[140], ces auteurs ont noté que les dérivés chlorés (chloroalcynes) sont moins réactifs par rapport à leurs analogues iodés qui donnent de meilleurs rendements.

1)-Les facteurs qui influencent le couplage

Le couplage oxydant est sensible à plusieurs facteurs :

- a) la proportion du cuivre,
- b) l'agent oxydant,

[140] W. Chodkiewicz, P. Cadiot, *Compt. rend.* **1955**, 241, 1055-1057.

[143] M. Alami, F. Ferri, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(16), 2763-2766.

c) la nature de la base et le caractère acide de l'alcyne : dans le cas où l'acidité des protons acétyléniques est faible, l'utilisation d'une base forte telle le DBU est nécessaire pour la déprotonation des alcynes.

d) le solvant : Fritzsche et Hünig^[144] ont trouvé une forte dépendance entre le rendement et le solvant et suggèrent l'utilisation de DME comme solvant dans la réaction de couplage oxydant. Havinga et coll.^[145] ont montré que l'*o*-dichlorobenzène (ODCB) est un bon solvant pour la polymérisation du 1,8-nonadiyne dans les conditions de Hay^[138]. Le dichlorométhane s'est révélé aussi un bon solvant pour la réaction du couplage et pour la formation des polymères.

D'autres paramètres comme la température et la durée influencent le déroulement du couplage. Ces facteurs ont été le sujet de nombreux travaux publiés par Eglinton et McCrae^[146] dès 1963.

2)-Rappels mécanistiques du couplage oxydant

Le mécanisme dépend fortement des conditions opératoires ce qui rend difficile l'étude cinétique de chaque expérience. Dans ce paragraphe, nous proposerons quelques mécanismes et structures des complexes de cuivre intermédiaires.

Le premier mécanisme qui a été suggéré consistait en la formation du radical acétylénique qui se recombinerait pour donner le diyne correspondant. L'étude réalisée par Klebansky et coll.^[147] indique que les ions cuivriques jouent le rôle de l'agent oxydant. Ils ont noté que le couplage est accéléré en milieu basique et/ou par des protons acétyléniques plus acides.

A la lumière de ces conclusions, ce mécanisme suggère une coupure hétérolytique avec un transfert de l'électron vers le cuivre(II) :

[144] U. Fritzsche, S. Hunig, *Ibid.* **1972**, 13(47), 4831-4834.

[145] K. E. Knol, L. W. Van Horssen, G. Challa, E. E. Havinga, *Polym. Commun.* **1985**, 26(3), 71-73.

[138] A. S. Hay, *J. Org. Chem.* **1962**, 27(9), 3320-3321.

[146] G. Eglinton, W. McCrae, *J. Chem. Soc.* **1963**, 2295-2299.

[147] A. L. Klebansky, L. V. Grachev, O. M. Kuznestova, *J. Gen. Chem. USSR* **1957**, 27, 3008.

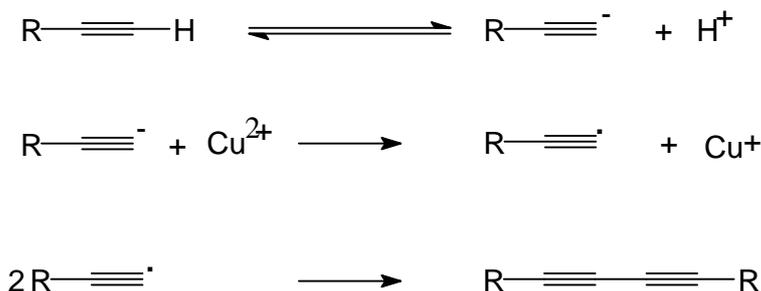


Schéma 21 : Mécanisme du couplage oxydant selon Klebansky et coll. ^[147]

Ce mécanisme radicalaire a été étudié en 1963 par Clifford et Waters ^[148], qui ont proposé la formation d'un intermédiaire acétylénique du cuivre, qui s'oxyde rapidement par le transfert d'électron au cuivre (II) à travers le ligand acétate. La décomposition de cet intermédiaire puis sa recombinaison avec le radical libre fourni le produit couplé.

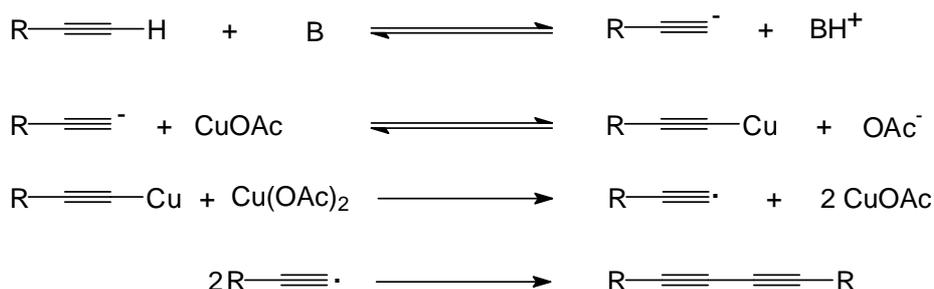


Schéma 22 : Mécanisme proposé pour le couplage oxydant utilisant $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ dans la pyridine en absence d'oxygène ^[148]

L'année suivante, une autre étude intéressante a été publiée par Bohlmann et coll. ^[149] sur la dimérisation des acétylènes, qui est influencée par la nature électronique des acétylènes conjugués. Ces auteurs ont montré que, plus les protons acétyléniques sont acides, plus le couplage est rapide. Ce résultat est cohérent avec les observations précédentes dans les conditions basiques. Par contre, dans des conditions acides (pH ~ 3), l'addition du cuivre (I) est nécessaire. Ce qui peut être expliqué la formation du complexe π entre les ions Cu (I) et les triples liaisons pour activer les alcynes et les déprotoner plus facilement :

[148] A. A. Clifford, W. A. Waters, *J. Chem. Soc.* **1963**, 3056-3062.

[149] F. Bohlmann, H. Schoenowsky, E. Inhoffen, G. Grau, *Chem. Ber.* **1964**, 97(3), 794-800.



Schéma 23 : Activation des acétylènes par la formation d'un complexe π ^[149]

Ces mêmes auteurs ont écarté l'idée de la formation du radical libre intermédiaire, et proposé le complexe de dimère de cuivre ci-dessous comme intermédiaire qui se dissocierait pour former le produit du couplage intermoléculaire :

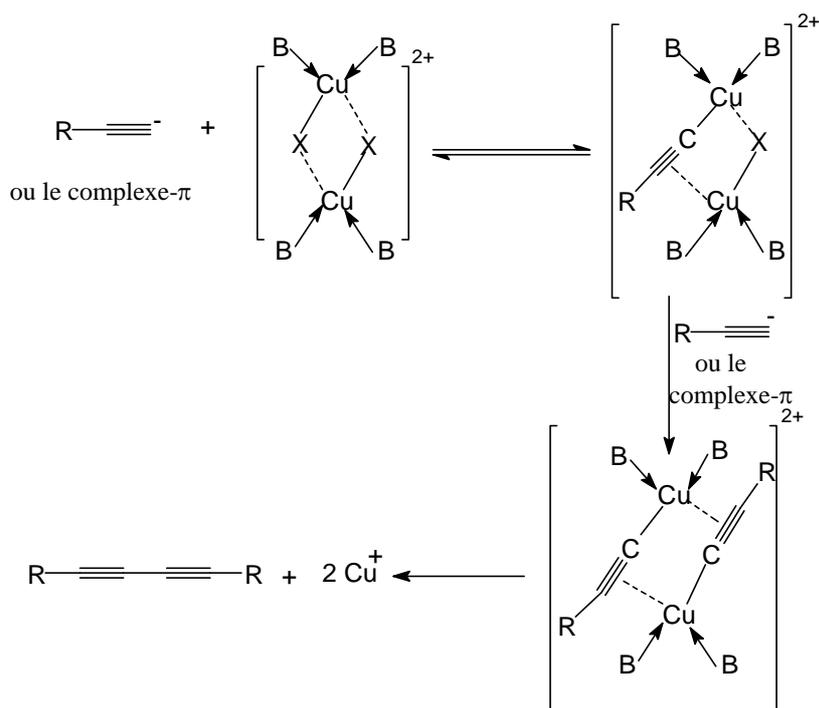


Schéma 24 : Mécanisme proposé par Bohlmann et coll. B = ligand azoté (pyridine ...) et X = Cl⁻, OAc⁻

Malgré la diversité des études sur le couplage oxydant des alcynes, les mécanismes déjà proposés ne restent que des hypothèses. Parmi tous ces mécanismes, celui de Bohlmann et coll.^[149] reste le plus raisonnable et donc le plus probable.

3)-Applications du couplage oxydant

Le couplage oxydant des acétyléniques a été appliqué dans plusieurs domaines de la chimie dont les plus importants sont la synthèse des produits naturels, la chimie des polymères et la chimie supramoléculaire. À cause de la diversité de ces applications, il nous est impossible

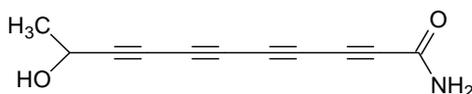
de citer tous les travaux qui ont été réalisés dans ce domaine mais nous allons brièvement en donner quelques exemples.

4)-Produits naturels

La synthèse des produits naturels a été le premier domaine où le couplage oxydant des acétylènes a été employé. En 1950, la réaction de Glaser^[128] a été utilisée pour la synthèse d'une variété de di- et polyacétylènes naturels qui, dans certains cas, présentent des propriétés biologiques intéressantes tels les bactéricides^[150], les pesticides^[151], etc. ...

La chimie des produits naturels a connu un grand essor depuis 50 ans et l'invention du couplage hétérogène par Cadiot-Chodkiewicz^[140] a fourni une méthode efficace pour la synthèse de diacétylènes asymétriques comme le panaxydol^[152]. Le couplage oxydant, dans ces mêmes conditions, a été utilisé comme étape clef dans la synthèse d'autres produits médicaux, par exemple, la préparation de l'inhibiteur du squalène époxidase qui est l'enzyme-clef de la biosynthèse du cholestérol^[153].

Dans la plupart des cas, l'instabilité des polyacétylènes naturels, empêche leur isolement et, par conséquent, leur caractérisation comme c'est le cas du tétra-ynamide ci-dessous^[154]. Dans ce cas, la synthèse chimique de leur analogues plus stables est exigée pour élucider leur structure à partir d'analogues de la forme $R^1(C\equiv C)_nR^2$, avec n variant de 2 à 4, R^1 un alcool (primaire, secondaire ou tertiaire) ou un alcane (CH_3), et R^2 un amide ($CONH_2$ ou $CH=C(OMe)CONH_2$).



38

Figure 42

[128] C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422-424.

[150] M. Yamaguchi, H. J. Park, M. Hirama, K. Torisu, S. Nakamura, T. Minami, H. Nishihara, T. Hiroka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67(6), 1717-1725.

[151] P. Quayle, S. Rahman, J. Herbert, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(44), 8087-8088.

[140] W. Chodkiewicz, P. Cadiot, *Compt. rend.* **1955**, 241, 1055-1057.

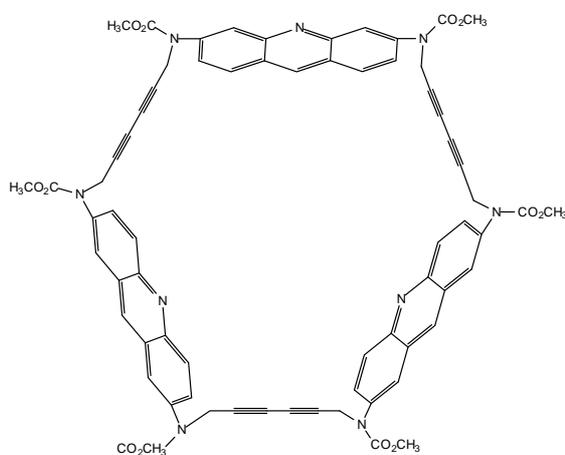
[152] W. Lu, G. Zheng, A. A. Haji, J. Cai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39(51), 9521-9522.

[153] S. Y. Mhaskar, G. Lakshminarayana, *Synth. Commun.* **1990**, 20(13), 2001-2009.

[154] R. Jente, F. Bosold, J. Bauerle, T. Anke, *Phytochemistry (Elsevier)* **1985**, 24(3), 553-559.

5)-La chimie macrocyclique

Le couplage oxydant des acétylènes terminaux a été exploité largement dans la construction de macrocycles. L'introduction de un ou plusieurs bras rigides buta-1,3-diynediyl joue un rôle primordial dans la préorganisation de récepteurs moléculaires^[155]. Le récepteur macrocyclique ci-dessous publié par Lehn et coll.^{[156], [157]} a été synthétisé par couplage homogène à haute dilution^{[158], [59]} des dérivés propargyliques correspondants dans les conditions d'Eglinton [Cu(OAc)₂]. Dans ce système, les butadiynediyls sont des espaceurs rigides fournissant une cavité pour les aromatiques et les nucléotides par le biais d'interactions $\pi-\pi$.



39

Figure 43 : Récepteur moléculaire synthétisé par couplage oxydant

Les conditions de Hay^[138] ont été utilisées pour la synthèse d'une nouvelle famille de cyclophanes^[159] contenant trois bras butadiynes et trois unités binaphtalène optiquement actives (*S,S,R*). Ce trimère cyclique contient une cavité préorganisée et est considéré comme le

[155] P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39(15), 2632-2657.

[156] S. Claude, J. M. Lehn, F. Schmidt, J. P. Vigneron, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**(17), 1182-1185.

[157] A. Lorente, M. Fernandez-Saiz, J.-M. Lehn, J.-P. Vigneron, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(45), 8279-8282.

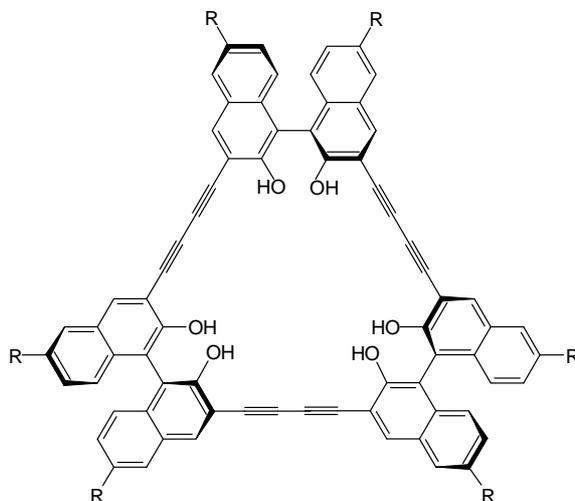
[158] P. Ruggli, *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, 392, 92-100.

[59] L. Rossa, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1983**, 113(1), 1-86.

[138] A. S. Hay, *J. Org. Chem.* **1962**, 27(9), 3320-3321.

[159] A. Baehr, A. S. Droz, M. Puentener, U. Neidlein, S. Anderson, P. Seiler, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81(11), 1931-1963.

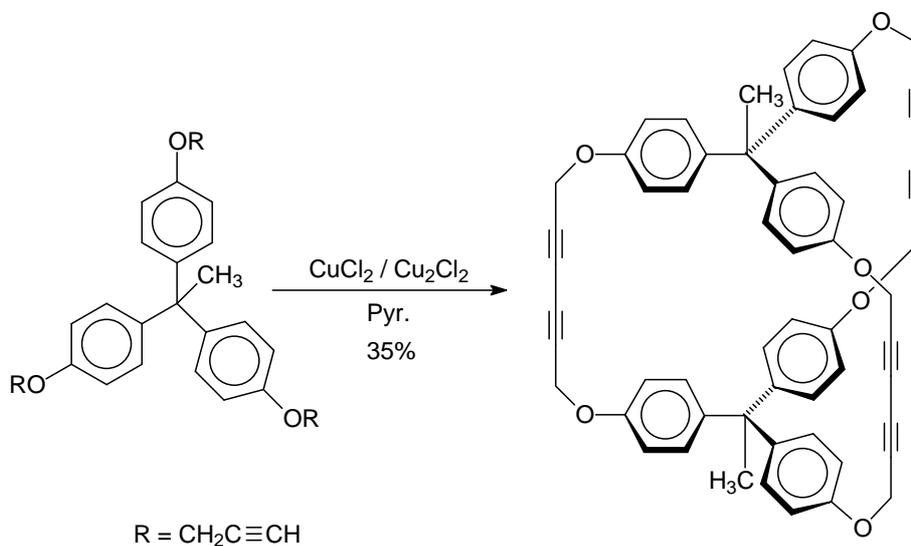
récepteur artificiel de sucres le plus diastérosélectif et le plus énantiosélectif connu jusqu'à présent.



40

Figure 44 : Récepteur moléculaire synthétisé par couplage oxydant dans les conditions standard de Hay (R = Bn).

Des macrocycles tridimensionnels tels que les cryptants ont été synthétisés par couplage oxydant^[160]:



R = CH₂C≡CH

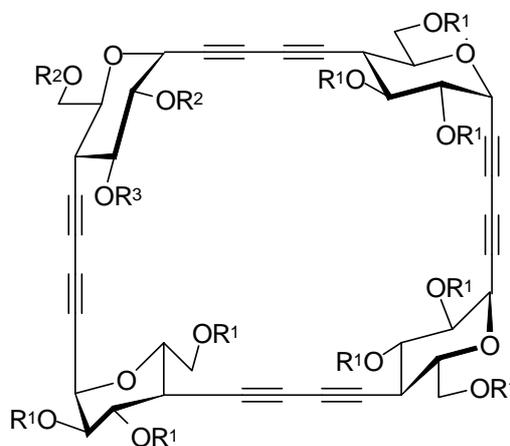
41

42

Schéma 25 : Cryptant obtenu par couplage oxydant^[160]

[160] D. O'Krongly, S. R. Denmeade, M. Y. Chiang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107(19), 5544-5545.

Nous avons relevé dans la littérature que le couplage oxydant avait été utilisé aussi par Vasella et Bürlī^[161] qui ont travaillé sur des saccharides C-alkylés en positions C-1 et C-4 par des groupements acétyléniques, avec des protections orthogonales, ce qui a permis la synthèse d'oligosaccharides cycliques ou linéaires particulièrement rigides :



avec R¹, R² = R³, respectivement MOM, Ac

Figure 45 : Oligosaccharides cycliques d'après Vasella et coll.^[161]

II)-Synthèse des précurseurs de couplage

La stratégie que nous avons suivie pour synthétiser les glycophanes par couplage oxydant consiste au départ en une double réaction de Ferrier du D-glucal sur des diols symétriques qui nous livre des *bis*-O-glycosides. A la suite d'une série de réactions de protection et déprotection, nous obtenons des éthers de propargyle symétriques protégés en C-6 que nous pouvons soumettre au couplage :

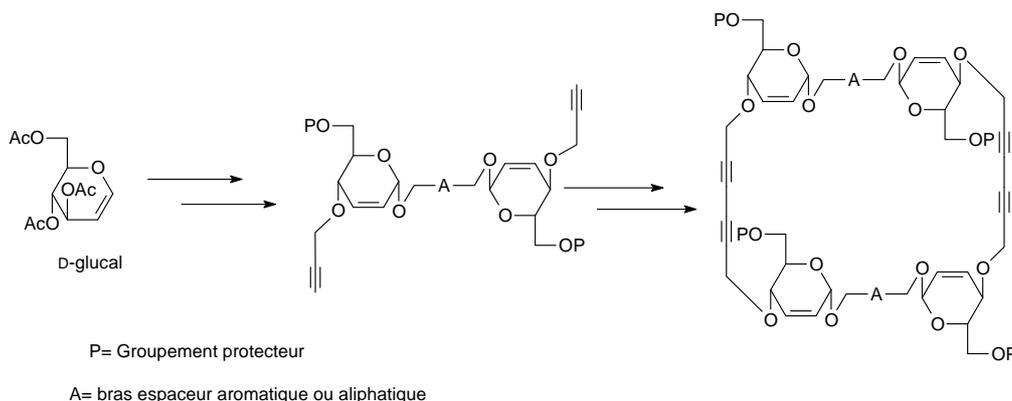


Schéma 26 : Stratégie de synthèse de glycophanes par couplage oxydant

[161] R. Bürlī, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80(4), 1027-1052.

Nous pouvons varier les espaceurs pour moduler la rigidité et la flexibilité des macrocycles que nous voulons ainsi que la taille de leur cavité.

1)-Préparation du 3,4,6-tri-O-acétyl-D-glucal

1.1)-Bibliographie

Le D-glucal est un sucre insaturé avec une double liaison localisée entre C-1 et C-2. Ce produit a été décrit pour la première fois par Fischer et Zach^[162] en 1913. Sa préparation nécessite trois étapes : la peracétylation^[163] du glucose, le remplacement de l'acétate anomérique par un halogène^[164] et enfin l'élimination réductrice pour générer la double liaison entre C-1 et C-2^[165] :

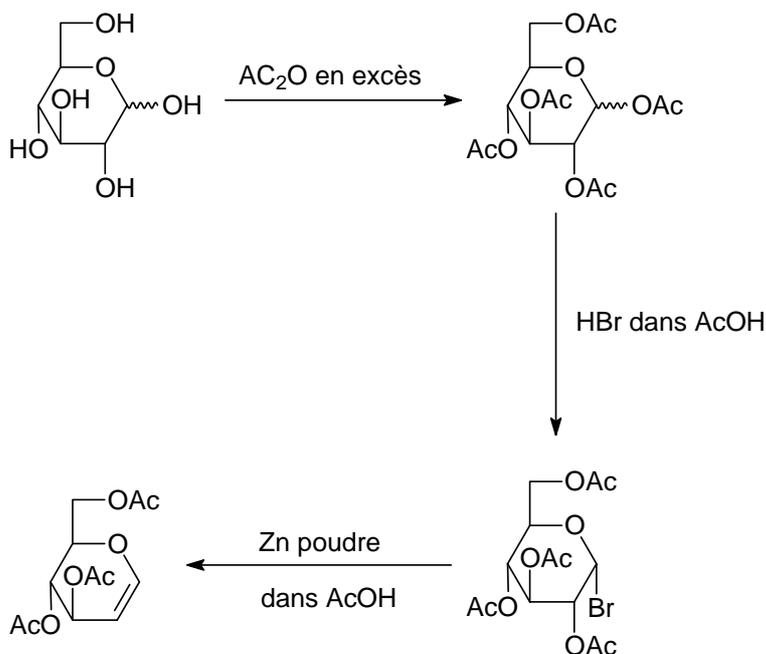


Schéma 27 : Synthèse du 3,4,6 tri-O-acétyl-D-glucal selon Fischer et Zach^[162]

La réduction selon Fischer et Zach^[162] se fait dans des conditions acides (AcOH aqueux) ce qui est inadéquat pour la synthèse de certains glycols tel le furanoside glycol qui ont

[162] E. Fischer, C. Zach, *Sitzb. kgl. preuss. Akad.* **1913**, 311-317.

[163] R. W. Jeanloz, P. J. Stoffyn, *Methods. Carbohydr. Chem.* **1962**, 1, 221-227.

[164] R. U. Lemieux, *Ibid.* **1963**, 221-222.

[165] W. Roth, W. Pigman, *Ibid.*, 405-408.

tendance à subir un réarrangement allylique^[166] ; c'est pour cette raison que d'autres auteurs ont proposé quelques modifications par rapport aux conditions opératoires classiques : entre autres paramètres, le pH du milieu (milieu basique^[167] ou neutre^[168]), la nature du solvant par l'utilisation de conditions aprotiques avec par exemple le benzène^[169], ou encore sur la réduction de l'intermédiaire bromé. A cet effet, plusieurs méthodes ont été rapportées dans la littérature, utilisant divers réducteurs tels que : Cr₂(OAc)₄ dans la DMF en présence de 1,2-éthanediamine^[170], le diiodure de samarium (SmI₂) dans le THF^[171], le lithium dans l'ammoniac liquide^[167]. Une modification intéressante à la méthode de Fischer et Zach^[162] a été proposée pour l'étape de la réduction du bromure de glycoside par l'utilisation conjuguée de la vitamine B₁₂ en quantité catalytique et de poudre de Zn^[172] pour conduire au tri-*O*-acétyl-D-glucal avec un rendement de 94%.

Nous avons voulu reproduire cette méthode pour synthétiser le D-glucal en peracétylant d'abord le D-glucose selon la procédure décrite par Kartha et coll.^[173], la suite restant inchangée :

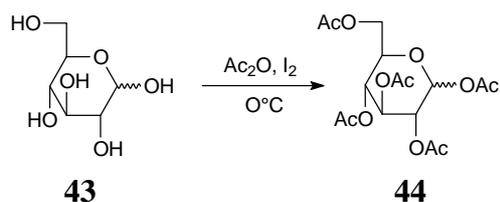


Schéma 28 : Per-*O*-acétylation du D-glucose.

Nous obtenons le glucose peracétylé avec un rendement quantitatif mais nous n'arrivons pas à la fin de notre synthèse ceci à cause de l'instabilité du bromure de glycoside que nous n'arrivons pas à isoler et qui se dégrade lors du traitement.

[166] K. Bischofberger, R. H. Hall, *Carbohydr. Res.* **1976**, 52(1), 223-227.

[167] R. E. Ireland, S. Thaisrivongs, N. Vanier, C. S. Wilcox, *J. Org. Chem.* **1980**, 45(1), 48-61.

[168] S. J. Eitelman, R. H. Hall, A. Jordaan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**(6), 595-600.

[169] L. Somsak, I. Nemeth, *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, 12(4-5), 679-684.

[170] J. H. P. Pollon, G. Llewellyn, J. M. Williams, *Synthesis* **1989**(10), 758-759.

[171] P. de Pouilly, A. Chenede, J. M. Mallet, P. Sinay, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130(3), 256-265.

[167] R. E. Ireland, S. Thaisrivongs, N. Vanier, C. S. Wilcox, *J. Org. Chem.* **1980**, 45(1), 48-61.

[162] E. Fischer, C. Zach, *Sitzb. kgl. preuss. Akad.* **1913**, 311-317.

[172] C. L. Forbes, R. W. Franck, *J. Org. Chem.* **1999**, 64(4), 1424-1425.

[173] K. P. R. Kartha, R. A. Field, *Tetrahedron* **1997**, 53(34), 11753-11766.

On peut citer une autre méthode proposée par Sinay et coll. qui ont synthétisé des glycols, sans passage par le bromure de glycoside, par réduction de thiophényl glycosides par un lithien $\text{Li}^+[\text{C}_{10}\text{H}_8]^-$ dans le THF^[174].

1.2)-Méthode 'one pot'

Dans le but de réduire le nombre d'étapes, nous nous sommes intéressés à la méthode 'one pot' décrite par Koreeda et coll.^[175] pour l'obtention du 3,4,6 tri-*O*-acétyl-D-glucal à partir du glucose.

La peracétylation du D-glucose est effectuée avec Ac_2O en présence d'une quantité catalytique d'acide perchlorique, la bromation en position anomérique est ensuite effectuée par un excès d'acide bromhydrique à 33% dans l'acide acétique, cet excès étant neutralisé *in situ* par de l'acétate de sodium. Le dérivé bromé n'est pas isolé dans ce cas, mais on enchaîne directement par l'élimination réductrice qui est réalisée par un 'complexe' zinc / sulfate de cuivre dans un mélange acide acétique / eau.

Le problème rencontré dans cette réaction est d'agiter uniformément le système biphasique (la poudre de zinc en suspension dans un grand volume de solvant, soit plus de 2 L, cf. partie expérimentale page 166). En effet, à cause de sa densité plus élevée, le zinc a tendance à décanter et à prendre en masse, ce qui diminue sa surface de contact avec le substrat et donc sa réactivité comme réducteur. Pour remédier à ce problème, la solution a été de réaliser la manipulation avec un agitateur demi-lune mû par un puissant moteur électrique (agitation mécanique) :

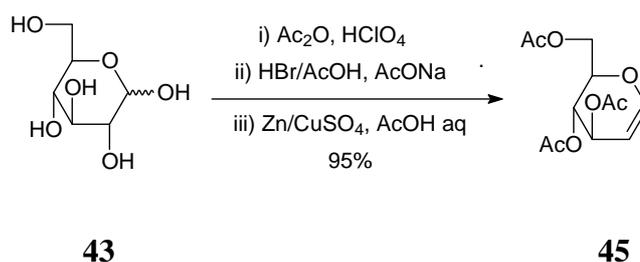


Schéma 29 : Synthèse du D-glucal avec la méthode 'one pot' selon Koreeda et coll.^[176]

[174] A. Fernandez-Mayoralas, A. Marra, M. Trumtel, A. Veyrieres, P. Sinay, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30(19), 2537-2540.

[175] B. K. Shull, Z. Wu, M. Koreeda, *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, 15(8), 955-964.

[176] E. Wieczorek, J. Thiem, *Ibid.* **1998**, 17(4-5), 785-809.

2/-Synthèse de glycosides 2,3-insaturés.

1)-Bibliographie

L'isomérisation de sucres 1,2-insaturés en milieu acide et/ou sous l'influence de nucléophiles conduit à des dérivés 2,3-insaturés présentant en C-1 un substituant variable selon l'agent nucléophile mis en œuvre^[177].

Cette isomérisation est un réarrangement allylique qui a été étudié pour la première fois par Ferrier et Prasad^[178]. Les conditions d'un tel réarrangement sont la présence d'un bon groupement partant sur C-3 (généralement de type acétyl comme c'est le cas ici) et simultanément sur C-4 celle d'un substituant pouvant assister le départ d'un nucléofuge en position allylique ; Thiem et Wieczorek^[176] ont montré que l'existence d'un groupement tel un silyl (TBDMS) sur le carbone C-3 conduisant à des rendements médiocres en composés 2,3 insaturés d'où l'obligation de conserver un bon groupement partant sur cette position.

Cette réaction est extrêmement sensible aux conditions opératoires et doit être réalisée en milieu strictement anhydre. Quelle que soit la nature du nucléophile, un mélange d'anomères α/β est obtenu mais l'anomère α est largement majoritaire. Un autre point important est le contrôle de la température pour augmenter la sélectivité α/β . La configuration du carbone anomère est confirmée par les interactions entre H-1 et H-4 dans le cas du tri-*O*-acetyl-D-glucal comme sucre insaturé de départ, et il y a interaction lorsqu'ils sont du même côté (configuration α) et ceci a été prouvé par spectrométrie RMN en utilisant la technique NOESY^[179].

2)-Influence du catalyseur

Le réarrangement de Ferrier est le plus souvent catalysé par le complexe trifluoroborure-éther diéthylique (BF₃·OEt₂). D'autres méthodes de catalyse sont rapportées dans la littérature : entre autres, l'utilisation des couples tétrachlorure d'étain/dichloroéthane^[180], LiBF₄/CH₃CN^[181], FeCl₃/DCM^[182], InCl₃/DCM^[183], Sc(OTf)₃/DCM^[184], ZnCl₂/Tol^[185]. Le choix

[177] G. Descotes, J.-C. Martin, *Carbohydr. Res.* **1977**, 56(1), 168-172.

[178] R. J. Ferrier, N. Prasad, *J. Chem. Soc. C* **1969**(4), 570-575.

[176] E. Wieczorek, J. Thiem, *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, 17(4-5), 785-809.

[179] R. N. De Oliveira, J. R. D. F. Filho, R. M. Srivastava, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43(12), 2141-2143.

[180] G. Gryniewicz, W. Priebe, A. Zamojski, *Carbohydr. Res.* **1979**, 68(1), 33-41.

[181] B. S. Babu, K. K. Balasubramanian, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40(31), 5777-5778.

[182] C. Masson, J. Soto, M. Bessodes, *Synlett* **2000**(9), 1281-1282.

de ce catalyseur peut influencer le résultat final dans certains cas. En particulier, le traitement du 3,4,6-tri-*O*-acétyl-1,5-anhydro-2-deoxy-D-*lyxo*-hex-1-énol par le méthanol en présence du complexe trifluorure de bore-éther diéthylique ne conduit au méthyl 4,6-di-*O*-acétyl-2,3-dideoxy-D-threo-hex-2-enopyranoside qu'avec un rendement médiocre ; par contre, l'utilisation d'un autre acide de Lewis tel que SnCl₄ conduit facilement au glycoside 2,3-insaturé avec un bon rendement^[180]. Un autre catalyseur particulier, la 'Montmorillonite' a été proposée pour catalyser la réaction de Ferrier^{[186], [179]}. Enfin, les acides de Brønsted-Lowry comme l'acide chlorhydrique ne provoquent pas l'isomérisation dans certains cas, en particulier celle du 1,5-anhydro-3,4,6-tri-*O*-benzyl-1,2-didésoxy-D-*arabino*-hex-1-énol^[177].

3)-Influence des solvants

Le premier solvant utilisé pour cette réaction a été le benzène^[187]. Vu sa toxicité, les chercheurs l'ont rapidement remplacé par d'autres solvants comme le DCM^[181], CH₃CN^[181], CHCl₃^{[186], [179]}. Par contre, des solvants basiques tels que le THF sont peu recommandés pour ce réarrangement car ils désactivent le catalyseur en formant un complexe par l'intermédiaire des électrons libres de leur oxygène^[182].

4)-Influence du nucléophile

Nous avons vu précédemment que l'isomérisation de sucres 1,2-insaturés s'observe en présence d'acide de Lewis ou sous l'influence de nucléophiles en présence d'un catalyseur. Dans la plupart des cas, les nucléophiles les plus utilisés pour l'obtention des *O*-glycosides 2,3-insaturés sont des alcools plus ou moins insaturés, symétriques ou non, les alcools tertiaires

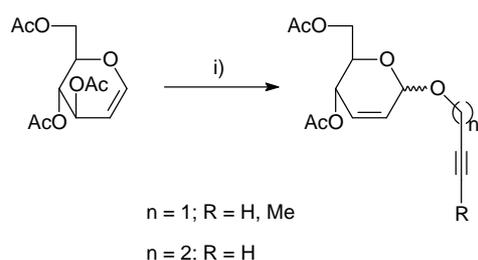
-
- [183] B. S. Babu, K. K. Balasubramanian, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41(8), 1271-1274.
[184] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, C. V. S. R. Murthy, G. M. Kumar, *Synlett* **2000**(10), 1450-1451.
[185] D. R. Kelly, M. R. Picton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**(10), 1559-1569.
[180] G. Gryniewicz, W. Priebe, A. Zamojski, *Carbohydr. Res.* **1979**, 68(1), 33-41.
[186] G. V. M. Sharma, K. Venkata Ramanaiah, K. Krishnudu, *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, 5(10), 1905-1908.
[179] R. N. De Oliveira, J. R. D. F. Filho, R. M. Srivastava, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43(12), 2141-2143.
[177] G. Descotes, J.-C. Martin, *Carbohydr. Res.* **1977**, 56(1), 168-172.
[187] R. J. Ferrier, *Methods. Carbohydr. Chem.* **1965**, 20, 67.
[181] B. S. Babu, K. K. Balasubramanian, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40(31), 5777-5778.
[182] C. Masson, J. Soto, M. Bessodes, *Synlett* **2000**(9), 1281-1282.

étant rarement utilisés^[188]. Babu et Balasubramanian^[181] ont utilisé des thiols comme nucléophiles dans l'acétonitrile en présence de LiBF₄ avec de bons rendements.

Wieczorek et Thiem^[176] ont généralisé cette réaction aux amino-alcools et à certains diols ; ils ont ainsi travaillé sur deux composés modèles, la diéthanolamine et le 2-amino-1,3-propanediol, avec la protection de la fonction amine par le groupement Fmoc pour éviter la formation d'un complexe entre l'amine et l'acide de Lewis. Ces deux alcools donnent en présence du catalyseur BF₃•OEt₂ les glycosides 2,3-insaturés correspondants avec des rendements moyens à partir du 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal.

5)-Réarrangements de Ferrier sur le 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal

Le réarrangement de Ferrier a déjà été appliqué dans notre laboratoire par Moufid^[189] qui a préparé des glucosides d'acétyléniques par condensation de différents alcools sur le 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal en présence du complexe trifluoroborure-éther diéthylique dans le DCM à température ambiante :



i) $R-C\equiv C-(CH_2)_nOH$, BF₃•OEt₂, CH₂Cl₂, t.a.

Schéma 30

Nous avons essayé de tirer profit du réarrangement de Ferrier déjà utilisé dans notre laboratoire^[127] pour préparer des *O*-glucosides d'acétyléniques symétriques par double condensation de différents diols sur le 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal en présence du complexe trifluoroborure-éther diéthylique. La condensation équimolaire de différents diols symétriques, qui sont de la forme HO(R¹R²)CAC(R¹R²)OH, sur le 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal en présence du même complexe étherate de trifluorure de bore dans le DCM à température ambiante fournit les

[188] S. Hanessian, P. C. Tyler, Y. Chapleur, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22(46), 4583-4586.

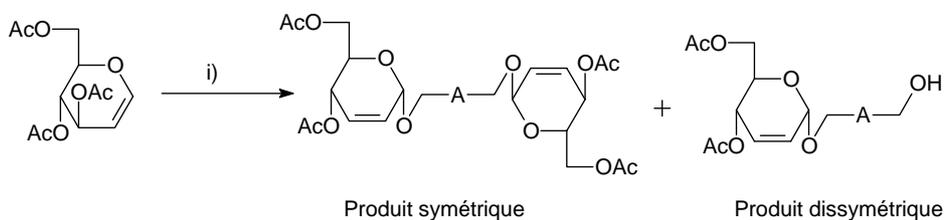
[181] B. S. Babu, K. K. Balasubramanian, *Ibid.* **1999**, 40(31), 5777-5778.

[176] E. Wieczorek, J. Thiem, *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, 17(4-5), 785-809.

[189] N. Moufid, Y. Chapleur, P. Mayon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**(8), 999-1007.

[127] N. Moufid, *These de l'U.H.P. Nancy I* **1990**.

glucosides α très majoritaires (>80%) par réaction d'une fonction alcool ; le produit dissymétrique généralement plus soluble que le diol de départ dans le DCM, réagit une nouvelle fois sur le 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal et conduit au produit symétrique secondaire désiré.



i) HOCH₂—A—CH₂OH, BF₃·Et₂O, DCM, 0°C

Schéma 31

Nous avons essayé d'optimiser l'obtention du produit de la double condensation voulu, en doublant la stœchiométrie du 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal par rapport au réactif, le diol. Le problème rencontré pour la mise en oeuvre de cette réaction a été de trouver le solvant adéquat qui solubilise le réactif à température ambiante.

Nous avons travaillé sur quatre diols à des températures proches de 0°C et nos résultats sont regroupés dans le tableau ci-après :

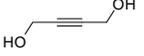
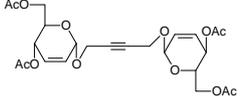
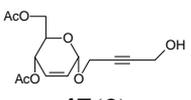
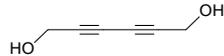
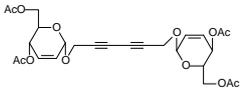
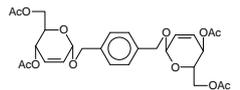
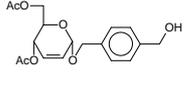
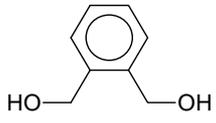
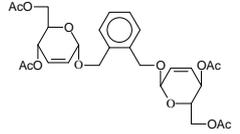
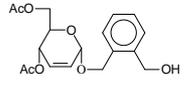
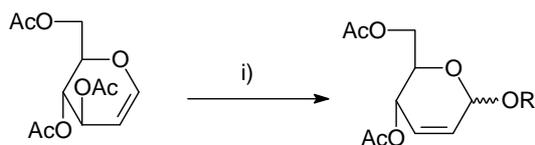
| Entrée | Diols | Durée de réaction | Produits (Rdt %) | |
|--------|---|-------------------|---|---|
| | | | Sym | Dissym |
| 1 |  | 1h30' |  46(92) |  47(3) |
| 2 |  | 6 h |  48(85) | - |
| 3 |  | 1h |  49(91) |  50(5) |
| 4 |  | 2 h |  51(81) |  52(6) |

Tableau 2

5.1)-Synthèse de bis-glycosides d'alkyle 2,3-insaturés

La proportion de disaccharides α,α' est très largement majoritaire d'après les analyses RMN ^1H ; la proportion d' α,β ou de β,β' peut être estimée inférieure à 4%. Nous avons aussi soumis d'autres alcools au réarrangement de Ferrier pour avoir des glycosides qui seront nos substrats de départ pour les autres voies de synthèses de glycophanes qui seront décrites dans le prochain chapitre. Nous avons opéré dans les conditions similaires à celles décrites ci-dessus :



i) $BF_3 \cdot OEt_2$, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$

Schéma 32

Les rendements d'obtention des glycosides **53**, **55** et **54**, sont excellents pour les deux premiers et bons pour le dernier et ceci avec une bonne sélectivité α/β très en faveur de l'anomère α qui est ensuite isolé par purification sur colonne ouverte :

| Entrée | Alcool | temps | Rdt(%) | Produits |
|--------|--------|--------|--------|----------|
| 1 | | 2h | 97 | |
| 2 | | 2h | 85 | |
| 3 | | 1h 30' | 96 | |

Tableau 3

6)-Déprotection des glycosides

Bien que les méthodes de désacétylation soient nombreuses, nous avons utilisé la transestérification dans les conditions de Zemplén^[190] car c'est la plus facile à mettre en oeuvre. Une quantité catalytique de sodium métallique réagit sur du méthanol anhydre pour fournir une solution de méthylate de sodium qui permet de libérer les quatre hydroxyles des *bis*-glycosides

[190] G. Zemplen, E. Pacsu, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, 62, 1613-1614.

46, 48, 49, 51 en livrant quasi-quantitativement les tétrols **56, 57, 58, 59** et de l'acétate de méthyle distillable comme sous-produit :

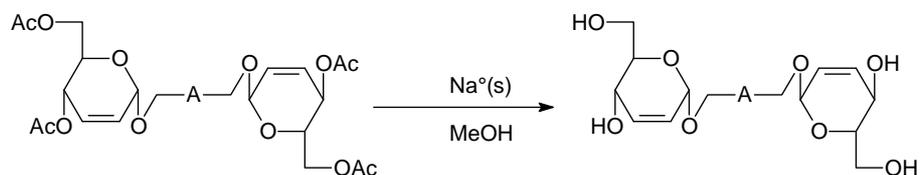


Schéma 33 : Désacétylation selon Zemplén

Les résultats de cette désacétylation sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

| Substrat | A | Produit obtenu | Rdt(%) |
|-----------|---|----------------|--------|
| 46 | | | 97 |
| 48 | | | 93 |
| 49 | | | 98 |
| 51 | | | 99 |

Tableau 4

7)-*Protections des alcools primaires*

La réactivité des deux hydroxyles, primaire et secondaire (en position 6 et 4) du sucre insaturé ne permet pas de sélectivité directe pour une *O*-alkylation. On effectue une protection préalable de l'hydroxyle primaire par un groupement encombré qui réagira plus difficilement en position secondaire principalement pour des raisons stériques. Parmi les différents groupements protecteurs envisagés, notre choix s'est porté sur le groupement trityle^[191] du fait de sa très bonne stabilité en milieu basique. Sa déprotection s'effectuant par l'utilisation d'ion H^+ ou en présence d'acide de Lewis, ce groupement pourra être conservé au cours de la synthèse, limitant ainsi le nombre de réactions secondaires toujours possibles :

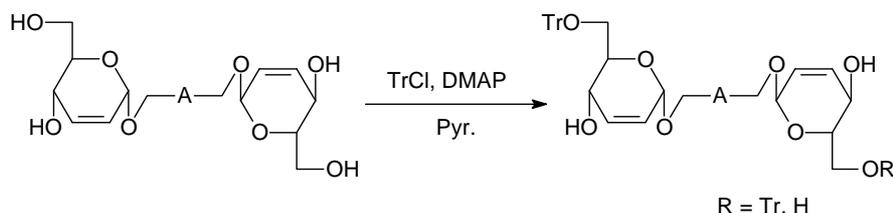


Schéma 34

La purification des éthers de trityle obtenus se faisant sur colonne ouverte de silice, et pour éviter tout risque de clivage de la liaison éther sur silice^[192], nous avons au préalable désactivé la silice par de la diisopropylamine. Nos résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

[191] B. Helferich, *Adv. Carbohydr. Chem* **1948**, 3, 79-111.

[192] B. Das, G. Mahender, V. Sunil Kumar, N. Chowdhury, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45(36), 6709-6711.

| Entrée | Substrat | A | Produit sym. | Produit dissym. |
|--------|-----------|---|--|---------------------------------|
| 1 | 56 | | <p align="center">60, (94%)</p> | <p align="center">61</p> |
| 2 | 57 | | <p align="center">62, (85%)</p> | <p align="center">63</p> |
| 3 | 58 | | <p align="center">64, (94%)</p> | - |
| 4 | 59 | | <p align="center">65, (76%)</p> | - |

Tableau 5 :

8)-Bis-tritylation des tétrols

Le groupement trityle a donc été retenu pour la suite de notre travail comme étant notre groupement protecteur standard compte tenu de bons rendements obtenus et de sa stabilité dans les conditions que nous allons utiliser par la suite.

8.1)-Réduction de l'insaturation C-2/C-3

D'après les observations de Belghiti^[4], la présence de la double liaison C-2 et C-3 dans le diol **64** favorise des réactions secondaires au moment de la détritylation ; c'est pour cette raison que nous avons choisi délibérément de réduire cette insaturation même si elle induit une moindre rigidité par rapport à ce que serait une 'cage' conservant cette insaturation.

[4] T. Belghiti, These de l'U.H.P. Nancy 1 (Nancy), **2003**.

Pour réduire cette insaturation, il était indispensable de choisir un catalyseur doux qui permette une réduction chimiosélective, le risque d'hydrogénolyser la liaison *O*-benzyle en position anomérique et/ou de détrituler n'étant pas nul. Nous avons retenu le palladium à 5% déposé sur carbonate de calcium. Cette catalyse douce livre le produit saturé voulu **66** avec un très bon rendement (environ 98%) :

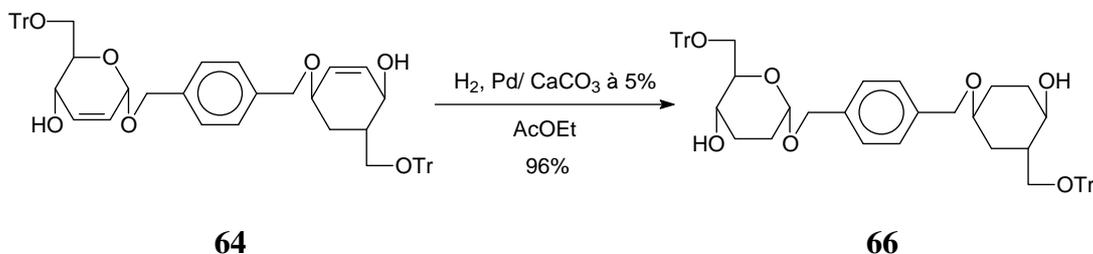


Schéma 35 : Hydrogénation chimiosélective du disaccharide **64**

Il faut noter que le produit et le substrat de départ sont indiscernables en ccm : la seule façon de les distinguer étant le test d'oxydation de la double liaison par le permanganate en milieu acide. L'absence de réactions secondaires permet d'obtenir un produit de pureté satisfaisante avec un rendement de 96% directement utilisable dans l'étape suivante sans autre purification qu'une simple filtration sur Célite®.

9)-*O*-Alkylation sur le carbone C-4.

La *O*-alkylation des diols **60**, **62**, **66**, **65** en position C-4 a été réalisée par catalyse par transfert de phase^[193]. La catalyse par transfert de phase est une méthode de synthèse permettant de réaliser, dans un milieu biphasé (liquide-liquide ou liquide-solide), des réactions de substitution nucléophile impossibles ou difficiles à réaliser en milieu monophasé. Le principe de cette méthode repose sur le fait qu'un réactif nucléophile anionique, formé en milieu aqueux par action d'une base forte sur un acide ou un pseudo-acide, se trouve concentré dans ce milieu auquel le substrat organique n'est pas ou peu miscible et présente une réactivité très atténuée par la solvation spécifique due au solvant protique. La phase organique contient le substrat à transformer et l'agent alkylant lipophile ; la seconde phase est la solution aqueuse de base, dans ce cas, une solution de soude à 50%. Un agent de transfert de phase du type sel d'ammonium quaternaire est nécessaire. La réaction se fait en deux étapes : la première est la formation de l'alcoolate par abstraction du proton à l'interface. La substitution du cation Na⁺ par le cation N⁺Bu₄, qui est plus gros et plus symétrique, entraîne la paire RO⁻Bu₄N⁺ dans la phase

[193] P. D. Cesare, B. Gross, *Carbohydr. Res.* **1976**, 48(2), 271-276.

organique et enfin facilite l'attaque de RO^- sur R' avec départ de X^- ce qui constitue la fin de la deuxième étape. La paire NBu_4X se distribue en faveur de la phase aqueuse et le cycle peut recommencer.

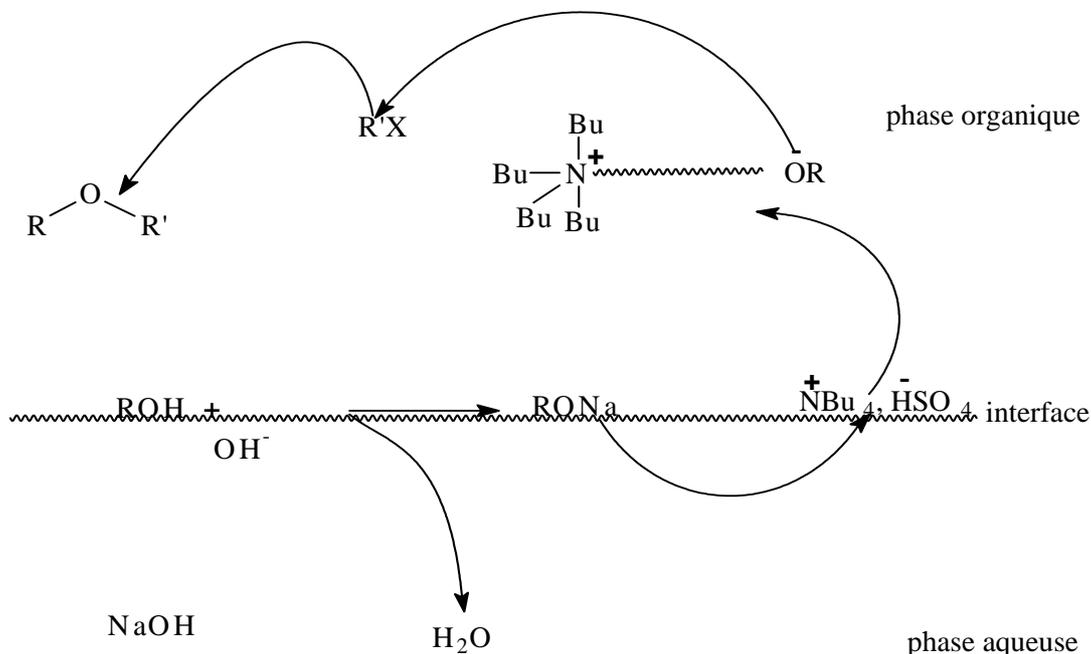


Schéma 36 : Mécanisme de la *O*-alkylation par transfert de phase

La *O*-propargylation en C-4 des diols protégés par les groupements trityles sur les positions C-6 est réalisée par l'utilisation de 4 éq. soit 2 éq. par OH d'agent alkylant. Une purification sur colonne de silice nous a permis de séparer les composés monopropargylés, qui sont dans ce cas des produits secondaires, des composés dipropargylés avec des rendements le plus souvent supérieurs à 80 %.

Cette réaction biphasique nécessite bien sûr une agitation vigoureuse qui induit une plus grande surface de contact et, par conséquent, une augmentation de la cinétique.

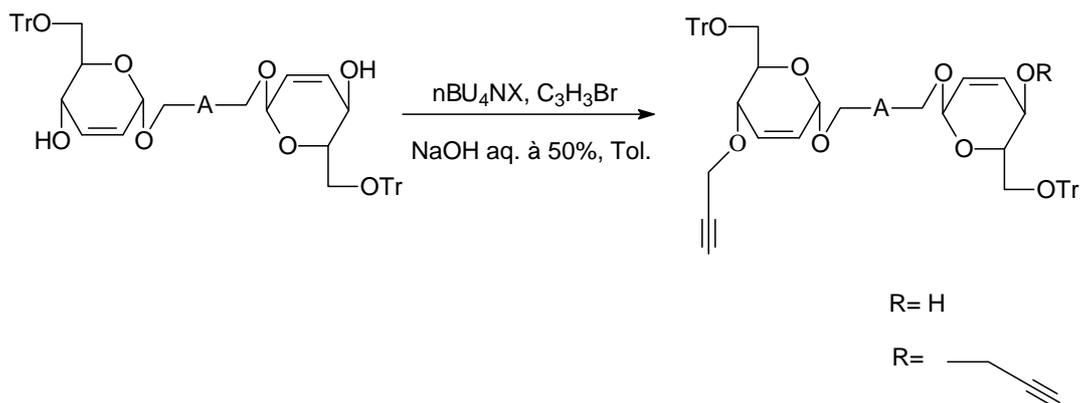


Schéma 37

Les composés monopropargylés ont été remis en réaction pour n'avoir que les composés dipropargylés puisque dans la suite nous n'avons pas d'utilisation de cet intermédiaire dans notre stratégie de synthèse. Une trop grande quantité de l'agent de transfert de phase provoque des émulsions très stables lors de la décantation et l'on observe alors trois phases difficiles à séparer et à traiter^[194].

[194] P. Caubère, *Le transfert de phase et son utilisation en synthèse organique*, Masson Paris, **1982**.

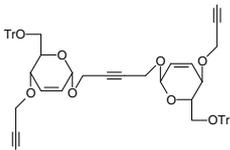
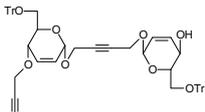
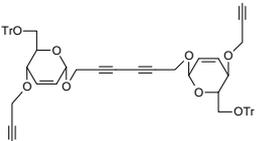
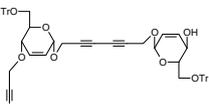
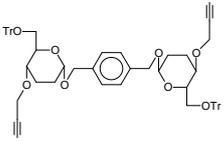
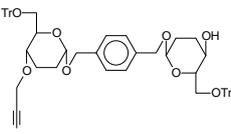
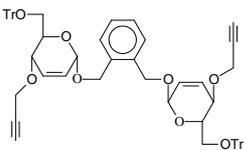
| Entrée | Substrat | Durée de réaction | Produit Sym. | Produit Dissym. |
|--------|-----------|-------------------|--|---|
| 1 | 60 | 6 h |  <p>67, (95%)</p> |  <p>68, (3%)</p> |
| 2 | 62 | 6 h |  <p>69, (68%)</p> |  <p>70, (12%)</p> |
| 3 | 66 | 12 h |  <p>71, (93)</p> |  <p>72, (4)</p> |
| 4 | 65 | 6 h |  <p>73, (89)</p> | - |

Tableau 6

III/-Cyclisation des éthers de propargyle par couplage oxydant.

Pour optimiser l'obtention du dimère voulu, Belghiti^[195] avait entrepris une synthèse linéaire qualifiée de «pas-à-pas» comme d'autres auteurs^[196], permettant de se passer de protections orthogonales^[122]. Dans cette démarche, un premier couplage oxydant amorce le cycle sur un côté, puis une deuxième propargylation introduit les deux derniers maillons acétyléniques qui vont fermer la cage lors du second et dernier couplage oxydant. Le schéma général ci-dessous explicite cette stratégie de cyclisation :

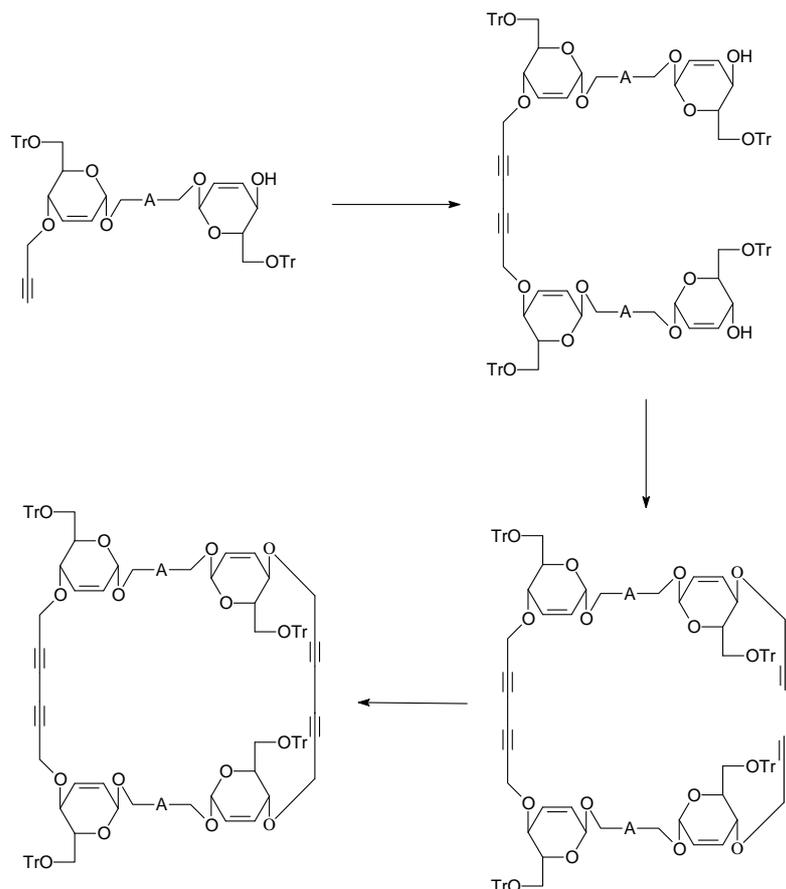


Schéma 38

Le couplage a été réalisé dans les conditions de Hay^[138] mentionnées précédemment, l'amine tertiaire utilisée dans ce cas étant la pyridine ; la réaction est réalisée sous un courant d'oxygène pour oxyder le cuivre (I) et régénérer les ions Cu(II). Dans le cas présent, le

[195] T. Belghiti, J.-P. Joly, H. Alem, Y. Chapleur, *C. R. Chimie*. **2003**, 6(5-6), 553-564.

[196] M. Srinivasan, S. Sankararaman, H. Hopf, I. Dix, P. G. Jones, *J. Org. Chem.* **2001**, 66(12), 4299-4303.

[122] J. Alzeer, C. Cai, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78(1), 242-264.

[138] A. S. Hay, *J. Org. Chem.* **1962**, 27(9), 3320-3321.

problème de concentration ne se pose pas puisque les deux substrats sont monofonctionnalisés et la seule réaction qui peut avoir lieu est donc l'obtention du produit de couplage voulu sans possibilité de polymérisation.

L'étape clef est la fermeture du cycle par un deuxième couplage oxydant, cette fois à haute dilution pour favoriser la cyclisation intramoléculaire^[197].

Pour réduire le nombre d'étapes et surtout augmenter le rendement global de la suite réactionnelle, nous avons abandonné la méthode « pas à pas » et opter pour la méthode directe. Nous opérons dans les conditions de Haute dilution^[59] et à température ambiante. Nous sommes donc revenus au cas de la première étape du schéma précédent, c'est-à-dire, celui des substrats symétriques, étherifiés en positions C-4 et C-4' par des groupements acétyléniques. Cette technique présente naturellement l'avantage de mener directement aux macrocycles voulus, sans exiger une deuxième alkylation ni un deuxième couplage :

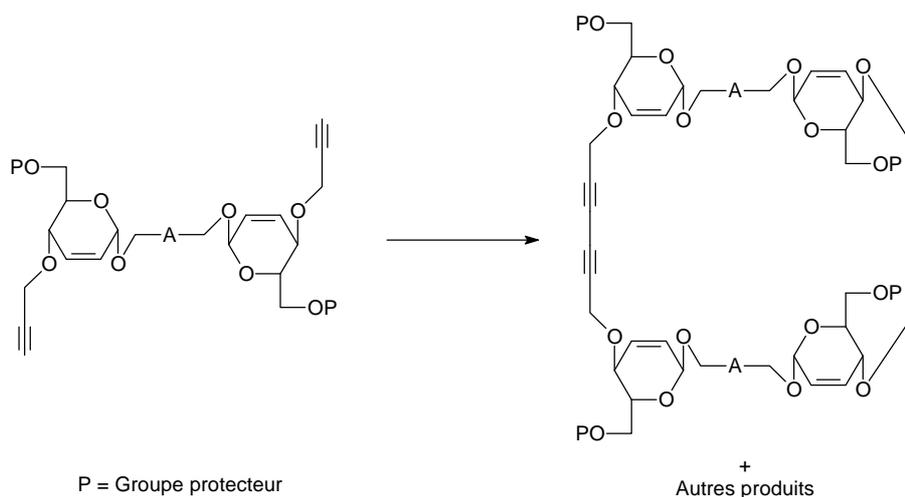


Schéma 39

1)-Macrocyclisation des éthers propargyliques par couplage direct

Nous pouvons obtenir, soit un disaccharide, si le couplage s'effectue d'une façon intramoléculaire, soit un tétrasaccharide voire un polysaccharide si le couplage se produit d'une façon intermoléculaire. La façon dont le couplage se produit dépend *a priori* fortement de la nature du bras espaceur entre les deux unités saccharidiques et bien sûr de la concentration.

[197] K. Ziegler, Methoden der Organischen (Houben Weyl), Georg Thieme, Verlag, Stuttgart, 4/2, **1955**, p. 729.

[59] L. Rossa, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1983**, 113(1), 1-86.

2)-Déprotection des éthers de trityles

Avant de pouvoir cycliser les éthers de propargyles, il a été indispensable de les détrityler, car la présence des groupements trityles induit une gêne stérique, qui interdit le rapprochement et donc la réaction des deux acétyléniques.

La première méthode utilisée pour le déblocage du trityl a été proposée par Blickenstaff^[198] dans les années soixante. Celle-ci consiste à chauffer le substrat dans une solution d'acide acétique à 56°C. Les faibles rendements et le risque de clivage de liaison glycosidique nous ont poussés à déprotéger par une quantité catalytique d'APTS dans le méthanol^[199]. Le traitement de l'éther **71** en présence d'une quantité catalytique d'APTS dans le méthanol, nous a permis d'isoler le diol **74** avec un bon rendement :

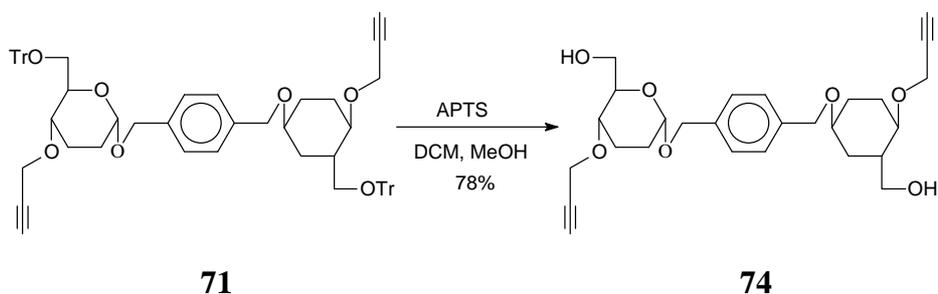


Schéma 40 : Déprotection du composé **71**

Le composé **73** soumis aux mêmes conditions n'a pas donné le *bis*-glycoside attendu mais l'analyse du spectre RMN de l'unique produit obtenu au cours de cette réaction montre qu'il s'agit bien du composé **75** :

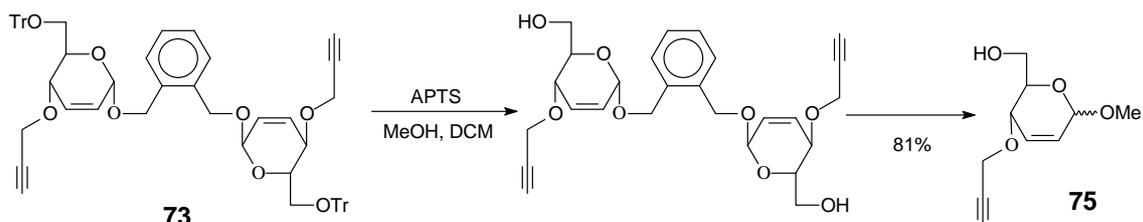


Schéma 41

En effet nous pensons que le *bis*-glycoside correspondant à la déprotection de **73** s'est bien formé mais que compte-tenu de la présence du méthanol dans le milieu, il y a eu formation de l'ion oxonium qui a provoqué une glycosylation menant au composé **75** selon :

[198] R. T. Blickenstaff, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82(14), 3673-3676.

[199] A. Ichihara, M. Ubukata, S. Sakamura, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18(39), 3473-3476.

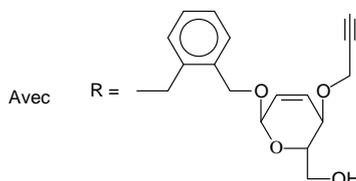
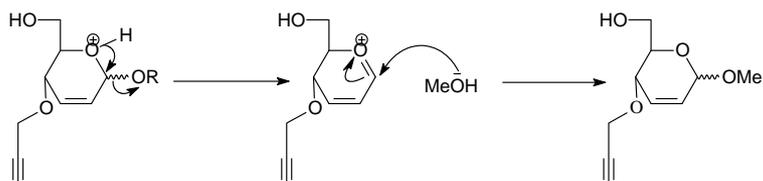
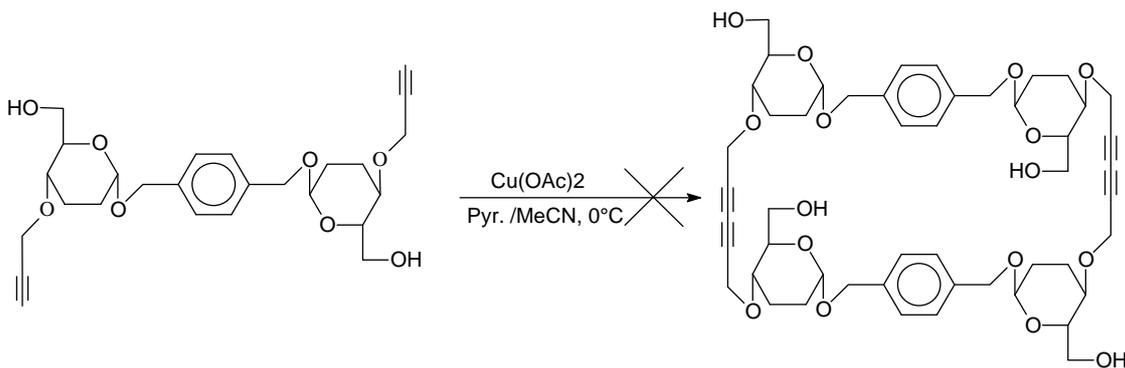


Schéma 42 : Mécanisme de méthanolyse proposé

3)-Acétylation des composés **74** et **75**

Dans les conditions déjà mentionnées à plusieurs reprises (traitement du bis-acétylénique en présence d'acétate de cuivre dans un mélange de pyridine et d'acétonitrile), il n'a pas été possible de cycliser le tétrol **74** directement par couplage oxydant :



74

Schéma 43 : Tentative de cyclisation directe du diol **74**

Le mécanisme de la réaction étant radicalaire, nous pensons qu'un substrat polaire n'était pas approprié. C'est pourquoi nous avons dû procéder à l'acétylation du diol **74** en le faisant réagir sur l'anhydride acétique, la réaction étant catalysée par de la DMAP^[200] :

[200] G. Hoefle, W. Steglich, H. Vorbrueggen, *Angew Chem (Int Ed Engl)* **1978**, 17(8), 569-570, 573.

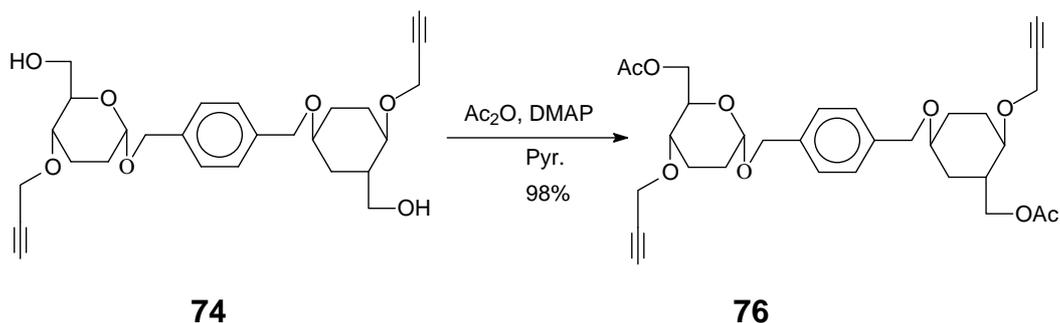


Schéma 44 : Acétylation du composé **74**

Le composé **75**, lui aussi pour les mêmes raisons, a été soumis dans les conditions énumérées ci-dessus pour obtenir **77** qui nous pensons pourraient fournir le macrocycle cible par la réaction de couplage oxydant :

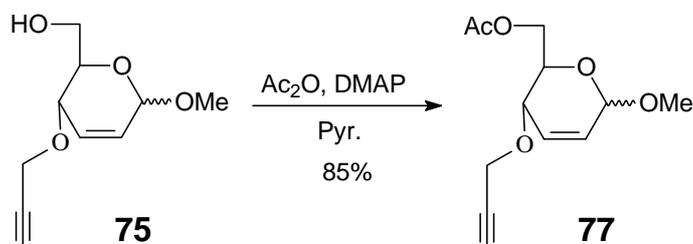


Schéma 45 : Acétylation du composé **75**

4)-Couplage du précurseur 76

Nous avons procédé au couplage oxydant d'acétyléniques vrais à partir du précurseur **76** pour obtenir des macrocycles. A partir de ces substrats, nous pouvons théoriquement obtenir, soit un tétrasaccharide, si le couplage s'effectue de façon intramoléculaire, soit un octasaccharide si le couplage se produit d'une façon intermoléculaire d'après les constatations de Belghiti^[4], voire même un polysaccharide linéaire selon que le sel de cuivre est en solution ou à l'état solide dans un complexe [Cu(OAc)₂/2 Py] d'après les constatations de Toda et Tokumaru^[201].

Pour essayer de tirer profit de l'effet de matrice du cuivre (II), qui favoriserait la cyclisation intramoléculaire, nous avons tenté la cyclodimérisation par couplage oxydant à froid du composé **76** en présence d'un large excès d'ion cuivrique dans un mélange de pyridine et d'acétonitrile à moyenne dilution (5×10^{-3} M). Nous avons pu observer que la réaction de

[4] T. Belghiti, These de l'U.H.P. Nancy 1 (Nancy), **2003**.

[201] F. Toda, Y. Tokumaru, *Chem. Lett.* **1990**(6), 987-990.

couplage se déroulait beaucoup plus vite à l'air libre que sous atmosphère d'argon. Cette observation nous a été confirmée par Srinivasan^[196] qui a observé la même chose pendant la réaction de couplage oxydant (dans les conditions de Glaser-Eglinton) pour la synthèse de ses cyclophanes. Nous isolons finalement le tétrasaccharide **78** avec un rendement correct de 75%.

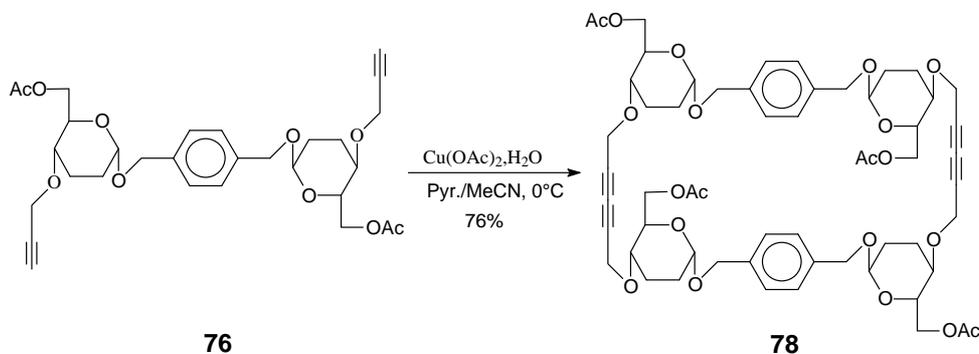


Schéma 46 : Cyclodimérisation par couplage oxydant (réaction de Glaser-Eglinton)

Le composé **77** a été lui aussi soumis dans les mêmes conditions de couplage et nous obtenons le disaccharide **79** :

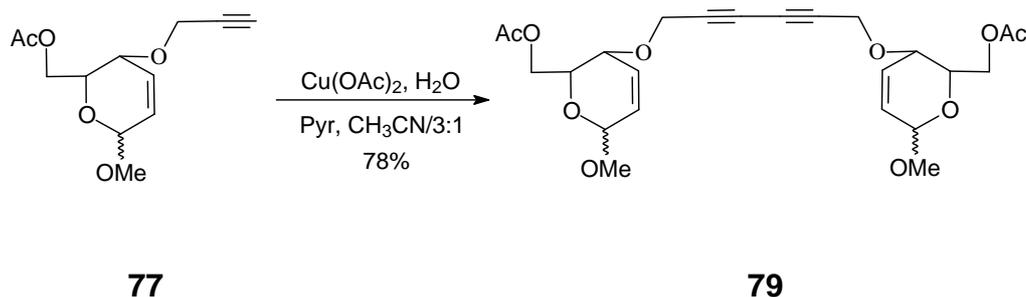


Schéma 47

IV/-Dérivatisation du Glycophane 78

Nous avons réalisé la désacétylation dans les conditions de Zemplén. Le composé **78** est insoluble dans le méthanol anhydre, nous avons utilisé un mélange MeOH / THF pour pouvoir procéder à sa désacétylation et nous isolons le composé **80** avec un rendement de l'ordre de 90 % :

[196] M. Srinivasan, S. Sankararaman, H. Hopf, I. Dix, P. G. Jones, *J. Org. Chem.* **2001**, 66(12), 4299-4303.

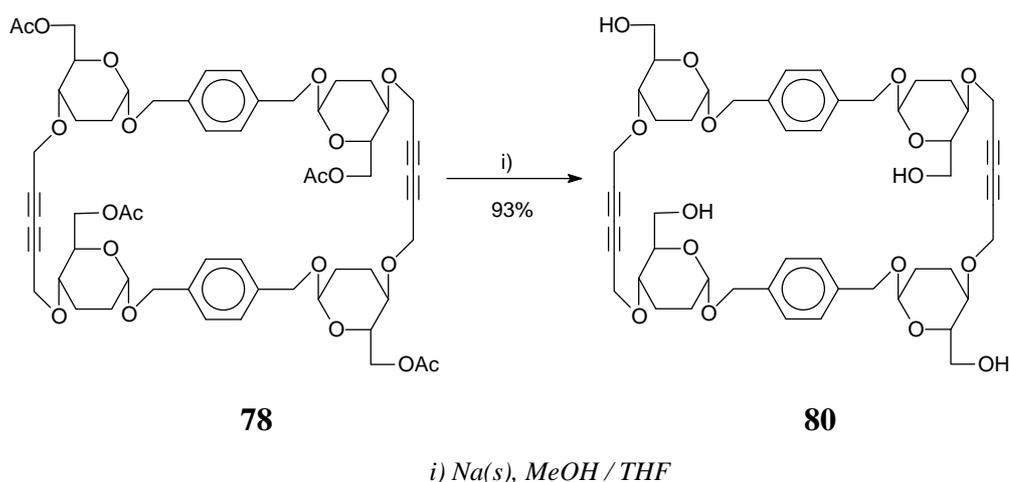


Schéma 48 : Déprotection du glycothane **78**

Une fois la molécule cible obtenue, nous avons cherché à convertir les fonctions alcools primaires qui ne confèrent pas suffisamment d'hydrosolubilité au tétrol **80**, en groupes ionisables pour augmenter cette solubilité selon le schéma suivant :

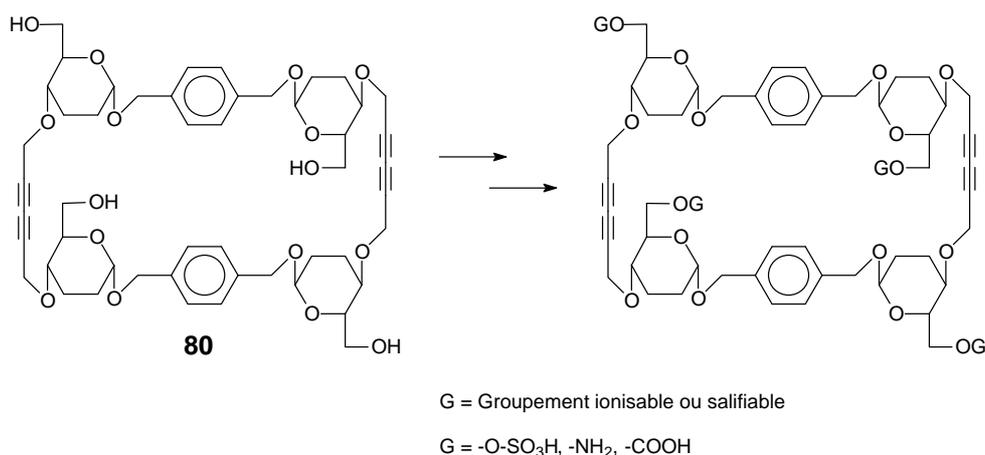
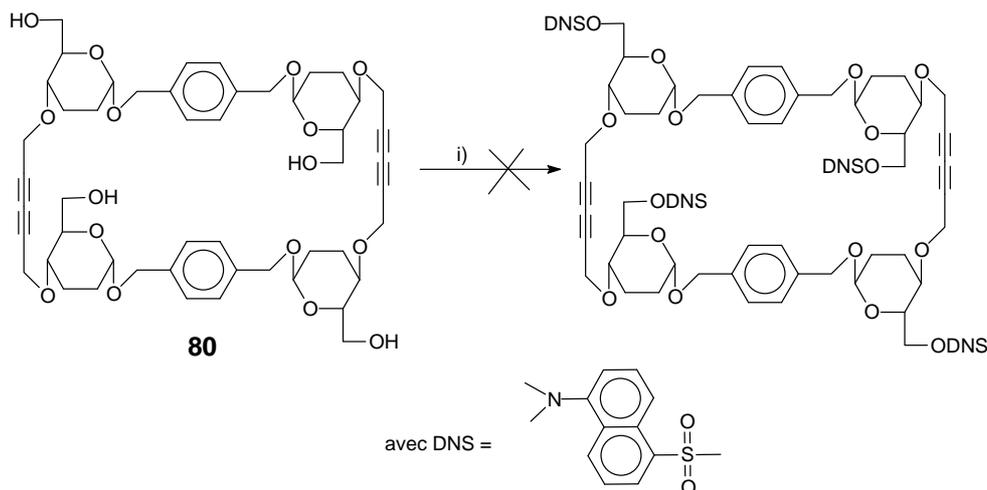


Schéma 49 : Principe de dérivatisation du tétrol **80**

1)-Tentative d'obtention d'un dérivé aminé salifiable

Pour pouvoir solubiliser le tétrol **80** en milieu aqueux (ou assimilé), nous avons pensé à le dansylter d'abord pour profiter en plus des propriétés fluorescentes^[202] des produits que nous devons obtenir. Ces produits devraient être salifiés par l'intermédiaire de l'atome d'azote. Mais cette tentative a été infructueuse :

[202] Y. Wang, T. Ikeda, H. Ikeda, A. Ueno, F. Toda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67(6), 1598-1607.



i) DNSCI 4.8 éq., Pyr, ta, 72 h.

Schéma 50 : Essai de dansylation du tétrol **80**

Toutefois, bien que nous ayons observé sur plaque des produits très fluorescents à 365 nm, le produit présumé dansylé se révèle n'être que le tétrol de départ mais en très faible quantité qui s'est superposé sur plaque avec le chlorure de dansyle dans le système d'éluant que nous avons utilisé. Nous avons donc émis l'hypothèse soit que le produit se décompose lors du traitement du brut ou bien que les conditions de synthèse ne sont pas adaptées à ce substrat. Il faudrait vraisemblablement convertir au préalable la fonction alcool en fonction amine primaire car nous avons noté dans la littérature que la réaction de dansylation ne marchait bien qu'avec les composés aminés^[203].

2)-Conversion de l'hydroxyle primaire en amine primaire.

Nous avons cherché à convertir l'alcool primaire du tétrol **80** en amine primaire par activation au moyen des sels d'alkyloxyphosphonium, méthode appliquée par Chapleur^[204] à une série de sucres. Ces sels sont obtenus par action sur le tétrabromure de carbone d'une phosphine tertiaire (PY₃, avec Y = NMe₃ pour notre cas) en présence d'un alcool suivant le schéma **51**.

[203] O. Hayashida, I. Hamachi, *J. Org. Chem.* **2004**, 69(10), 3509-3516.

[204] Y. Chapleur, Thèse de l'U.H.P. Nancy 1 (Nancy), **1976**.

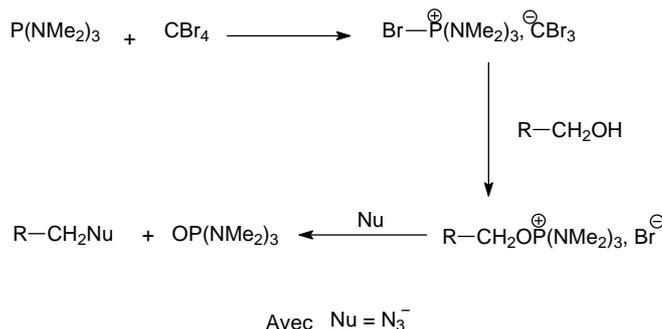


Schéma 51

Castro et coll.^{[205], [206]} ont montré que ces sels étaient stables dans le cas où Y = NMe₃. Ces composés peuvent ensuite subir une substitution nucléophile sur le carbone avec départ d'hexaméthylphosphotriamide. Cette réaction permet le passage d'un alcool à un dérivé halogéné, soufré, azoté ou cyané.

C'est ainsi que nous avons soumis le tétrol **80** dans les conditions décrites dans le schéma ci-dessous pour le convertir sous forme de sel d'alkyloxyphosphonium que nous ferions subir une substitution nucléophile au moyen de l'azidure de sodium afin d'obtenir un azide qui sera réduit en amine primaire, cette amine facilitera alors le greffage des groupements dansyles :

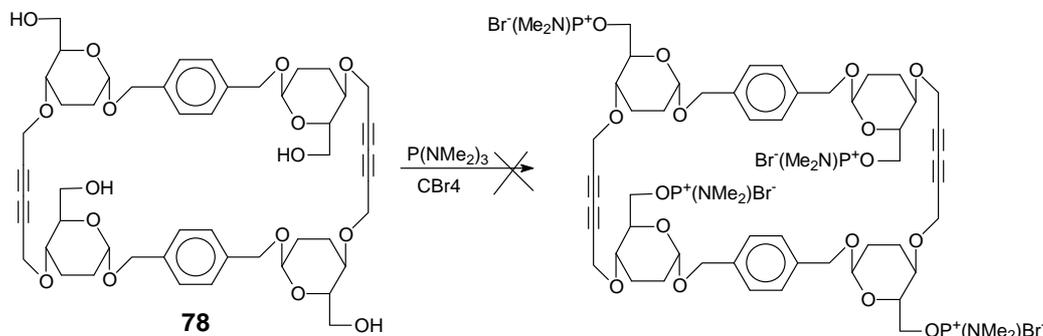


Schéma 52

Les difficultés de suivi de l'avancement de la réaction à cause des polarités du substrat et aussi du produit qui se formerait nous ont poussé après 48 heures de réaction à ajouter dans le milieu réactionnel préalablement concentré puis repris à de la pyridine de l'anhydride acétique pour pouvoir réacytuler le tétrol s'il en restait afin de mieux le différencier des produits de la réaction. Mais la c.c.m. du brut réactionnel après 30 mn nous a indiqué une

[205] B. Castro, C. Selve, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**(12), 4368-4373.

[206] B. Castro, C. Selve, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**(6), 2296-2298.

miltitude de taches et nous n'avons pas retrouvé ni les signaux du substrat ni des produits qui se formeraient par analyse RMN du brut réactionnel.

3)-Réduction des triples liaisons

Le tétrol **80** s'est révélé moins stable que le composé acétylé **78** après seulement quelques jours de stockage dans le réfrigérateur et même à l'abri de la lumière par simple analyse par ccm. Nous avons donc pensé à réduire les triples liaisons pour essayer d'apporter un peu plus de flexibilité. La réduction totale des triples liaisons a été réalisée par hydrogénation catalytique sous pression normale en 48 heures :

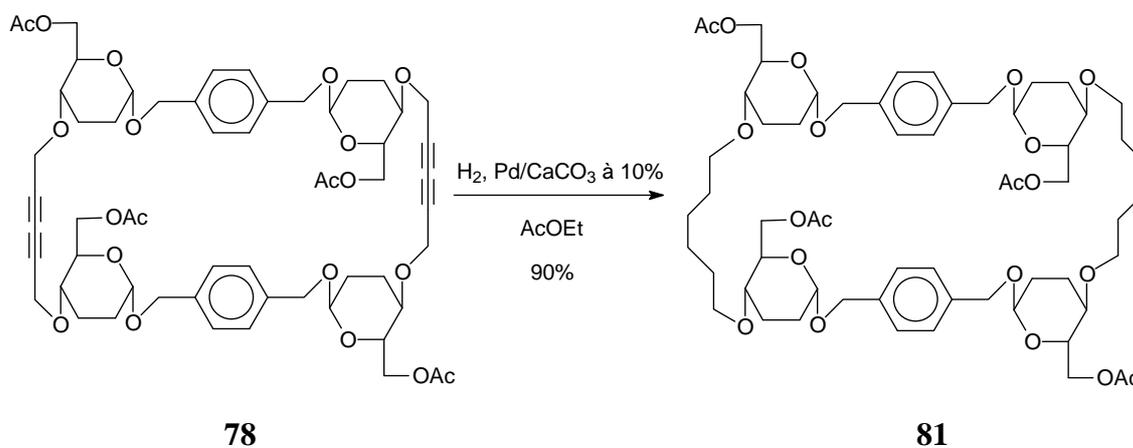


Schéma 53

Les données spectroscopiques du composé **81**(RMN ¹³C) sont en accord avec la structure attendue car on observe la disparition des carbones quaternaires du segment 1,4-butanediyne du composé **78** qui se situent entre 75 et 76,5ppm :

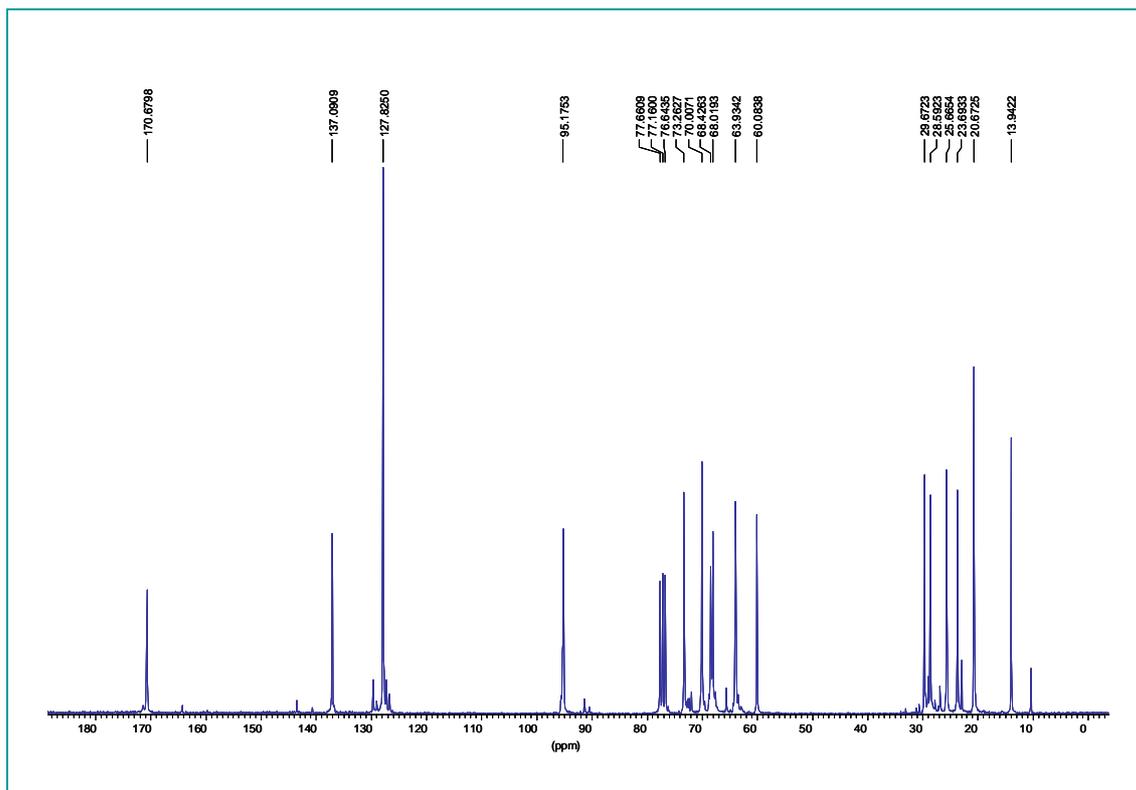


Figure 46 : Spectre ^{13}C du tétrasaccharide réduit **81**

Ce macrocycle obtenu par réduction chimiosélective de la triple liaison sans rupture de la liaison glycosidique a fait l'objet d'un premier essai de complexation par le baryum sous forme de picrate dans D_2O mais son insolubilité dans le milieu réactionnel n'a pas permis d'étudier sa capacité d'inclusion par effet hydrophobique. Nous pensons que la solubilisation de **81** en milieu aqueux est indispensable pour permettre de mieux étudier sa capacité d'inclusion des cations et autres invités par cet effet.

Le tétrol **80** a été lui aussi réduit en tétrol saturé **82** en utilisant les mêmes conditions d'hydrogénation que pour l'obtention de **81**

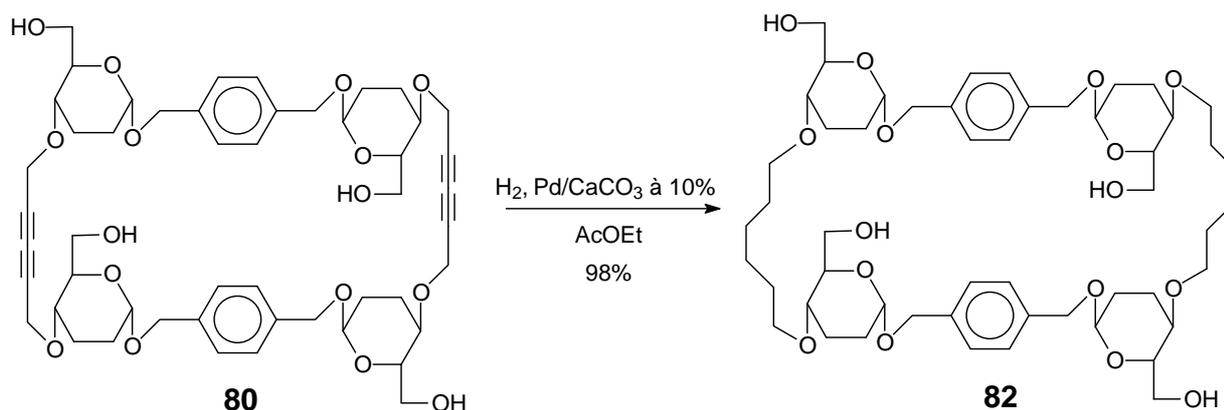


Schéma 54

4)-Désacétylation du tétrasaccharide réduit **81**

Nous avons réalisé la désacétylation de **82** dans les conditions de Zemplén. Le tétrasaccharide **81** est par contre soluble dans le méthanol anhydre, et nous obtenons le composé **82** avec un rendement de l'ordre de 90 % :

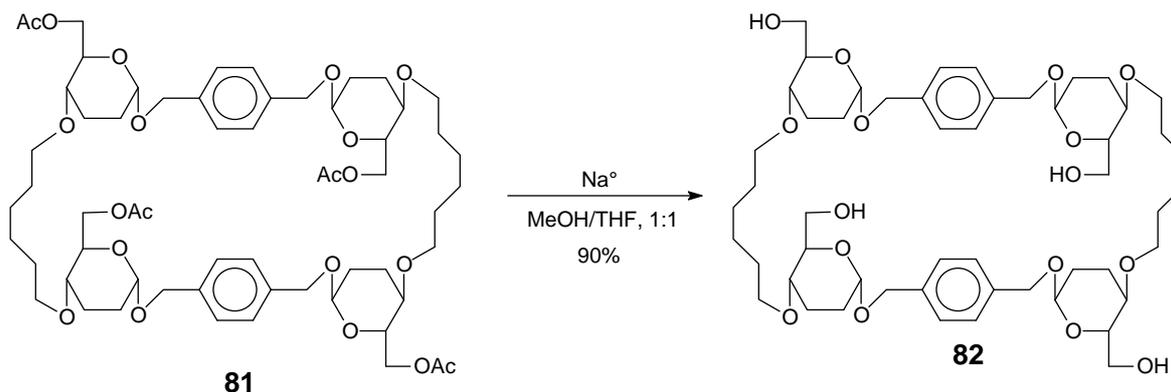
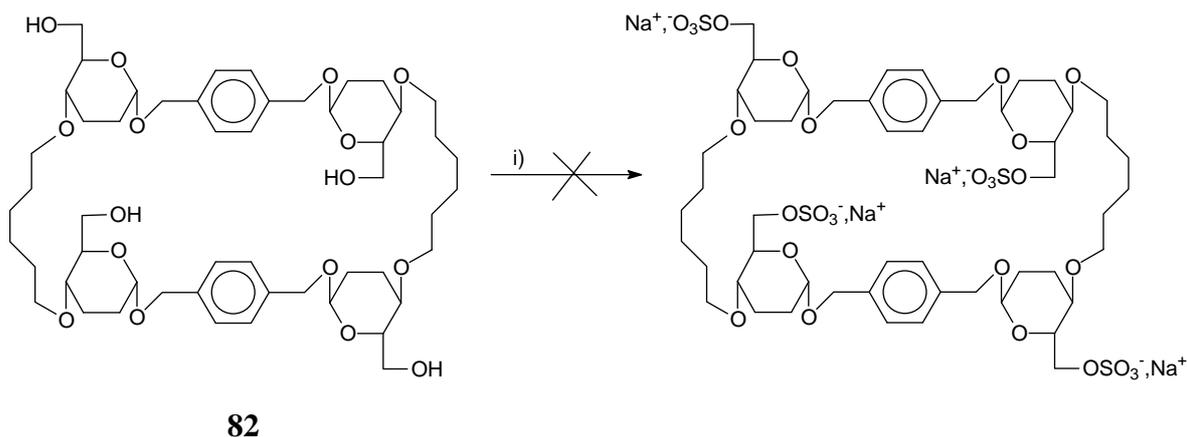


Schéma 55

5)-Essai de sulfatation du tétrol **82**

Nous avons pensé introduire des groupements sulfates au niveau du carbone C-6 pour conférer de l'hydrosolubilité et étudier l'inclusion de certains invités comme l'Acyclovir par effet hydrophobe comme l'avait fait Parrot-Lopez et coll.^[207] en étudiant la complexation par des CDs amphiphiles sulfatées par spectroscopie de masse :

[207] A. Dubes, G. Degobert, H. Fessi, H. Parrot-Lopez, *Carbohydr. Res.* **2003**, 338(21), 2185-2193.



i) SO_3 / Pyr., DMF anhydre, reflux à 60°C

Schéma 56

Cet essai aussi a été infructueux car nous avons observé la dégradation du composé **82**.

Le composé **79** a été désacétylé dans les conditions de Zemplén pour avoir le composé **83** qui nous a servi de test pour une tentative de sulfonation :

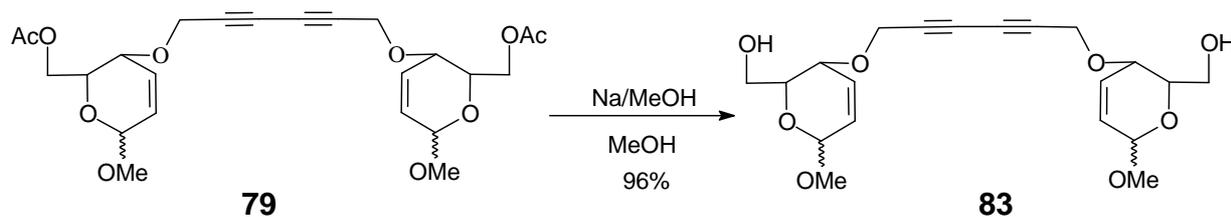


Schéma 57

6)-Tentative de tosylation du bis-glycoside **66**

Les difficultés rencontrées pour convertir en groupement ionisable l'hydroxyle du C-6 nous ont poussés à imaginer à introduire d'abord un groupe partant sur le C-6 du composé **66** avant d'avoir l'éther symétrique de propargyle. C'est ainsi que l'on a d'abord acétylé celui-ci :

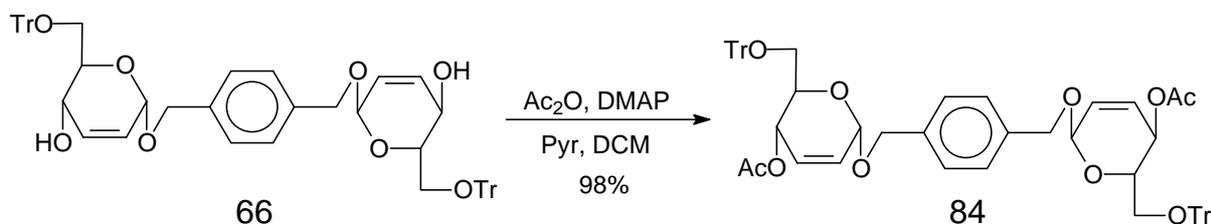


Schéma 58

Le composé **84** devrait ensuite être détritylé, tosylé, désacétylé au niveau du C-4 avant une *O*-alkylation :

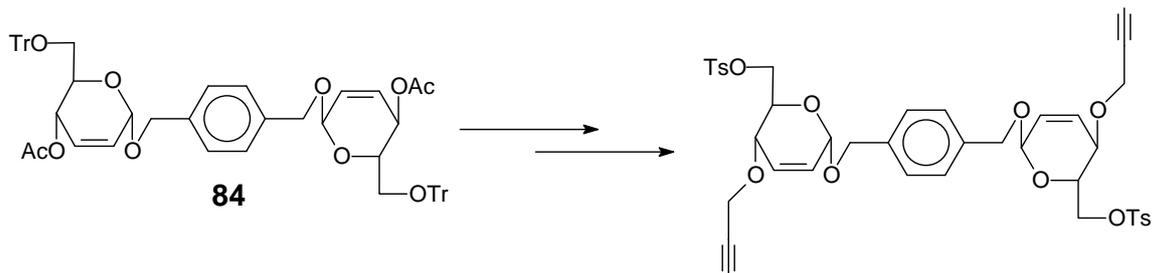


Schéma 59

Mais la tentative de tosylation n'a pas été concluante car le produit se dégradait au moment de la purification sur colonne et ceci pourrait être dû à l'acidité de la silice qui n'a pas été désactivée au moyen d'une base non nucléophile telle que la diisopropylamine.

7)-Synthèse du 6-*O*-tosyl-D-glucal

Nous avons pensé obtenir le 6-*O*-tosyl-D-glucal que l'on convertirait en 6-Bromo-D-glucal. Ce dernier sera soumis à la double réaction de Ferrier qui donnerait le *bis*-glycoside correspondant qui sera traité comme les *bis*-glycosides précédents issus de la réaction de Ferrier jusqu'au couplage oxydant. C'est ainsi que la suite réactionnelle suivante a été adoptée :

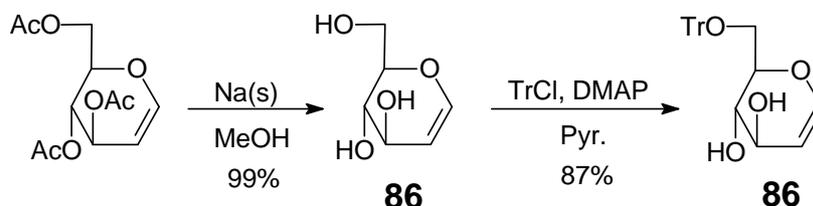


Schéma 60

Le composé **86** a été acétylé, détritylé puis tosylé pour obtenir le composé **89** avec un rendement global de 32 % depuis le composé **86** :

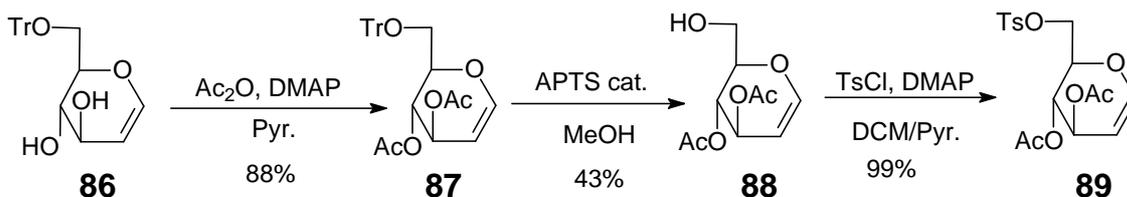


Schéma 61

8)-Obtention directe du 6-O-tosyl-D-glucal

Dans le but d'améliorer le rendement d'obtention de **89** en réduisant le nombre d'étapes, nous avons tenté une tosylation sélective au niveau du carbone C-6 de **85**, nous obtenons **90**.

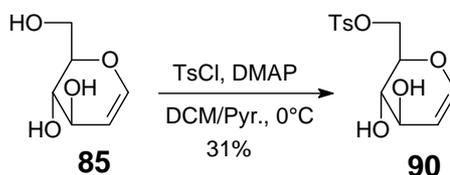


Schéma 62

L'acétylation de **90** livre **89** avec un rendement quantitatif. Le composé **89** soumis aux conditions de la réaction de Ferrier ne fournit pas le *bis*-glycoside voulu et ceci est dû à la présence de l'acide qui dégrade le tosylo qui est un bon groupe partant.

9)-Obtention du 4,6-O-benzylidène-D-glucal

Nous avons entrepris d'après les travaux d'Evans et Coll.^[208] la synthèse du 4,6-*O*-benzylidène-D-glucal. Nous pensons soumettre celui-ci aux conditions de la double réaction de Ferrier pour obtenir des *bis*-glycosides protégés. Une débenzylation sélective de ces *bis*-glycosides conduirait au composé benzylé en C-6 et libre en C-4.

Le méthyl- α -D-glucopyranoside a été protégé sous forme de benzylidène. La triflation sélective du composé **91** livre uniquement le composé **92** avec un bon rendement. Une substitution nucléophile sur **92** donne **93** avec une inversion de configuration au niveau du C-2. Une élimination réductrice de **93** en présence d'une quantité catalytique de H₂PtCl₆ donne le benzylidène glucal **94** qui par acétylation livre **95** avec un rendement quantitatif :

[208] D. J. Chambers, G. R. Evans, A. J. Fairbanks, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14(13), 1767-1769.

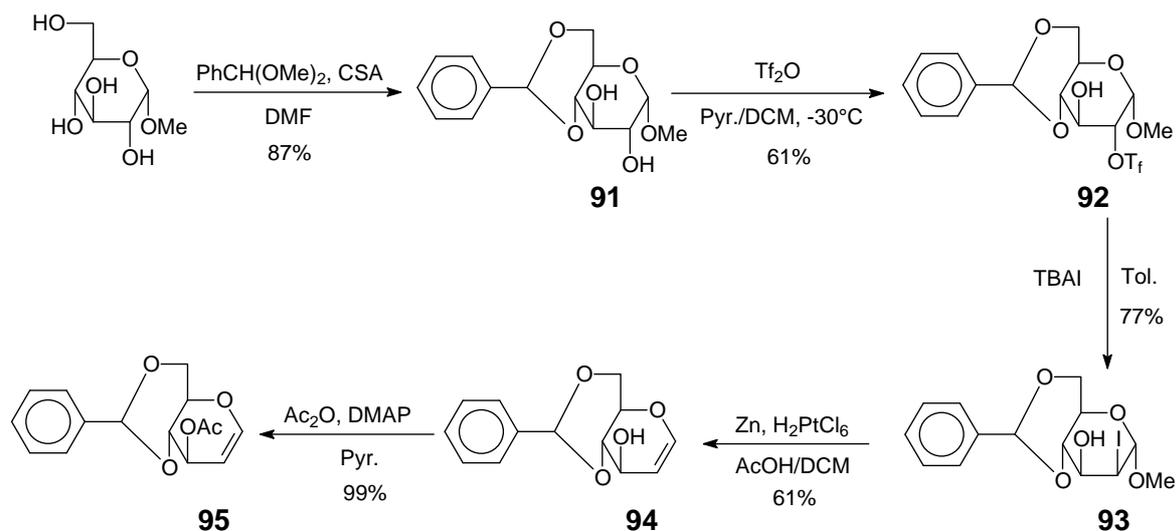


Schéma 63

Le composé **95**, soumis dans les conditions de la double réaction de Ferrier, ne nous a pas donné le produit voulu mais a conduit probablement à une ouverture du benzylidène car nous avons observé par ccm plusieurs produits que nous n'avions malheureusement pu isoler.

V/-Conclusions

Dans ce premier chapitre, nous avons pu montrer que la variante choisie et étudiée, c'est-à-dire le couplage direct à l'aide des éthers de propargyles symétriques, permettait de synthétiser des cages moléculaires symétriques de tailles variables incorporant quatre unités sucres avec des rendements acceptables, en partant du réarrangement de Ferrier qui a fourni des *bis*-glycosides symétriques avec de bons rendements jusqu'à qu'à la réaction de Williamson. La réalisation de cyclodimérisation ne pouvant s'effectuer que sur des éthers de propargyle ne portant pas de groupement trityle, nous avons détritylé nos substrats mais cette détritylation se traduit par une réaction de *O*- glycosylation sur des substrats portant des sucres insaturés.

La recherche de l'hydrosolubilité par greffage des groupements ionisables ainsi que les différentes tentatives pour l'obtention des composés portant de groupements facilement convertibles en groupement ionisables ou salifiables au niveau du carbone C-6 n'ont pas mené aux résultats espérés. La réduction chimiosélective totale des triples liaisons des composés **78** et **80** au moyen du palladium sur CaCO_3 à 10% a conduit respectivement aux macrocycles **81** et **82** qui eux sont beaucoup plus stables que **78** et **80** et relativement moins rigides donc flexibles.

**CHAPITRE II : Synthèse de glycophanes par
cycloaddition 1,3-dipolaire d'alcyne-azides**

I/-Généralités

La réaction des alcynes avec des organoazides est connue comme synthèse classique des triazoles depuis la fin du dix-neuvième siècle lorsque Michael a synthétisé le premier 1,2,3-triazole à partir du phénylazide et du diéthylacétylènedicarboxylate^[209]. Cette réaction est un exemple typique d'une cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen^{[210], [211]}. Ces réactions de cycloadditions sont couramment désignées réactions [3+2] car elles engagent un composé à trois centres que l'on peut écrire sous une forme mésomère dipolaire et un composé insaturé à deux centres (alcène ou alcyne appelés dipolarophiles)^[212]. La faible régiosélectivité et les températures élevées de réaction ont cependant limité la portée de la synthèse des triazoles qui peut être considérée comme une hétéro-réaction de Diels Adler^{[213], [214]}.

En 2002, de façon indépendante, les groupes de Meldal^[215] et de Sharpless^[216] ont rapporté une méthode régiosélective qui permet d'obtenir une augmentation du taux de formation du triazole dans la réaction des alcynes terminaux (dipolarophiles) avec des azotures (dipôles) en présence de catalyseurs à base de cuivre sous forme métallique ou de sels.

[209] A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1893**, 48, 94.

[210] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, 75(13), 604-637.

[211] R. Huisgen, R. Knorr, L. Moebius, G. Szeimies, *Chem. Ber.* **1965**, 98(12), 4014-4021.

[212] K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98(2), 863-910.

[213] L. F. Tietze, G. Ketschau, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 189(Stereoselective Heterocyclic Synthesis I), 1-120.

[214] H. Waldmann, *Synthesis* **1994**(6), 535-551.

[215] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, 67(9), 3057-3064.

[216] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41(14), 2596-2599.

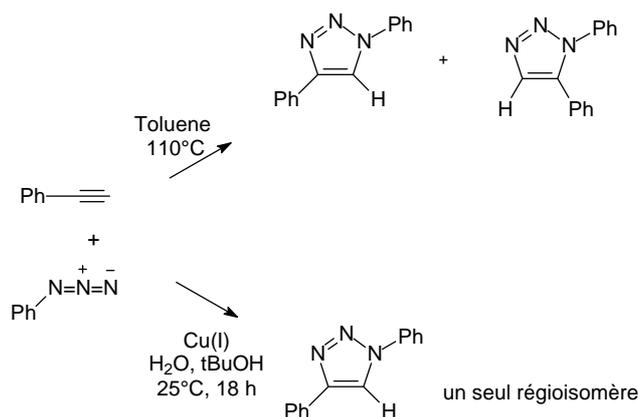


Schéma 64 : Deux voies de synthèse de triazoles

Cette méthode est l'archétype des réactions de « *click-chemistry* », concept proposé par Sharpless et coll.^[217], qui recouvre une famille croissante des réactions chimiques dans lesquelles des substrats chargés qui y sont engagés, peuvent dans de bonnes conditions abaisser l'énergie d'activation pour former des produits stables avec une forte sélectivité et une cinétique élevée.

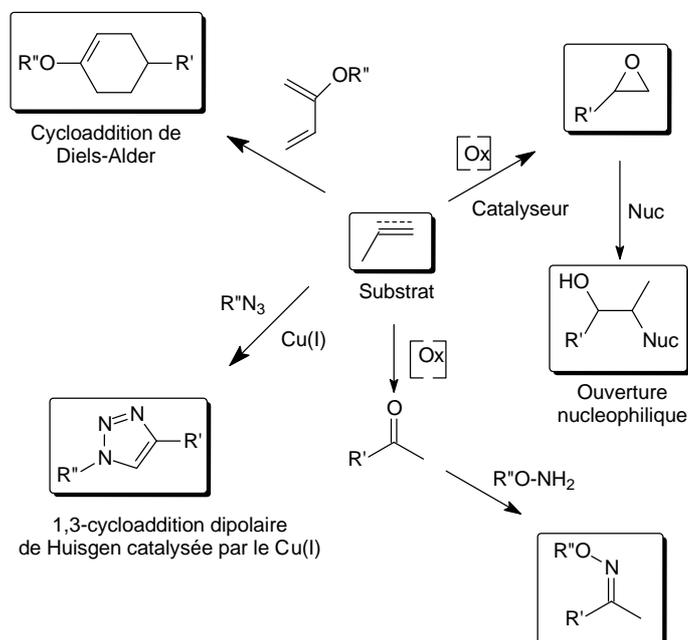


Schéma 65 : Une sélection de réactions qui répondent aux critères de la « *click-chemistry* » selon Sharpless^[217] et coll.

[217] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Ibid.* **2001**, 40(11), 2005-2021.

1)-Facteurs qui influencent la réaction de Huisgen catalysée

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte pour la réalisation de cette cycloaddition :

1.1)-Effets électroniques et stériques

La réaction n'est pas affectée par les propriétés stériques et électroniques apportées par des groupements fonctionnels attachés aux centres réactionnels azidures ou alcynes, par exemple, des azides portant des groupements, primaires, secondaires, tertiaires; des groupements riches ou pauvres en électrons ; et des substituants aliphatiques, aromatiques, hétéro-aromatiques réagissent bien avec des alcynes terminaux variablement substitués^[218], ^[219], ^[220].

1.2)-Solvants

Les exemples courants de la littérature montrent que la réaction de cycloaddition marche bien avec une multitude de solvants selon les conditions opératoires. La réaction de cycloaddition dipolaire entre un alcyne vrai et un azide tolère un éventail de groupes fonctionnels, y compris les alcools non protégés, d'acides carboxyliques et d'amines^[221]. Le plus généralement la réaction est exécutée dans un mélange eau/alcool qui facilite la solvation des réactifs lipophiles tout en maintenant les avantages de l'eau, tels que des temps de réaction courts et le fait de ne pas ajouter de base.

Les mélanges d'eau et de cosolvants organiques tels le DMSO donnent également de bons résultats avec un catalyseur^[222]. Des molécules présentant des difficultés de solubilité dans des mélanges d'eau/alcool tels que les calixarènes^[223] peuvent exiger d'autres systèmes de solvants. Selon la nature des substrats engagés, de la base utilisée, et de la source du catalyseur, un solvant peut être plus approprié qu'un autre pour améliorer des rendements^[224].

[218] S. Chassaing, M. Kumarraja, A. S. S. Sido, P. Pale, J. Sommer, *Org. Lett.* **2007**, 9(5), 883-886.

[219] L. D. Pachón, J. H. van Maarseveen, G. Rothenberg, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347(6), 811-815.

[220] S. Kamijo, T. Jin, Z. Huo, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2004**, 69(7), 2386-2393.

[221] V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**(1), 51-68.

[222] W. G. Lewis, F. G. Magallon, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126(30), 9152-9153.

[223] E. H. Ryu, Y. Zhao, *Org. Lett.* **2005**, 7(6), 1035-1037.

[224] J. H. van Maarseveen, W. S. Horne, M. R. Ghadiri, *Ibid.*(20), 4503-4506.

1.3)-Catalyseurs

Les catalyseurs à base de cuivre (I) sont le plus utilisés pour la formation des triazoles. La réaction catalysée par Cu(I) est approximativement 10^7 fois plus rapide que celle non catalysée^[225], régiosélective et se fait le plus souvent à entre 0 et 25°C. Un certain nombre de sources de cuivre(I) peuvent être utilisées pour cette réaction : les sels de cuivre(I) comme CuI et CuBr et des complexes de coordination tels que $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ ^[216], $(\text{EtO})_3\text{PCuI}$ ^[226], $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3]\text{Br}$ ^[227],^[228] peuvent être utilisés directement. Ces derniers ont été particulièrement efficaces dans les solvants organiques, dans lesquels les sels cuivreux ont une solubilité limitée.

Cependant le cuivre(I) est thermodynamiquement instable et peut être relativement facilement oxydé en cuivre(II) catalytiquement inactif :



Équation 1 : dismutation du cuivre

Le potentiel standard du couple $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ est de 159 mV, mais peut changer considérablement avec le solvant et l'environnement de ligand du métal. Cu(II), lui-même, est un oxydant et peut initier des réactions de couplage oxydant d'alcynes vrais (réactions de Glaser, Eglinton, Cardiot et Chodkiewicz), altérant de ce fait l'efficacité de la cycloaddition et ayant pour résultat la formation de sous-produits non désirés. Par conséquent, quand un catalyseur au cuivre(I) est employé directement, seul ou en présence de ligands tels que les amines, l'absence d'oxygène dans le milieu est nécessaire pour empêcher ces complications.

Comme alternative à l'absence stricte d'oxygène, un agent réducteur sacrificatoire, par exemple l'ascorbate, peut être employé. Sa combinaison avec un sel de cuivre(II), tel que le sulfate de cuivre pentahydraté ou l'acétate de cuivre, aisément disponible et stable, est une

[225] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*(1), 210-216.

[216] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*(14), 2596-2599.

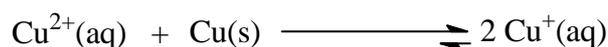
[226] F. Perez-Balderas, M. Ortega-Munoz, J. Morales-Sanfrutos, F. Hernandez-Mateo, F. G. Calvo-Flores, J. A. Calvo-Asin, J. Isac-Garcia, F. Santoyo-Gonzalez, *Org. Lett.* **2003**, *5*(11), 1951-1954.

[227] M. Malkoch, K. Schleicher, E. Drockenmuller, C. J. Hawker, T. P. Russell, P. Wu, V. V. Fokin, *Macromolecules* **2005**, *38*(9), 3663-3678.

[228] P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Frechet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*(30), 3928-3932.

solution économique et pratique pour des synthèses préparatoires de 1,2,3-triazoles par génération *in situ* du cuivre(I) à partir de cuivre (II). Ainsi « le procédé de l'ascorbate aqueux » fournit souvent des triazoles dans des rendements presque quantitatifs et à plus de 90% de pureté^[216].

Une quantité catalytique de cuivre(I) peut aussi être introduite par réaction de médiamutation entre le cuivre(II) et le cuivre(0), simplifiant de ce fait le procédé expérimental^[229]. Un petit morceau de cuivre métallique (fil ou en copeaux) est tout ce qui est ajouté au mélange de la réaction suivi d'une agitation pendant 12 à 48 heures.



Équation 2

Les nanoclusters de cuivre qui sont facilement obtenus et stables à l'air^[219] et les nanoparticules de cuivre/oxyde de cuivre^[230] ont également montré une excellente activité catalytique. Bien que ce procédé nécessite beaucoup plus de temps de réaction que la variante aqueuse de « l'ascorbate », il fournit habituellement de triazoles très purs avec des niveaux très bas de contamination en cuivre.

En 2005, Zhang et coll.^[231] ont montré que les complexes de ruthénium(II) catalysaient la formation des 1,2,3-triazoles et que l'activité catalytique et la régiosélectivité étaient sensibles à l'environnement du ligand autour du centre catalytique qu'est le ruthénium(II). En effet ces chercheurs ont observé que :

- lorsqu'il y avait des acétates autour du ruthénium, la réaction était complète et il n'y avait que **98** en employant $\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$;
- avec $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ et $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$, il n'y a que 20% du phénylacétylène qui réagit en ne donnant que **98** ;
- $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ donne 50% de conversion des réactifs avec un mélange de triazoles **97** et **98** dans un ratio 5.8:1 ;

[216] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Ibid.* **2002**, 41(14), 2596-2599.

[229] P. Appukkuttan, W. Dehaen, V. V. Fokin, E. Van Der Eycken, *Org. Lett.* **2004**, 6(23), 4223-4225.

[219] L. D. Pachón, J. H. van Maarseveen, G. Rothenberg, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347(6), 811-815.

[231] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127(46), 15998-15999.

- Cp*RuCl(PPh₃)₂ donne uniquement le régioisomère **97** avec une conversion complète du produit de départ. Des résultats similaires ont été observés avec d'autres complexes [Cp*Ru] tels que [Cp*RuCl₂]₂, [Cp*RuCl(NDB)] et Cp*RuCl₅COD).

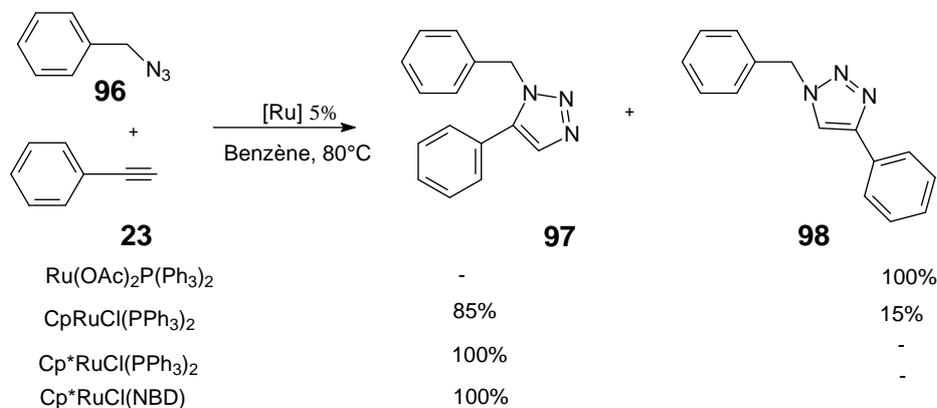


Schéma 66

Des catalyseurs comme AuCl₃, AgCl, ZnCl₂, qui sont des cations isoélectroniques au cuivre(I) utilisés dans les mêmes conditions que les catalyseurs à base de cuivre(I) pour former des triazoles 1,4-disubstitués entre l'éthynyltoluène et le triméthylsilylazide, n'ont pas donné de produits alors que les produits désirés ont été obtenus avec des catalyseurs à base de cuivre^[220] :

[220] S. Kamijo, T. Jin, Z. Huo, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2004**, 69(7), 2386-2393.

| Entrée | Catalyseur | Solvants | Rendements (%) |
|--------|------------------------------|----------------------------|----------------|
| 1 | CuCl (20% mmol) | DMF | 14 |
| 2 | CuCl (20% mmol) | MeOH | 55 |
| 3 | CuCl (20% mmol) | DMF/MeOH (1:1) | 64 |
| 4 | CuI (20% mmol) | DMF/MeOH (1:1) | 69 |
| 5 | CuBr ₂ (20% mmol) | DMF/MeOH (1:1) | 59 |
| 6 | Cu (20%) | DMF/MeOH (1:1) | 64 |
| 7 | Sans catalyseur | DMF/MeOH (1:1) | 13 |
| 8 | AuCl ₃ | DMF/MeOH (1:1) | 0 |
| 9 | AgCl | DMF/MeOH (1:1) | 0 |
| 10 | ZnCl ₂ | DMF/MeOH (1:1) | 0 |
| 11 | CuI (5%) | DMF/MeOH (9:1) | 88 |
| 12 | CuI (5%) | DMF/H ₂ O (9:1) | 87 |
| 13 | Cu (5%) | DMF/H ₂ O (9:1) | 86 |

Tableau 7

1.4)-Ligands

Bien que la réaction de cycloaddition dipolaire entre un alcyne vrai et un azide soit efficacement catalysée en l'absence de ligands où seules les molécules du solvant ou de base servent de ligands au métal, on a observé que la réaction n'est pas assez rapide aux concentrations très basses de réactifs. Du cuivre ou de l'ascorbate peuvent dégrader certains édifices biologiques. Le ligand tris[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amine (TBTA) accélère de manière très active la réaction de cycloaddition catalysée par du cuivre^[232], et stabilise l'état d'oxydation +1 du cuivre sans avoir besoin d'une base. En effet il semble chélater le cation Cu⁺, empêchant de ce fait des dommages aux molécules biologiques.

[232] T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, 6(17), 2853-2855.

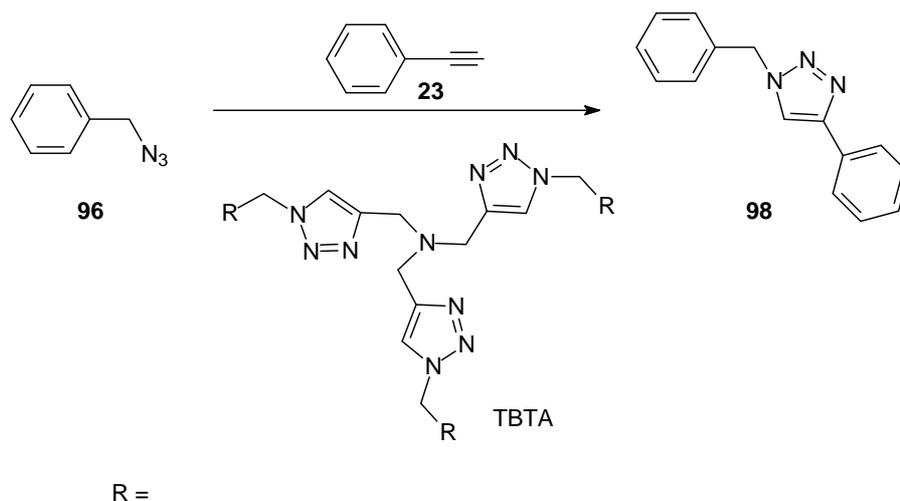


Schéma 67

| | Conditions | Rdt |
|---|---|------|
| 1 | Cu(MeCN) ₄ PF ₆ (0.01 eq), TBTA (0.01 eq) 2/1 tBuOH / H ₂ O, ta, 24 h | 84% |
| 2 | Sodium ascorbate (0.005 eq), CuSO ₄ (0.0025 eq) TBTA (0.005 eq), 1/1 EtOH / H ₂ O, 4 h, ta | >85% |

Tableau 8

Comme alternative au TBTA qui présente de problèmes de solubilité dans l'eau, Finn et coll.^[233], en utilisant le ligand bathophénanthroline sulfonaté hydrosoluble et commercialement disponible, ont montré que l'utilisation de ce dernier s'est avéré supérieur au TBTA pour l'attachement chimiosélectif des molécules biologiquement appropriées au virus de mosaïque de dolique de Chine (CPMV). L'inconvénient de ce ligand est la plus grande sensibilité du catalyseur de cuivre à l'oxydation, de ce fait exigeant l'exclusion rigoureuse de l'oxygène du mélange de la réaction.

[233] S. S. Gupta, J. Kuzelka, P. Singh, W. G. Lewis, M. Manchester, M. G. Finn, *Bioconjugate Chem.* **2005**, 16(6), 1572-1579.

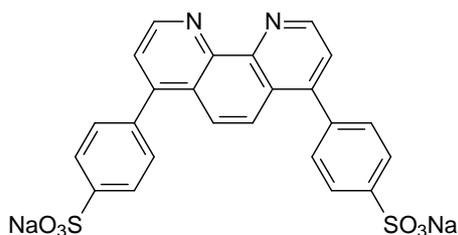


Schéma 68 : Ligand sulfonaté de bathophenanthroline.

2)-Mécanisme

Sharpless et coll.^[216] ont proposé le cycle catalytique suivant :

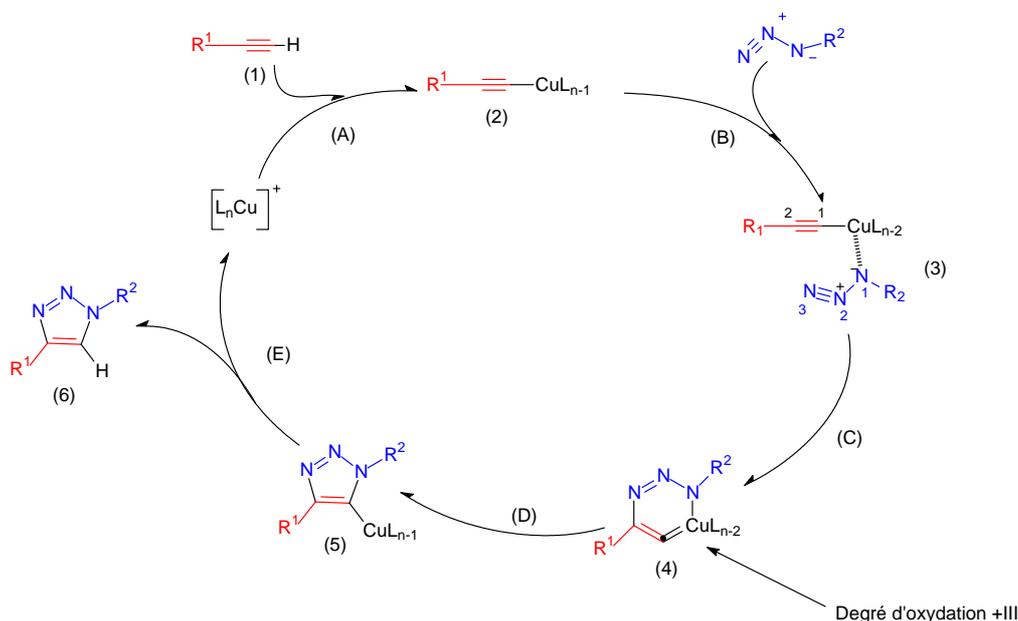
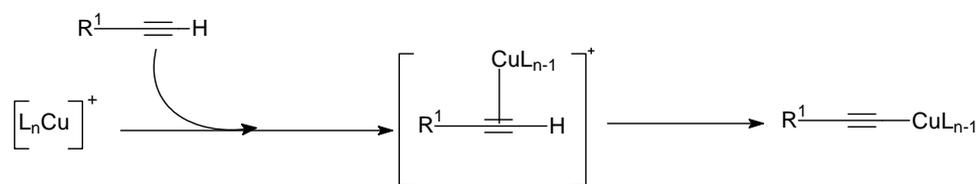


Figure 47 : Mécanisme de la réaction de Huisgen catalysée par Cu(I) ^[216]

Le mécanisme comprend cinq étapes:

➤ *étape A* : L'alkyne (**1**) forme un complexe avec le cuivre nommé "Cu-acétylure" (**2**) de la manière suivante:



Cette étape nécessite des ligands labiles autour de l'atome de cuivre, afin de permettre une compétition avec la fixation de l'azide.

[216] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41(14), 2596-2599.

- *étape B* : L'atome de cuivre active la fonction azide, qui se substitue à un ligand pour former l'intermédiaire (3).
- *étape C* : Les deux parties réactives peuvent alors se présenter face à face, rendant possible l'attaque du carbone-2 de l'acétylide sur l'azote-3 de l'azide pour donner le métallacycle à 6 chaînons (4), avec le cuivre au degré d'oxydation III.
- *étape D* : La contraction du métallacycle (4) conduit au dérivé cuivre-triazole (5).
- *étape E* : Enfin, la protonation du dérivé cuivre-triazole permet d'isoler le composé.

Ce mécanisme a été confirmé par les travaux de Straub^[234] et aussi par ceux de Nolte^[235] et coll. qui ont pu isoler l'intermédiaire triazolide de cuivre(I). La formation du triazole utilise donc ce cycle catalytique qui explique cette stéréosélectivité (obtention du triazole 1,4-substitué) et non un mécanisme concerté qui donnerait les deux triazoles (1,4-substitué et 1,5-substitué). La même stéréosélectivité a été observée par Himo et coll.^[225] lors de la synthèse des triazoles et des isoxazoles en utilisant la catalyse du cuivre (I) par réaction des acétylène-cuprates sur des alcynes vrais et des oxides de nitrile respectivement :

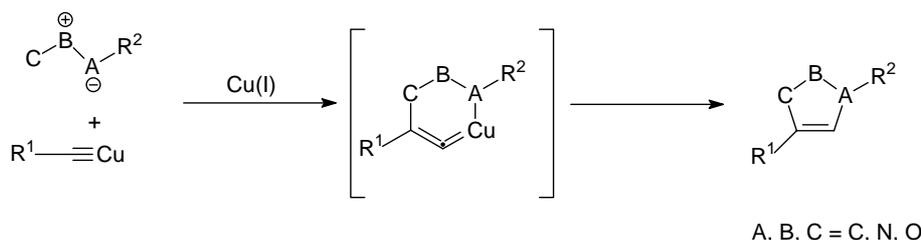


Schéma 69 : Synthèse stéréosélective des triazoles et des isoxazoles ^[225]

3)-Applications récentes de la cycloaddition 1,3-dipolaire.

Depuis la découverte par Sharpless et Meldal de la catalyse par le cuivre (I) pour la formation des triazoles 1,4-disubstitués, le concept de la « *click chemistry* » a connu un essor

[234] B. F. Straub, *Chem. Commun.* **2007**(37), 3868-3870.

[235] C. Nolte, P. Mayer, B. F. Straub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46(12), 2101-2103.

[225] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127(1), 210-216.

[225] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127(1), 210-216.

remarquable dans plusieurs domaines allant de la chimie organique aux bio-matériaux^[236], [237], [238], [239], [240].

3.1)-Mimes des produits naturels

La formation de triazole 1,4-disubstitué par « *click chemistry* » entre un azide et un alcyne vrai est un puissant moyen de mimer plusieurs molécules naturelles. En effet, en plus de sa spécificité et de la biocompatibilité des réactifs, le lien triazole n'est pas un lien passif, il apporte à la cible biologique la liaison hydrogène et aussi des interactions dipolaires. Périon et coll^[241] ont synthétisé une série de triazoles saccharidiques structurellement liés à l'acarbose qui est un antidiabétique et ils ont montré qu'ils avaient synthétisé de nouveaux inhibiteurs de glycosidases. En effet l'hétérocycle (triazole) que partagent en commun ces mimes est capable d'interagir avec le site actif des enzymes de la cible ; il montre aussi une activité inhibitrice de glycosidase modérée mais fortement sélective. Ces mêmes auteurs ont confirmé que les propriétés inhibitrices pourraient être modulées par conjugaison d'un jusqu'à cinq résidus sucres.

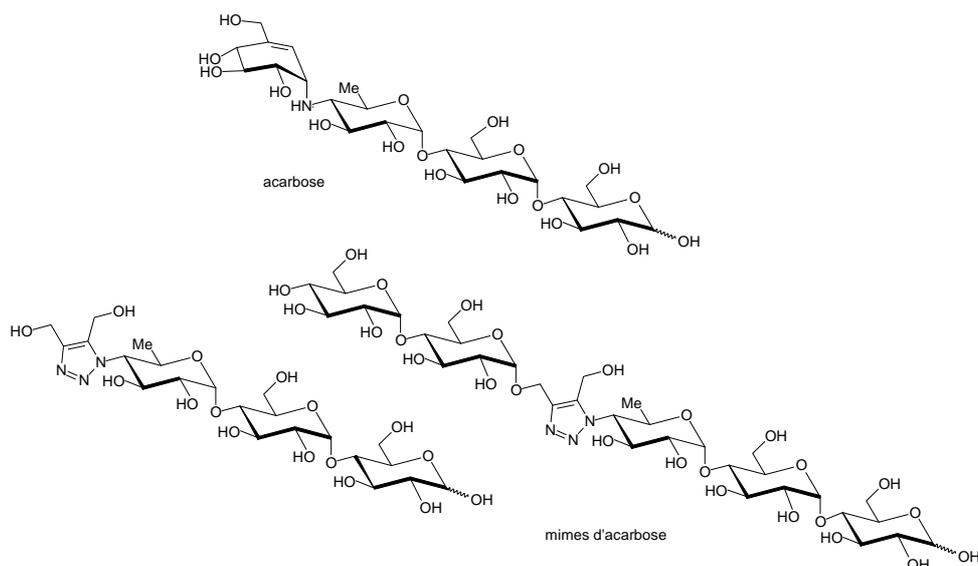


Figure 48

[236] H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today* **2003**, 8(24), 1128-1137.

[237] P. Wu, V. V. Fokin, *Aldrichimica Acta* **2007**, 40(1), 7-17.

[238] J. E. Moses, A. D. Moorhouse, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36(8), 1249-1262.

[239] D. Alessandro, *Chemistry - An Asian Journal* **2007**, 2(6), 700-708.

[240] S. Dedola, S. A. Nepogodiev, R. A. Field, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5(7), 1006-1017.

[241] R. Perion, V. Ferrieres, M. Isabel Garcia-Moreno, C. Ortiz Mellet, R. Duval, J. M. Garcia Fernandez, D. Plusquellec, *Tetrahedron* **2005**, 61(38), 9118-9128.

Bodine et coll.^[125] ont synthétisé un analogue de la β -CD à la différence que le macrocycle obtenu contient six molécules de mannose au lieu de sept molécules de glucose. Ces auteurs ont étudié les propriétés d'inclusion des ces deux macrocycles par fluorescence^[242] en utilisant la 8-anilino-1-naphtalenesulfonate (ANS) comme invité. Les constantes d'association obtenues, $(38 \pm 10 M^{-1})$ pour **20** + ANS et $(71 \pm 10 M^{-1})$ pour la β -CD + ANS^[243] ont permis à ces chercheurs de suggérer que ces macrocycles avaient des cavités similaires.

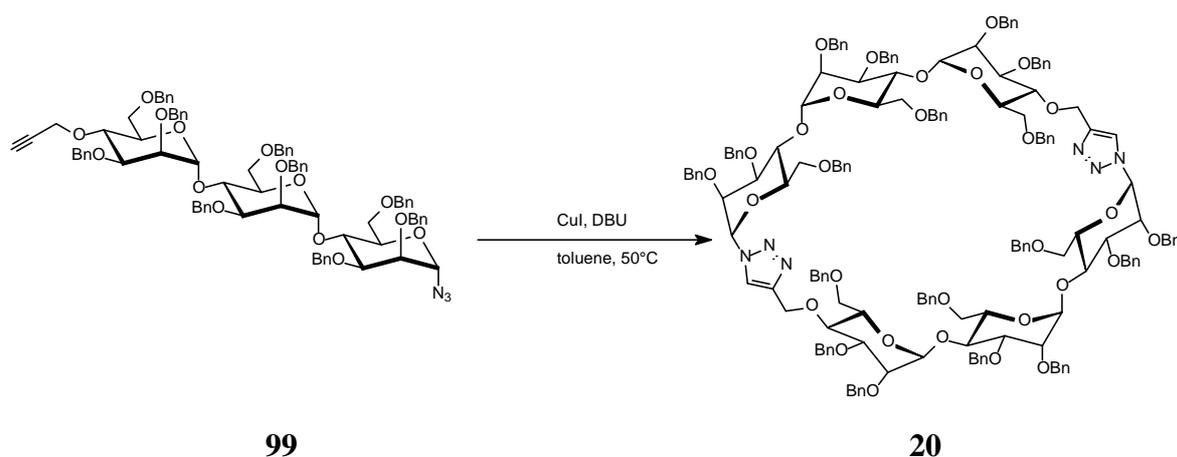


Schéma 70

3.2)-La chimie macrocyclique

La « *click chemistry* » a été aussi largement exploitée dans la construction des systèmes macrocycliques^[244], ^[245], ^[125]. L'importance de l'introduction d'un ou de plusieurs motifs triazoles qui sont des segments aromatiques stables en milieux acide et basique, apportant de la liaison hydrogène, des interactions dipole-dipole et aussi des interactions « π -stacking » n'est pas à négliger^[246], ^[224]. Le calix[4] couronne triazole modifié **100** ci-dessous a été synthétisé par

[125] K. D. Bodine, D. Y. Gin, M. S. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126(6), 1638-1639.

[242] K. A. Connors, *Binding Constants: The Measurements of Molecular Complex Stability*, **1987**.

[243] J. Nishijo, M. Nagai, *J. Pharm. Sci.* **1991**, 80(1), 58-62.

[244] J. F. Billing, U. J. Nilsson, *J. Org. Chem.* **2005**, 70(12), 4847-4850.

[245] S. Punna, J. Kuzelka, Q. Wang, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44(15), 2215-2220.

[125] K. D. Bodine, D. Y. Gin, M. S. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126(6), 1638-1639.

[246] K. Oh, Z. Guan, *Chem. Commun.* **2006**(29), 3069-3071.

[224] J. H. van Maarseveen, W. S. Horne, M. R. Ghadiri, *Org. Lett.* **2005**, 7(20), 4503-4506.

Chang et coll.^[247] par utilisation de la réaction de Huisgen catalysée par Cu(I). En étudiant la complexation des ions K^+ et Pb^{2+} par le macrocycle **100** dans le mélange (MeCN/ $CHCl_3$, 1000:4), ces chercheurs ont montré que ce macrocycle adoptait une conformation alternée 1,3 au niveau du calixarène et que deux sites de reconnaissance étaient alors créés. L'ion K^+ se loge dans la partie éther-couronne alors que l'ion Pb^{2+} préfère la partie aromatique.

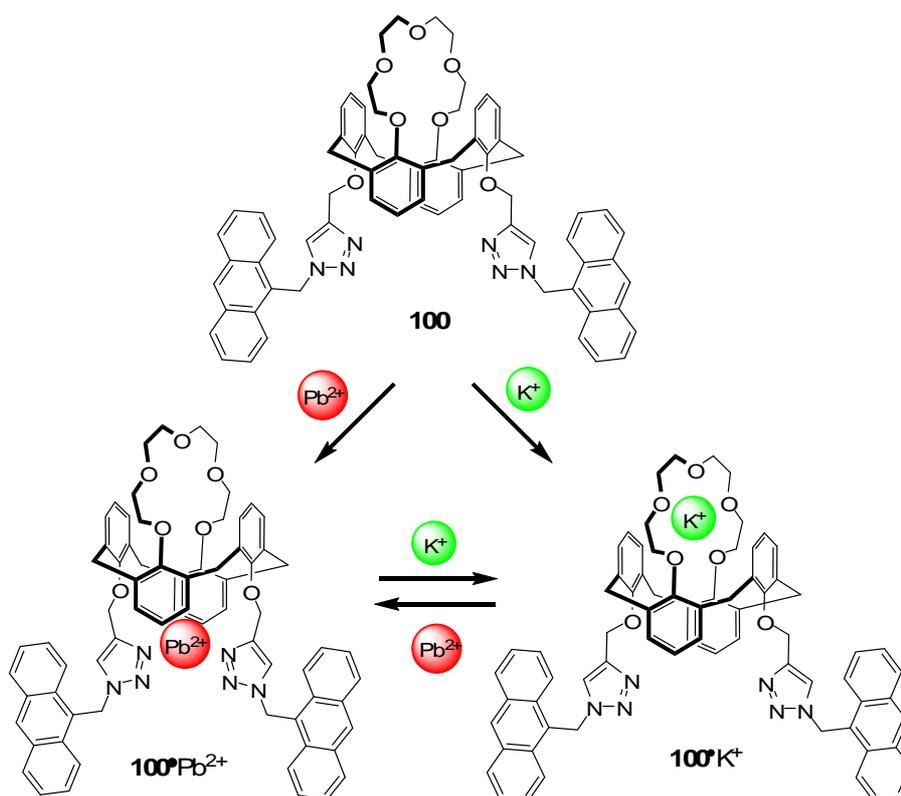


Schéma 71

Quoique la synthèse de calixarènes hydrosolubles représente un défi considérable, certaines conditions de réaction comme la sulfatation sont incompatibles avec les groupements fonctionnels^[248] présents dans les substrats engagés. Vu sa simplicité, sa compatibilité avec plusieurs groupements fonctionnels, la réaction de « click chemistry » menant au triazole a beaucoup apporté dans la synthèse de calixarènes hydrosolubles par introduction des groupements ionisables au niveau du cycle hétéroatomique. C'est ainsi que Ryu et coll.^[223] ont synthétisé avec de bons rendements les calixarènes hydrosolubles ci-après.

[247] K. C. Chang, I. H. Su, A. Senthilvelan, W. S. Chung, *Ibid.* **2007**, 9(17), 3363-3366.

[248] A. Casnati, D. Sciotto, G. Arena, *Calixarenes* **2001**, 440-456.

[223] E. H. Ryu, Y. Zhao, *Org. Lett.* **2005**, 7(6), 1035-1037.

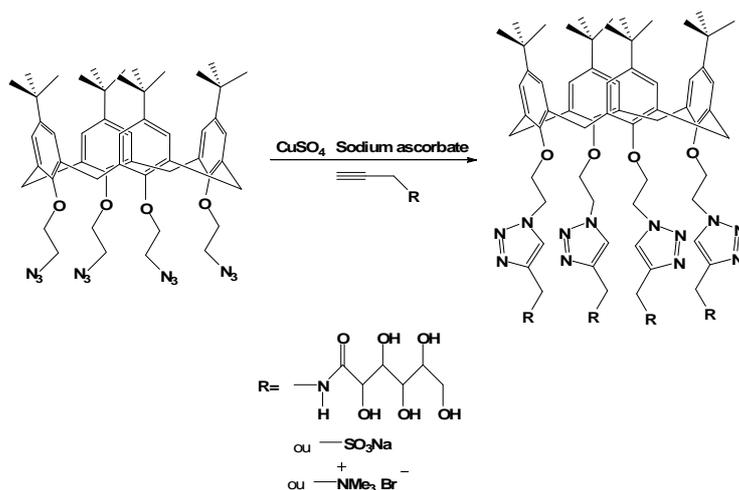


Schéma 72

La réaction de Huisgen catalysée par Cu(I) a été utilisée pour synthétiser des glycophanes à partir d'azido-alcyne constitués de motifs de fructose fonctionnalisés^[249] :

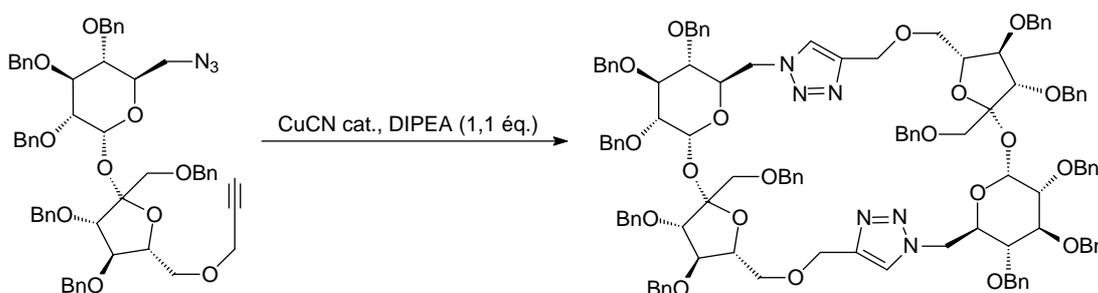


Schéma 73

A côté de ce produit issu de la cyclodimérisation de l'azido-alcyne, ces auteurs ont aussi isolé les deux régioisomères c'est-à-dire les monomères contenant les triazoles 1,4-sustitué et 1,5-sustitué résultant du couplage intramoléculaire de l'azido-alcyne.

II/-Synthèse de glycophanes par click chemistry

Des macrocycles, incorporant des sucres et surtout d'autres *spacers* (contenant un triazole) ont été imaginés. La fermeture de ces cycles devrait se faire par réaction de Huisgen catalysée par du cuivre.

[249] S. a. Jarosz, B. Lewandowski, A. Listkowski, *Synthesis* **2008**(6), 913-916.

Le glycoside **53** est désacétylé. Nous avons dans un premier temps utilisé les conditions de Zemplén^[190]. Mais en suivant l'avancement de la réaction par ccm, après disparition totale du produit de départ, le produit de la réaction prenait en masse une fois que l'on neutralisait le milieu réactionnel par de la résine amberlite 50(H⁺), ce qui nous posait de difficultés de purification. Nous avons été donc obligés de mettre en solution le produit désacétylé dans le THF afin d'éliminer de la résine par filtration sous vide. Mais lors de la concentration sous vide à l'évaporateur rotatif, le mélange réactionnel changeait de couleur en passant du de l'incolore vers le bleu foncé et la ccm révélait une multitude de tâches, le produit de la réaction est récupéré avec des rendements faibles ~15%. Nous pensons donc à une dégradation du produit désacétylé par élimination et ou rupture de la liaison glycosidique.

Pour optimiser le rendement d'obtention du glycoside **101**, nous avons utilisé la résine échangeuse d'anion IRA 400 (OH⁻), qui ne nous a pas posé de problèmes de purification, le produit désacétylé était alors obtenu avec un très bon rendement :

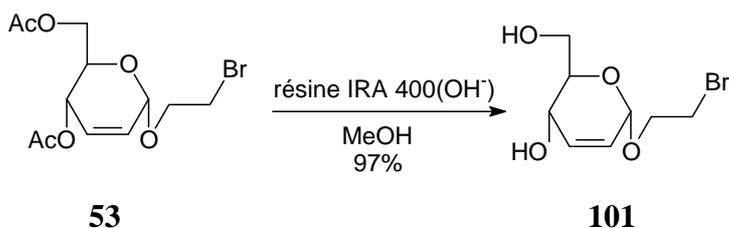


Schéma 76

Le bras propargyle devant être introduit au niveau de l'alcool primaire, il nous a fallu différencier les deux fonctions alcools par une protection sélective de l'alcool primaire via un éther de trityl^[250] qui est une méthode déjà utilisée dans le présent travail. Le diol **101** est dissous dans de la pyridine en présence d'un excès de chlorure de triphénylméthane à température ambiante en présence d'une quantité catalytique de DMAP. Nous obtenons le produit **102** avec un bon rendement après une purification sur colonne de silice :

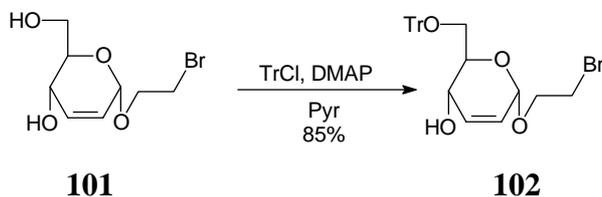


Schéma 77

La *O*-alkylation de l'alcool secondaire du substrat **102** n'a pas été réalisée dans les conditions de transfert de phase en utilisant un agent de transfert de phase avec une solution

[190] G. Zemplen, E. Pacsu, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, 62, 1613-1614.

[250] O. Hernandez, S. K. Chaudhary, R. H. Cox, J. Porter, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22(16), 1491-1494.

aqueuse de soude à 50% et du bromure de propargyle à 0°C pour éviter tout risque d'élimination de HBr au niveau de la partie aglycone de **102**. Nous avons plutôt utilisé la version classique de la réaction de Williamson utilisée par Marco-Contelles^[251]. On forme d'abord l'alcoolate par addition de NaH dans la solution du substrat dans le THF (0.12 M) à 0°C avant d'ajouter le bromure de propargyle :

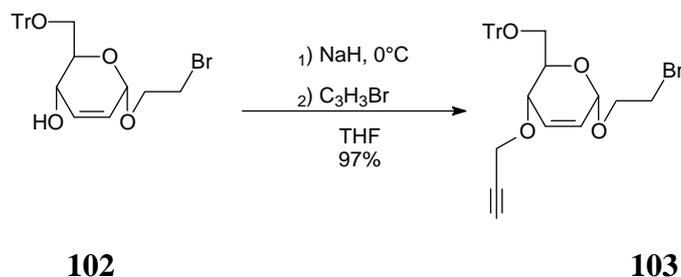


Schéma 78

A partir de **103**, il ne restait qu'à procéder à une substitution nucléophile de brome par de l'azide afin d'obtenir l'alcyne-azide qui est le précurseur de la réaction de Huisgen. La condition énumérée dans le schéma ci-dessous n'a pas fourni le produit attendu mais nous avons assisté après deux heures de réaction à la dégradation de **103** et à une multitude de produits que nous n'avons pu isoler.

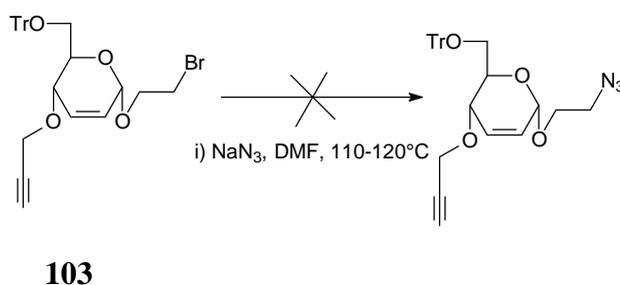


Schéma 79

La température élevée et la durée longue de réaction nous poussent à croire que le produit se formerait dans un premier temps dans le milieu, puis compte tenu des fonctions présentes sur ce dernier et de la température élevée, nous pourrions assister aux cycloadditions dipolaires concertées [3+2] et non sélectives conduisant aux triazoles et aux triazolines^[252], mais aussi au clivage de la liaison éther.

[251] J. Marco-Contelles, *J. Org. Chem.* **1996**, 61(22), 7666-7670.

[252] W. Lwowski, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, Vol. 1, **1984**, p. 559.

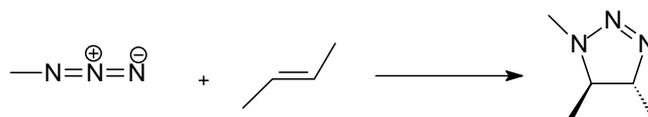


Schéma 80 : formation d'une triazoline

Nous n'avons pas pu isoler les taches observées en ccm sinon qu'une faible partie du produit initial à hauteur de 15%. Dans les mêmes conditions, Vasella^[253] et coll. arrivaient à former des triazoles substitués en 1,4 et en 1,5 :

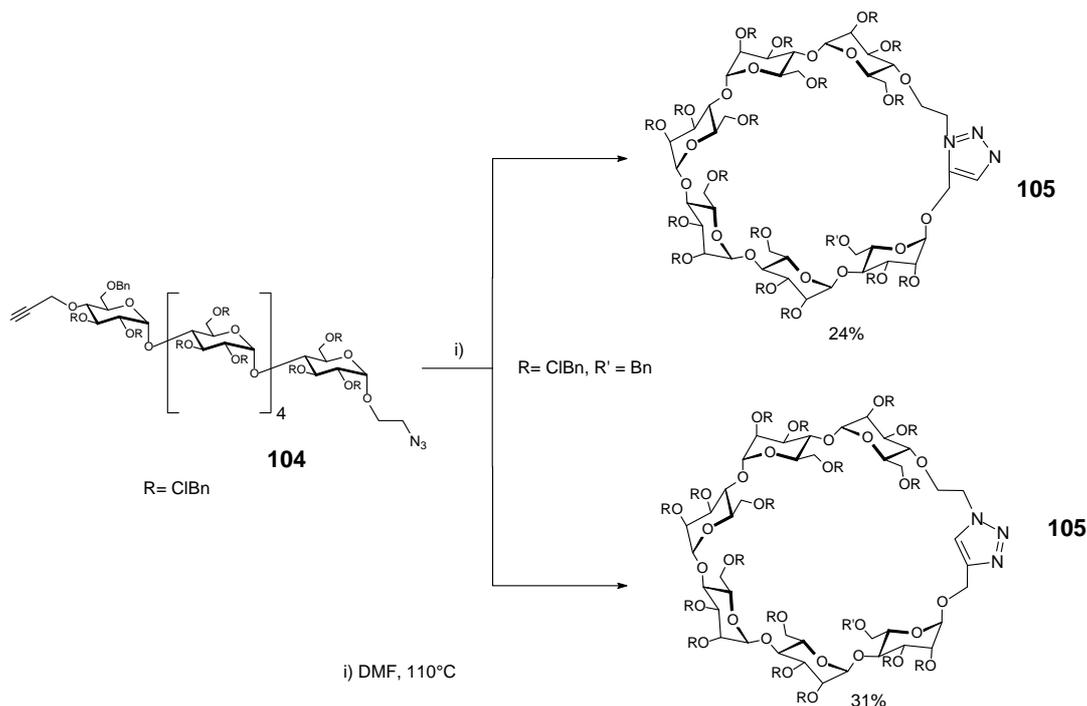


Schéma 81

On peut rappeler que Dumont-Hornebeck^[254] avait obtenu une aziridine au lieu d'un azidure par substitution d'un brome par un azide lorsque la durée de la réaction dépassait une heure. En suivant l'avancement de la réaction par ccm, elle avait remarqué qu'il se formait d'abord de l'azidure qui réagissait ensuite avec l'allyl vraisemblablement selon le mécanisme suivant :

[253] B. Hoffmann, B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta.* **2002**, 85(1), 265-287.

[254] B. Dumont-Hornebeck, *These de l'U.H.P. Nancy 1* **1997**.

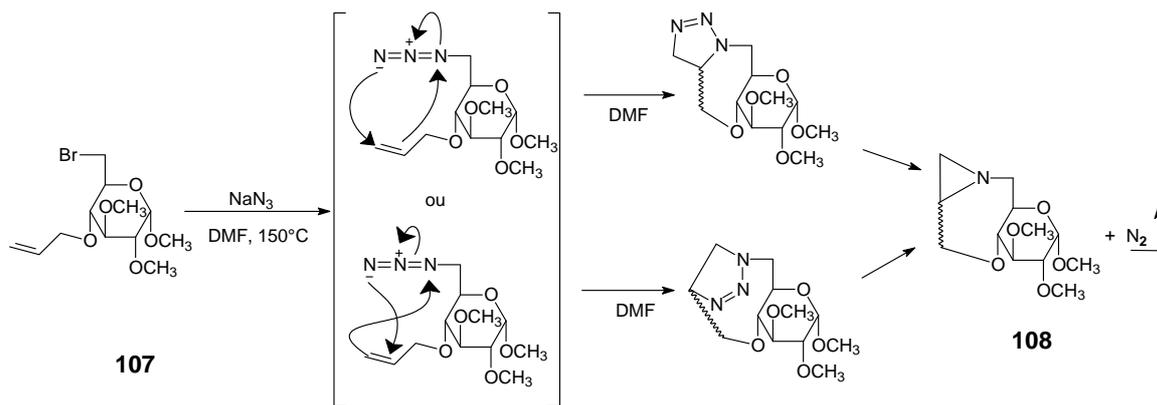


Schéma 82

Afin d'éviter le clivage de la liaison éther et d'autres réactions secondaires d'une part, et de réduire le nombre d'étapes d'autre part, nous avons inversé l'ordre des réactions selon le schéma suivant :

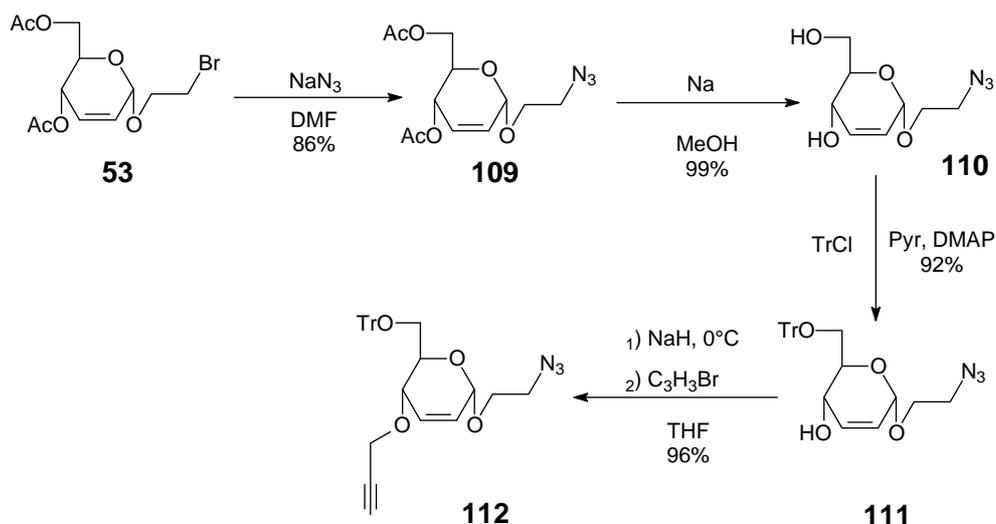


Schéma 83

Dans cette suite réactionnelle, nous procédons d'abord à une substitution nucléophile donnant **109** avant de désacétyler, évitant ainsi tout risque d'élimination de HBr, **110** étant obtenu avec un rendement quantitatif. La différenciation des deux fonctions alcools par utilisation de TrCl livre **111** avec un bon rendement. La *O*-alkylation classique de **111** fournit **112** qui est notre précurseur de la réaction de Huisgen. Le rendement global à la suite de ces quatre étapes est de 75% ce qui est très satisfaisant.

L'alcyne-azide **112** a été dans un premier temps déprotégé pour une éventuelle cycloaddition 1,3-dipolaire et nous obtenons le composé **113** avec un rendement moyen:

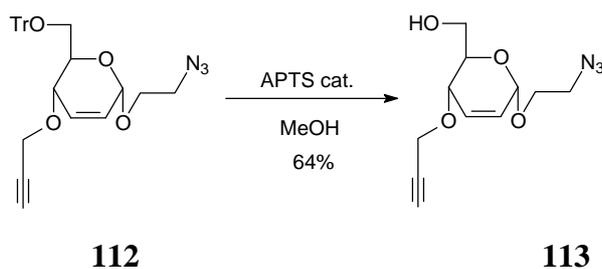


Schéma 84

2)-A partir du glycoside 54

En nous basant des difficultés rencontrées pour l'obtention de l'alcyne-azide **112**, nous avons pensé pour $n = 2$ procéder au début par la même suite réactionnelle mais dans l'idée d'intervenir l'ordre de la *O*-alkylation et de la substitution nucléophile de l'azide sur le brome selon :

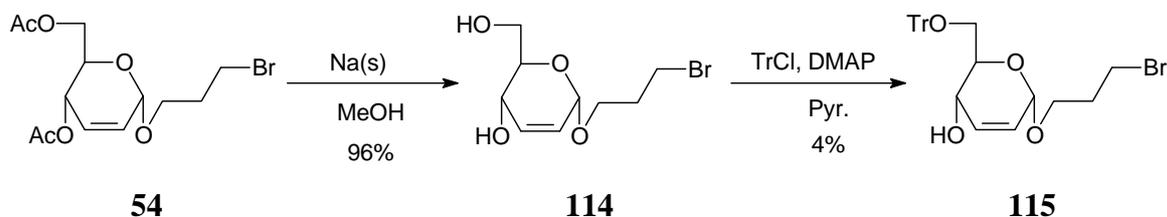


Schéma 85

La réaction permettant l'obtention de **115** à partir de **114** n'a plus évolué après deux jours et nous avons eu du mal à récupérer **114**, c'est ce qui nous a poussés de réaliser la suite réactionnelle du schéma 86 qui nous permet de réduire le nombre d'étapes et aussi d'éviter des réactions secondaires pour obtenir l'alcyne-azide :

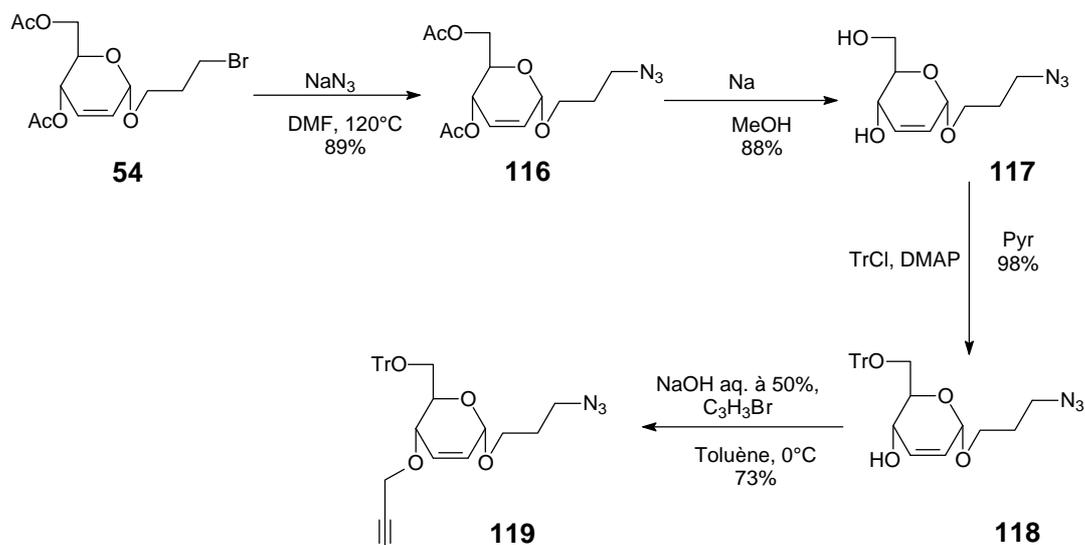


Schéma 86

Il est à noter ici que pour la réaction de Williamson, en utilisant les conditions classiques, la réaction n'a pas évolué au bout de 24 heures. Nous avons par conséquent concentré sous vide le milieu réactionnel, repris à l'eau puis au DCM, puis isolé par décantation le substrat **118**. Ce substrat une fois séché a été soumis à la réaction de Williamson dans les conditions de transfert de phase^[193] et c'est ainsi que l'on a obtenu le précurseur de la réaction de Huisgen **119**. Le rendement global sur ces quatre étapes est de 56%.

Afin de mieux visualiser les différences de réactivité selon la longueur de la partie aglycone portant l'azide, nous avons étudié les deux suites réactionnelles, les données relatives au rendement des réactions ont été rassemblées dans le tableau ci-après :

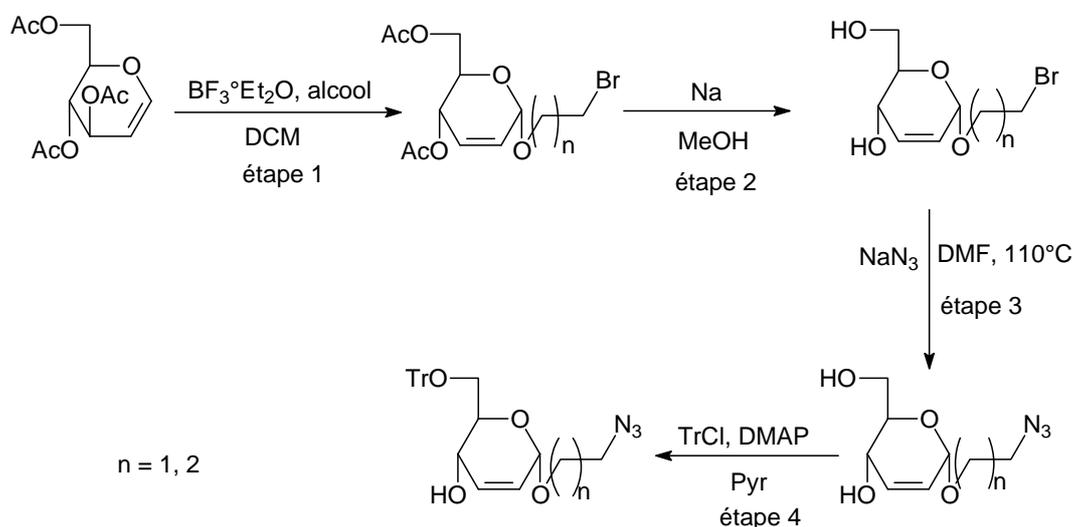


Schéma 87

Les données relatives au rendement des réactions ont été rassemblées dans le tableau ci-dessous :

[193] P. D. Cesare, B. Gross, *Carbohydr. Res.* **1976**, 48(2), 271-276.

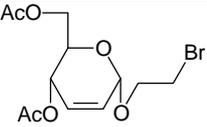
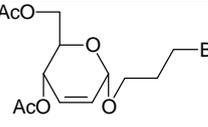
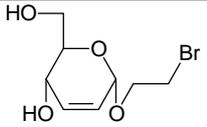
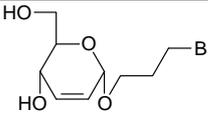
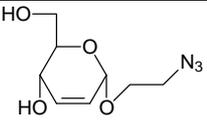
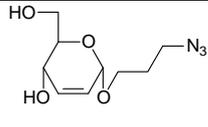
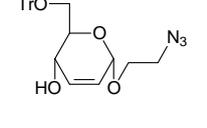
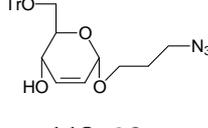
| | Produits obtenus et rendements | |
|------------|--|---|
| alcools | Br(CH ₂) ₂ OH, n=1 | Br(CH ₂) ₃ OH, n=2 |
| Etape 1 |  53, (96%) |  54, (85%) |
| Etape 2 |  101, (97%) |  114, 96% |
| Etape 3 |  110, (65%) |  117, 90% |
| Etape 4 |  111, (92%) |  118, 98% |
| Rdt global | 56% | 72% |

Tableau 9

On peut remarquer que :

- à l'exception de la 1^{ère} étape (réarrangement de Ferrier) qui pourrait être encore optimisé pour n = 2, les étapes 2 et 4 ont de très bons rendements.
- la réaction de substitution nucléophile (étape 3) offre des rendements variables : ceci pourrait être dû à une cinétique plus lente dans le cas de **110**.
- pour n = 2, le rendement global est légèrement inférieur par rapport à la suite réactionnelle du schéma 86 en partant de **54** à **118** alors pour n = 1, il est inférieur à celui du schéma 83 qui est de 78% en partant de **53** à **111**.
- la longueur de la chaîne alkyle est un paramètre influant sur l'étape de glycosylation, et on peut supposer qu'une augmentation trop importante du nombre de carbones sur l'aglycone dans ces conditions conduirait un à un rendement plus faible.

Préparation du précurseur à partir du glycoside 55

Le glycoside **120** est obtenu avec un bon rendement en utilisant les conditions de Zemplén pour désacétyler le glycoside **55** :

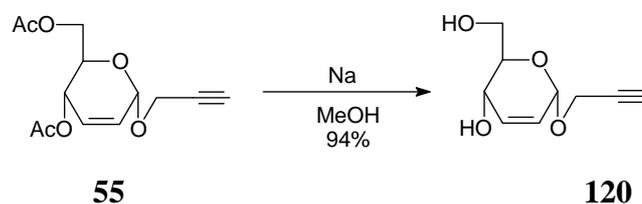


Schéma 88

Ici encore, la protection sélective de la fonction alcool primaire via un éther de trityle différencie les deux fonctions alcools afin de permettre que l'on introduise ultérieurement au niveau de l'oxygène porté par le carbone C-4 le bras qui portera la fonction azide :

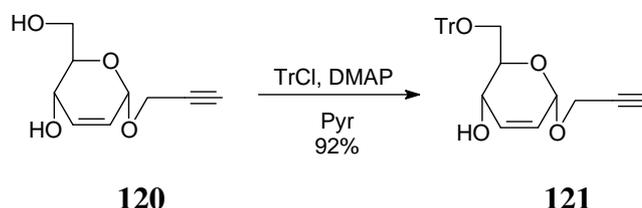


Schéma 89

Nous avons réalisé la réaction de Williamson dans les conditions de transfert de phase en utilisant 2 équivalents d'hydrogénosulfate de tetrabutylammonium et un excès de DDE, le DDE étant utilisé à la fois comme réactif et comme solvant^[255].

Cette synthèse est démarrée à froid (0°C) afin de limiter l'élimination d'acide chlorhydrique sur le réactif dichloré et formation d'un éther de vinyl. Par la suite, le mélange réactionnel est ramené lentement à température ambiante et cette réaction donne lieu à une O-alkylation pour former le produit **122**. L'utilisation de deux équivalents d'hydrogénosulfate de tetrabutylammonium comme agent de transfert en présence d'une solution aqueuse de soude à 50% entraîne une diminution des temps réactionnels et permet d'isoler l'éther chloré **122** avec un rendement de 85%.

[255] P. Di Cesare, B. Gross, *Synthesis* **1979**(6), 458-461.

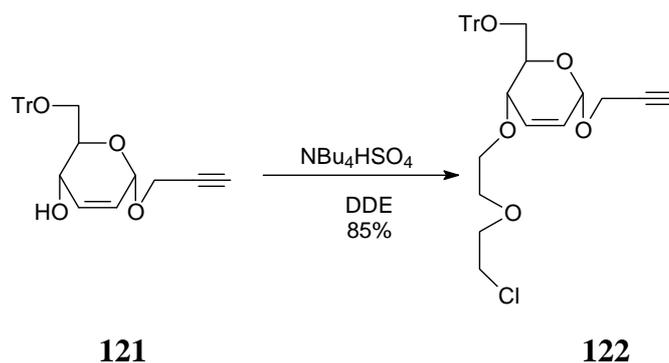


Schéma 90

Une fois l'éther chloré **122** obtenu, il ne restait qu'à substituer l'atome de chlore par le groupement azidure. C'est ce que nous avons fait en opérant à 120°C, 1.5 équivalents d'azidure de sodium étant ajoutés à la solution de **121** dans le DMF. Le produit **123** est obtenu après contrôle rigoureux de l'avancement de la réaction par ccm pour éviter les réactions secondaires rencontrées lorsque nous avons soumis **103** dans ces conditions :

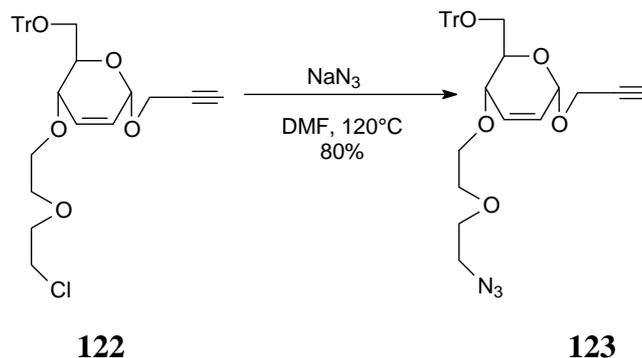


Schéma 91 : Synthèse de l'azide **123** à partir du chloré **122**

III/-Cyclisation des précurseurs par la réaction de Huisgen.

Dans un premier temps, nous avons procédé « *pas à pas* » c'est à dire à une première cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'azide **111** et l'alcyne **103** pour avoir le triazole 1,4-disubstitué **124**.

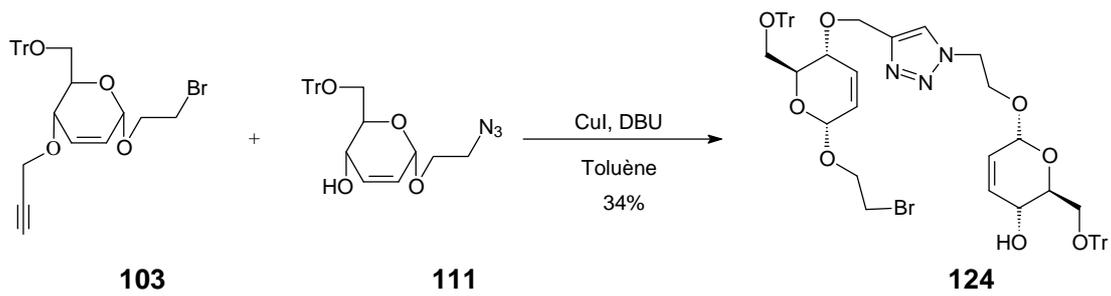


Schéma 92

Une *O*-alkylation de l'alcool libre du C-4 suivie d'une substitution nucléophile du brome par l'azide donnerait un alcyne-azide que l'on soumettra à une seconde cycloaddition 1,3-dipolaire qui donnerait le cyclodimère.

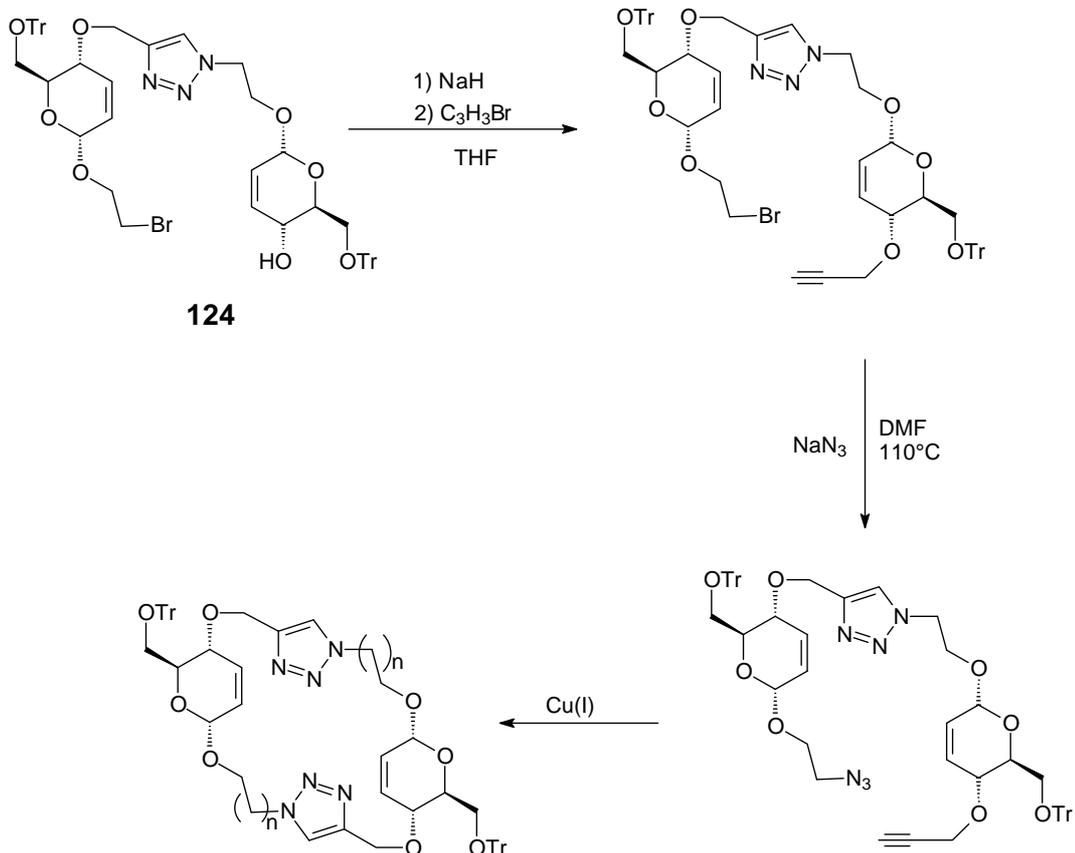


Schéma 93

Mais le rendement moyen de la première cycloaddition et la future substitution nucléophile (*cf* schéma 79) nous ont dissuadés de continuer sur cette voie pour opter à la méthode de la double cycloaddition des alcyne-azides que nous avons synthétisés.

Les précurseurs (alcyne-azides) synthétisés devraient être cyclisés par le biais de la réaction de Huisgen.

Il existe dans la littérature plusieurs exemples où les alcyne-azides sont employés dans les cycloadditions 1,3-dipolaires pour générer des dimères cycliques dans les conditions où $C \sim 10^{-3}M$. Nous avons pour cela dans un premier temps pris les conditions qu'avaient décrites Van Maarseveen^[224] et coll. selon le schéma ci-dessous :

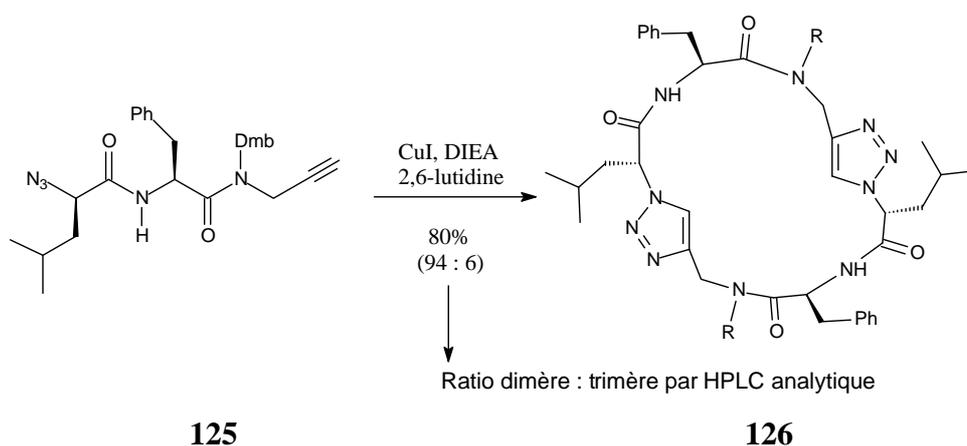


Schéma 94 : Cyclodimérisation par réaction de Huisgen de l'azido-alcyne **125**

De la même façon l'alcyne-azide **112** a été soumis à la réaction à la cycloaddition 1,3-dipolaire dans les conditions de Van Maarseveen et coll^[224]:

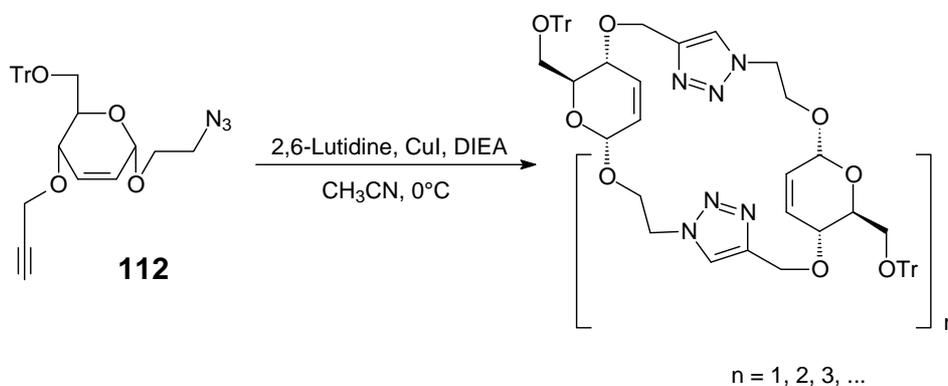


Schéma 95

L'évaporation sous vide du liquide obtenu après filtration sur célite du mélange réactionnel après que la ccm ait indiqué la consommation totale du produit **112** a fourni un brut qu'il nous a été impossible de solubiliser avec de solvants usuels tels le MeCN, DCM, l'acétate

[224] J. H. van Maarseveen, W. S. Horne, M. R. Ghadiri, *Org. Lett.* **2005**, 7(20), 4503-4506.

d'éthyle, en vue d'une purification éventuelle. Avec le mélange (THF/DCM/MeCN/MeOH, 13:4:2:1), il nous a été possible de faire passer une partie de ce brut en solution.

Le spectre de masse ESI⁺ de ce brut indique la présence des produits cyclisés suivants : le dimère, le dimère mono-iodé, le dimère di-iodé dans des proportions inconnues (voir page suivante).

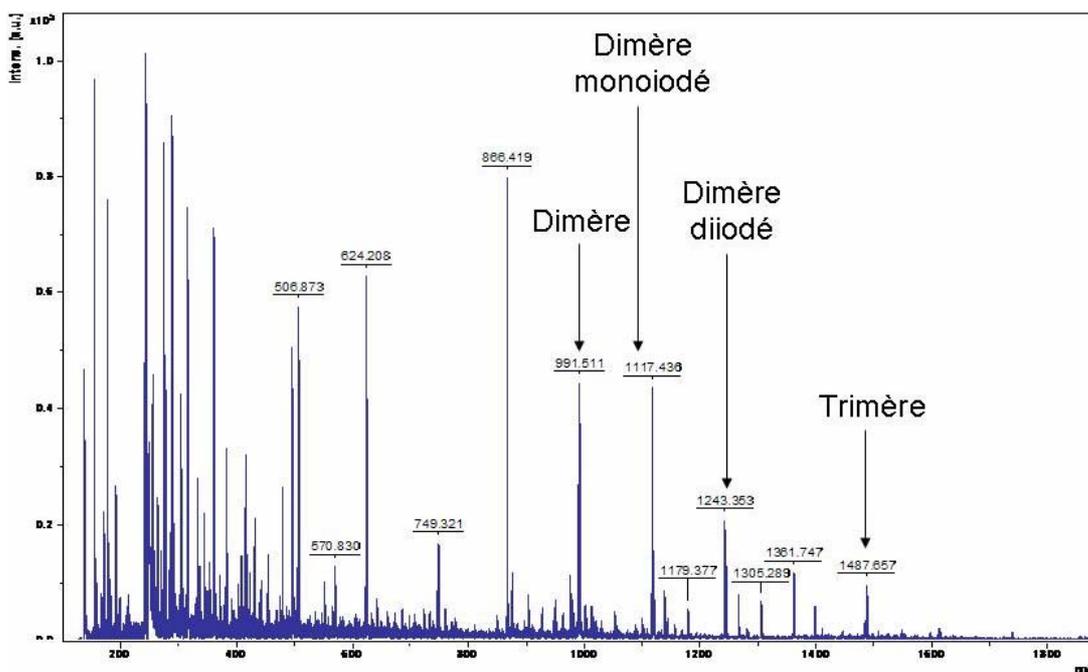


Figure 49 : Spectre de masse ESI⁺ du brut réactionnel

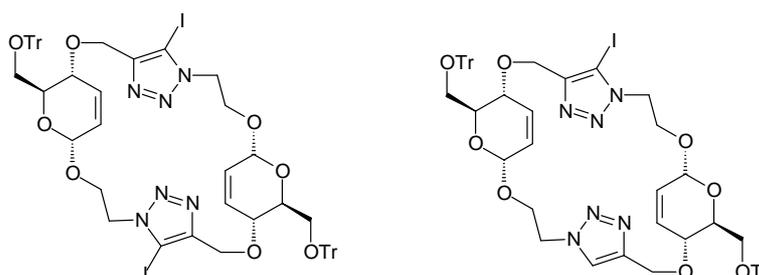


Figure 50 : Dimère diiodé et dimère monoiodé.

Lorsque le l'iodure de cuivre est contaminé par le diiode, la réaction de Huisgen peut générer un 5-iodotriazole disubstitué et cela a été reporté pour la première fois par Wu et coll.^[256]. En effet, en considérant le mécanisme de la réaction des organoazides avec les alcynes

[256] Y. M. Wu, J. Deng, Y. Li, Q. Y. Chen, *Synthesis* **2005**(8), 1314-1318.

terminaux catalysés par les sels de cuivre (I), l'intermédiaire cuprate qui se forme à l'issue de l'étape D peut subir une substitution électrophile selon le schéma ci-dessous :

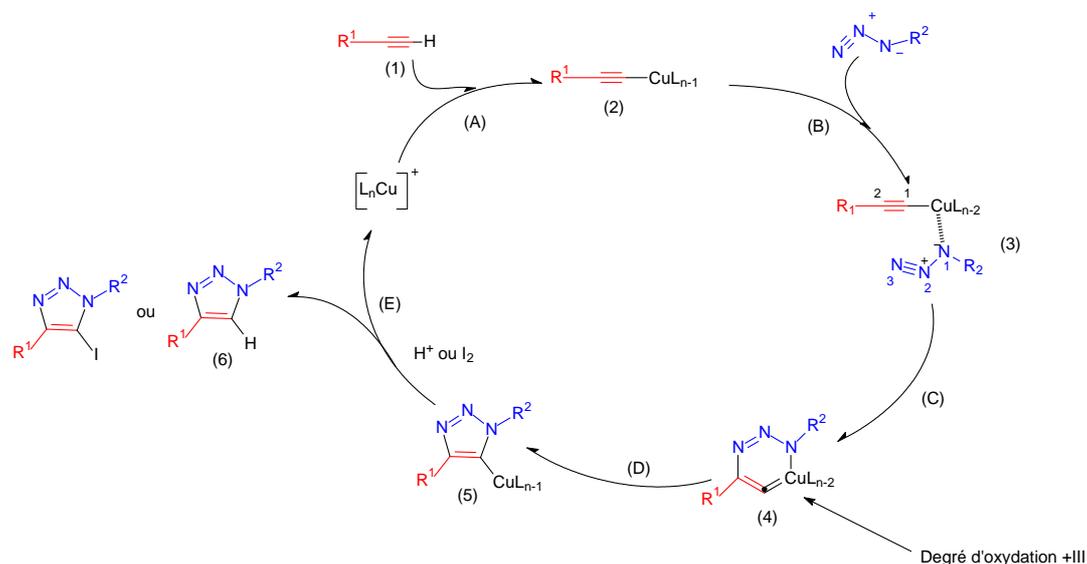
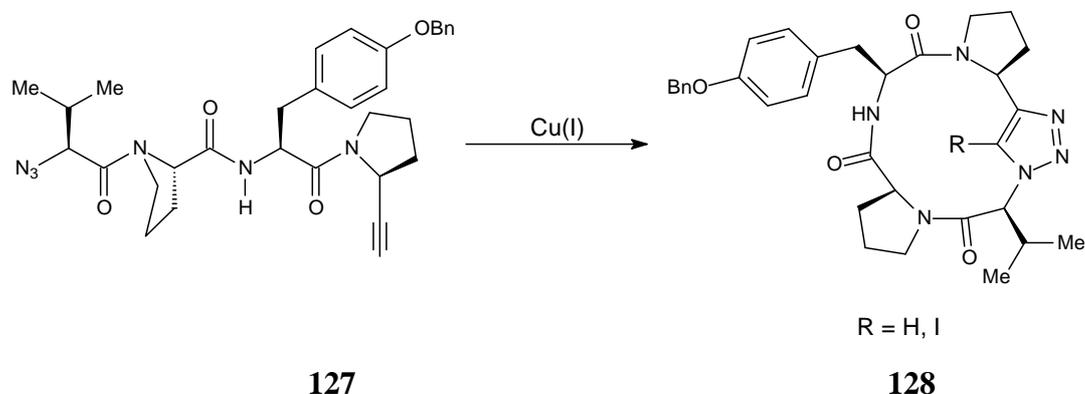


Schéma 96

Bock et coll.^[257] ont aussi remarqué ce phénomène et ont essayé d'optimiser les conditions de cycloaddition de l'alcyne-azide **127** suivant le schéma suivant :



Les conditions opératoires ainsi que les rendements sont résumés dans le tableau ci-dessous :

[257] V. D. Bock, R. Perciaccante, T. P. Jansen, H. Hiemstra, J. H. vanMaarseveen, *Org. Lett.* **2006**, 8(5), 919-922.

| | Sel de cuivre (éq.) | additifs (éq.) | solvant | Durée | Temp. | Rdt ^α | Ratio ^β |
|---|--|-------------------------------|--------------------------------|---------|-------|------------------|--------------------|
| 1 | CuSO ₄ (0.03) | Na ascorbate (0.3) | tBuOH/H ₂ O, 4:1 | 8 jours | t.a | 0% | - |
| 2 | CuI (2) | 2,6-litidine (2) DIPEA (2) | MeCN/THF, 5:1 | 3 jours | t.a | 33% | 1,4:1:0 |
| 3 | CuI (0.3) | DBU (20) | toluène | 7 jours | 50°C | 43% | 24:1:4 |
| 4 | Cu(PPh ₃) ₃ Br (0.2) | DBU (3) | toluène | 16 h | 110°C | 58% ^γ | 1:0:0 |
| 5 | CuBr (0.2) | DBU (3) PyBox (0.4) | toluène | 16 h | 110°C | 57% ^δ | 1:0:0 |
| 6 | CuBr (0.2) | DBU (3) | toluène | 16 h | 110°C | 70% | 1:0:0 |

α : rendements sur produits isolés

β : ratio après une chromatographie sur colonne.

γ : rendement incluant 11% en masse de sous-produits de PPh₃.

δ : rendement incluant 10% en masse de PyBox.

Tableau 10

Il ressort de ce tableau que l'usage de CuBr ne génère pas de 5-bromotriazole même si nous pensons qu'une durée de réaction trop longue pourrait être à l'origine de la formation de 5-halogénotriazole.

Nous pouvons espérer qu'en utilisant les conditions décrites par Bodine et coll.^[258], qui n'ont pas observé la formation de 5-iodotriazole lors de la dimérisation ou de la trimérisation des alcyne-azides en utilisant les conditions de l'entrée 3 du tableau avec trois fois plus de CuI et un temps de réaction inférieur à 24 heures, on pourrait limiter les sous-produits et bénéficier donc une purification et un isolement plus faciles.

En conséquence, l'alcyne-azide **112** a été soumise dans les conditions de cyclodimérisation décrites par Bodine^[258] selon le schéma ci-dessous :

[258] K. D. Bodine, D. Y. Gin, M. S. Gin, *Ibid.* **2005**, 7(20), 4479-4482.

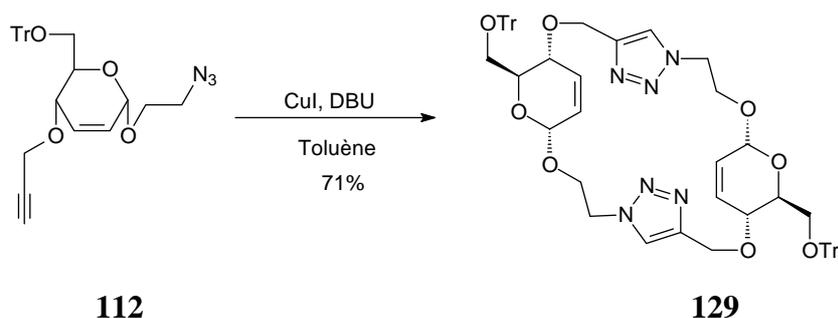


Schéma 98

Il est à noter ici que la disparition complète du substrat de départ a été observée par ccm. Le brut réactionnel est soluble dans les solvants organiques tels que DCM, MeOH, MeCN et ceci facilite l'extraction du produit par les opérations de séparation des phases utilisées. La purification de **129** se fait sans difficulté sur chromatographie flash au moyen du programme Gilson 712 HPLC. La spectroscopie infrarouge du produit obtenu indique la disparition des bandes azide et alcyne, en plus la spectroscopie de masse HRMS-ESI confirme l'obtention exclusive du dimère (voir annexe 1). La confirmation de la structure du composé obtenu par RMN ^1H et ^{13}C pose un problème puisque l'on observe exactement ou à peu près les mêmes signaux (effet de la tension du cycle) pour le monomère issu de la réaction intramoléculaire et le dimère issu d'une double réaction (intermoléculaire en premier puis intramoléculaire ensuite), voire même le trimère en raison des symétries. Seules d'autres méthodes de caractérisation, que sont la diffraction des rayons X ou la spectrométrie de masse, pourraient fournir les preuves absolues sur la nature du ou des couplages obtenus. A défaut d'isoler des monocristaux *ad hoc*, nous nous sommes tournés vers la deuxième méthode.

Les mêmes conditions ont été utilisées pour la cyclodimérisation du précurseur **119**, nous avons obtenu le macrocycle **130** mais aussi une infime proportion du macrocycle monoiodé **131** :

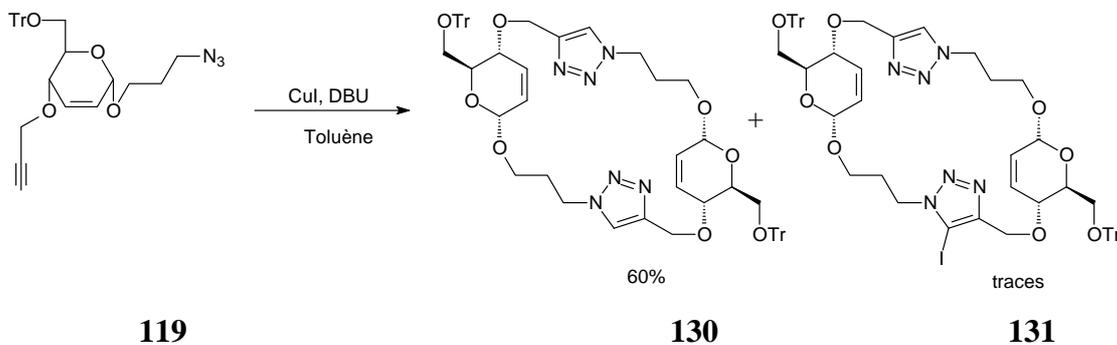


Schéma 99

La formation du macrocycle monoiodé serait due à la qualité de l'iodure de cuivre que nous avons pris le soin de changer pour la suite des réactions cycloaddition 1,3-dipolaires et le mode cyclisation confirmé par spectroscopie de masse (cf annexes 2 et 3).

C'est ainsi que le précurseur **123**, soumis aux mêmes conditions mais en prenant soin à la qualité de CuI conduit exclusivement au dimère **132** avec un bon rendement:

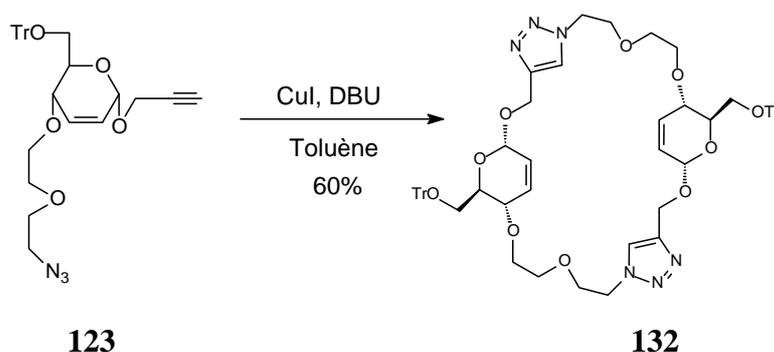


Schéma 100

Pour les trois précurseurs, les rendements en produits de cyclodimérisation non iodés sont résumés dans le tableau ci-dessus :

| Entrée | substrat | Rdt (%) | Produit |
|--------|------------|---------|------------|
| 1 | 112 | 71 | 129 |
| 2 | 119 | 60 | 130 |
| 3 | 123 | 60 | 132 |

Tableau 11

IV/-Détritylation des macrocycles 129, 130, 132

Pour aller vers la solubilisation en milieu aqueux, nous avons réalisé la détritylation en milieu acide au moyen de CSA qui avait été utilisé avec succès pour régénérer un alcool par déprotection du groupement trityle sans clivage du lien glycosyle portant le triazole^[259] :

[259] B. L. Wilkinson, L. F. Bornaghi, S.-A. Poulsen, T. A. Houston, *Tetrahedron* **2006**, 62(34), 8115-8125.

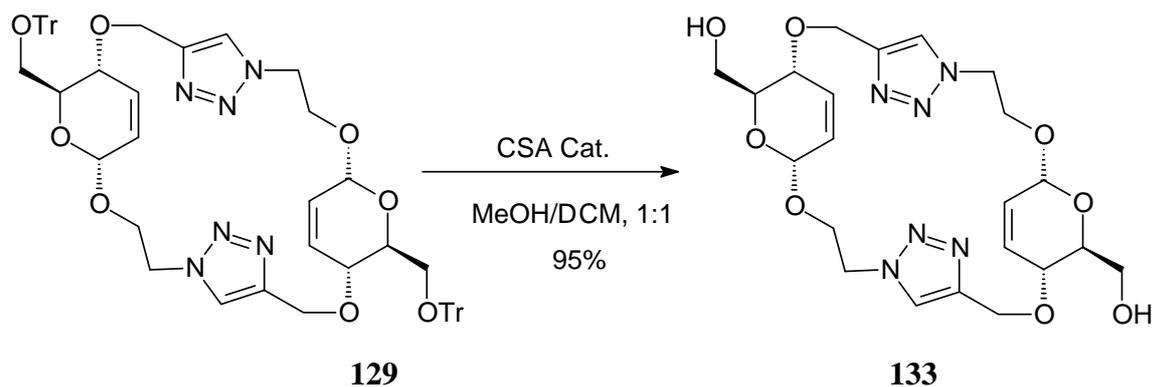


Schéma 101 : Déprotection du composé **129**

Les mêmes conditions ont été appliquées aux macrocycles **130** et **132**. Pour le composé **130**, nous avons assisté à une dégradation de celui-ci alors que **132** nous a fournit **135** selon :

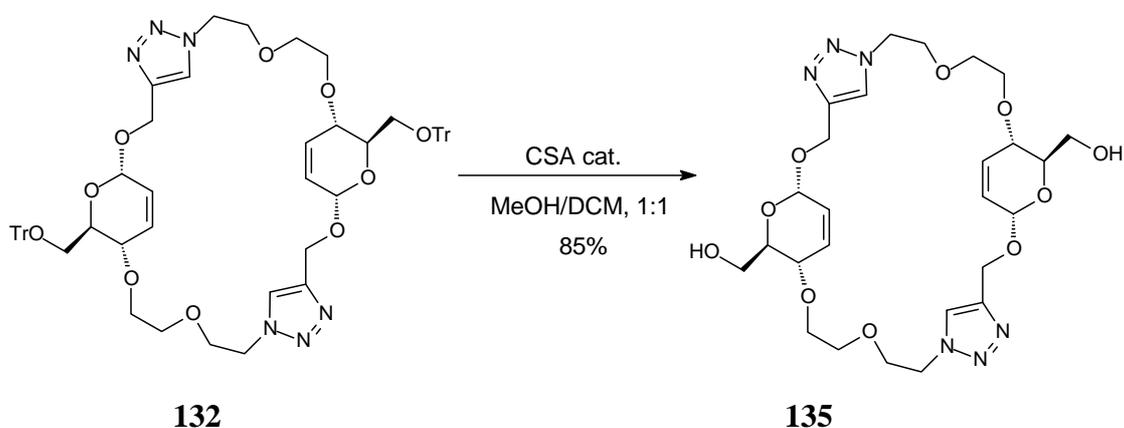


Schéma 102

V/-Conclusion

Au cours de ce chapitre nous avons montré la synthèse de glycophanes par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire par l'usage de Cu(I) sur des alcyne-azides qui a fournit des triazoles 1,4-disubstitués donc un seul régioisomère. L'ordre des réactions de substitution pour l'obtention des alcyne-azides est primordial pour optimiser les rendements et aussi éviter des réactions secondaires. La qualité de l'iodure de cuivre(I) est aussi à ne pas négliger si l'on ne veut pas obtenir d'halogénotriazoles. La réalisation des réactions de cycloaddition dans les conditions de haute dilution nous a permis d'obtenir exclusivement les dimères cycliques. La spectroscopie de masse s'est révélé une bonne méthode pour la confirmation de la structure des composés obtenus lors de la cycloaddition 1,3-dipolaire des alcyne-azides. La déprotection de ces triazoles nous conduira vers l'hydrosolubilité.

**CHAPITRE III : Synthèse de glycophanes par
couplage peptidique**

I/-Des amino-acides sucres aux Glycophanes

La recherche de nouveaux récepteurs artificiels qui augmentent les propriétés de complexation en milieu aqueux est devenue un sujet d'actualité en chimie supramoléculaire contemporaine. A cet égard, les CDs ont été intensivement étudiées pour leur capacité d'inclure une variété d'invités dans leur cavité^[260]. Les CDs sélectivement fonctionnalisées avec différents groupes ont montré des interactions spécifiques additionnelles avec des invités particuliers^[261]. Par exemple, les CDs substituées avec des acides aminés ou des peptides ont mené entre autres à de nouveaux macrocycles formant des complexes d'inclusion optiquement actifs et mimant des enzymes^[262], ^[263], ^[264].

Il est également démontré que les peptides cycliques peuvent adopter une conformation plane et s'autoassembler par liaisons hydrogène pour former des objets tubulaires^[265] ^[266]. Ces derniers sont capables de s'insérer dans les membranes où ils agissent comme canaux ioniques^[267] ou comme transporteur de petites molécules organiques^[268] :

[260] J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, 98(5), 1743-1754.

[261] A. R. Khan, P. Forgo, K. J. Stine, V. T. D'Souza, *Ibid.*, 1977-1996.

[262] H. Ikeda, M. Nakamura, N. Ise, N. Oguma, A. Nakamura, T. Ikeda, F. Toda, A. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118(45), 10980-10988.

[263] P. R. Ashton, R. Koniger, J. F. Stoddart, D. Alker, V. D. Harding, *J. Org. Chem.* **1996**, 61(3), 903-908.

[264] F. Djedaini-Pilard, J. Desalos, B. Perly, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34(15), 2457-2460.

[265] D. T. Bong, T. D. Clark, J. R. Granja, M. R. Ghadiri, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40(6), 988-1011.

[266] D. Seebach, J. L. Matthews, A. Meden, T. Wessels, C. Baerlocher, L. B. McCusker, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80(1), 173-182.

[267] T. D. Clark, L. K. Buehler, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120(4), 651-656.

[268] J. R. Granja, M. R. Ghadiri, *Ibid.* **1994**, 116(23), 10785-10786.

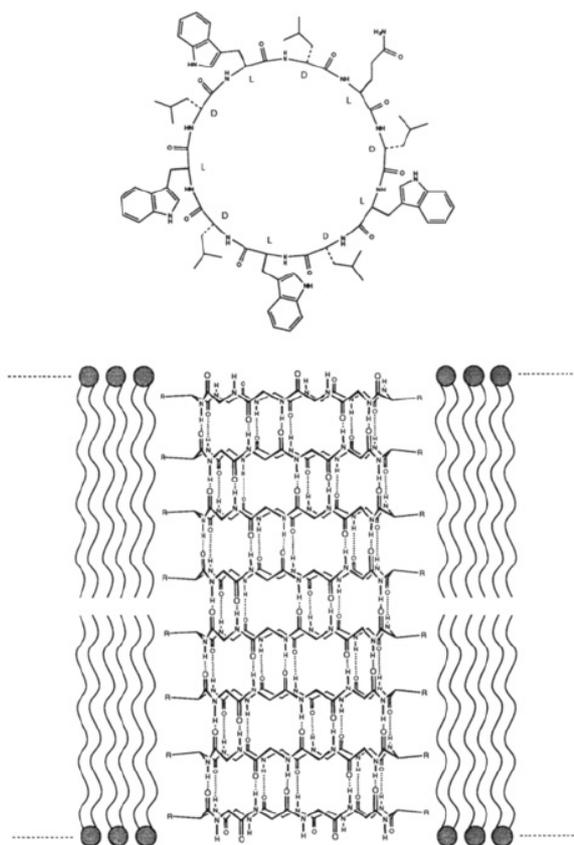


Figure 51 : formation d'un canal ionique tubulaire à travers une membrane par auto-assemblage de cyclopeptides par liaisons hydrogènes^[267]

Après que Panadés et coll.^[117] aient montré que les glycophanes, macrocycles hybrides, avaient une sélectivité améliorée en combinant les propriétés complexantes de CDs avec celles de cyclophanes, la synthèse d'autres glycophanes dotés d'éléments structuraux des cyclopeptides et de CDs a été envisagée. Ce genre de glycophanes peut être obtenu par des arrangements cycliques comportant des amino-acides de sucres et des acides aminés normaux.

Fleet et coll.^[269] ont montré que les oligomères composés seulement d'acides aminés de sucres furanosiques adoptent une structure secondaire définie. D'ailleurs, l'incorporation d'un

[267] T. D. Clark, L. K. Buehler, M. R. Ghadiri, *Ibid.* **1998**, *120*(4), 651-656.

[117] J. Jimenez-Barbero, E. Junquera, M. Martin-Pastor, S. Sharma, C. Vicent, S. Penadés, *Ibid.* **1995**, *117*(45), 11198-11204.

[269] D. D. Long, N. L. Hungerford, M. D. Smith, D. E. A. Brittain, D. G. Marquess, T. D. W. Claridge, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*(11), 2195-2198.

amino-acide de sucre à un endroit spécifique d'une séquence peptidique conduit à une restriction de conformation^[270].

C'est van Boom qui le premier rapporta la synthèse « pas à pas » de ce genre de glycophanes sur support solide^[271] :

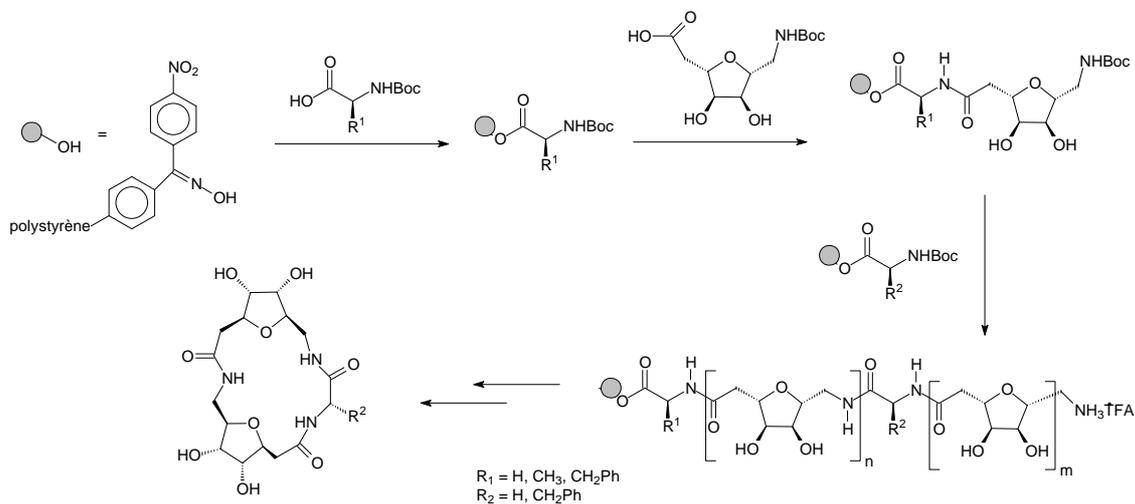


Schéma 103 : synthèse de glycophane sur support solide^[271]

La synthèse supportée a été mise à profit par Kessler^[272] et coll. qui ont montré que les oligomères cycliques des amino-acides de sucres pyranosiques pouvaient former des complexes d'inclusion avec le paranitrophénol et l'acide benzoïque :

[270] E. Graf von Roedern, E. Lohof, G. Hessler, M. Hoffmann, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118(42), 10156-10167.

[271] R. M. van Well, H. S. Overkleeft, M. Overhand, E. Vang Carstenen, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41(48), 9331-9335.

[272] E. Locardi, M. Stockle, S. Gruner, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123(34), 8189-8196.

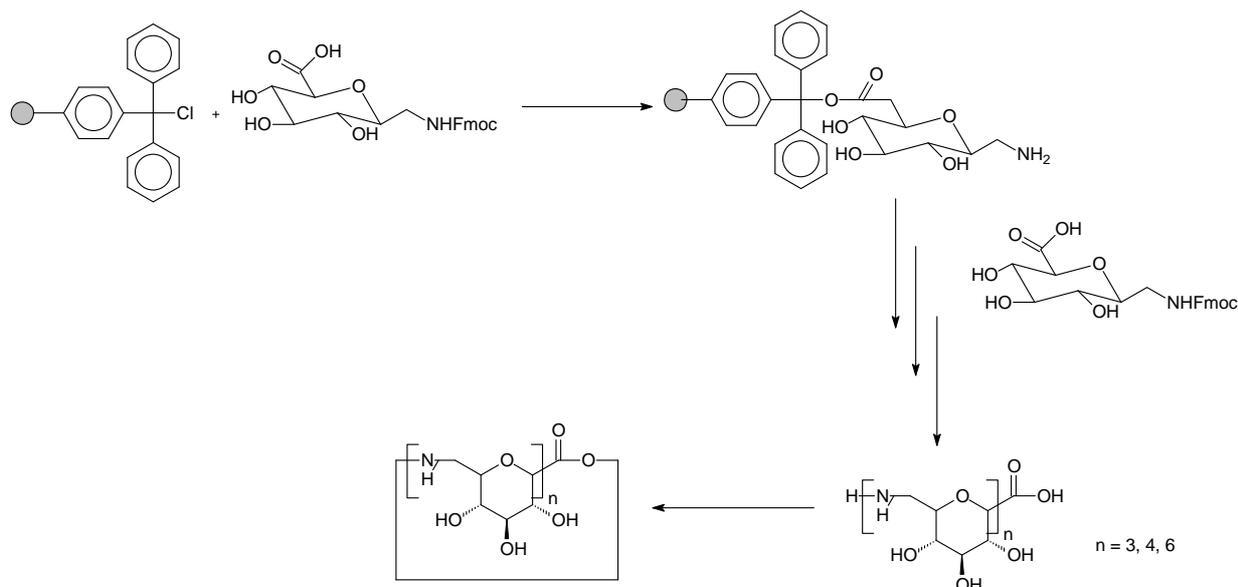


Schéma 104 : Synthèse de glycophanes sur phase solide selon Kessler^[272]

La complexation du paranitrophénol et de l'acide benzoïque comme invités par l'hexamère cyclique a été étudiée par RMN du proton. En enregistrant les spectres RMN ¹H à différents ratio de l'hôte et de l'invité mais en gardant constant la concentration de l'hôte. Ces auteurs ont observé des variations de déplacement chimique des protons spécifiques de l'hexamère cyclique qui identifie clairement un échange rapide. La différence dans le déplacement chimique du proton H-5 et celui des protons méthylènes de l'acide aminé sucre est due à l'effet de l'anneau aromatique de l'invité à proximité de l'oligomère cyclique^[273]. Le temps de relaxation longitudinale (T_1)^[274] des molécules d'invités a été employé pour identifier le genre d'interaction. La complexation par l'hexamère cyclique a causé une diminution de la période de corrélation des molécules d'invités, et celle-ci a, à son tour mené à une diminution de (T_1). De plus, la formation du complexe d'inclusion a été étudiée par des mesures du coefficient de diffusion (D)^[275] en comparant les intensités des signaux des protons à l'intensité du gradient de champ magnétique, ils ont obtenu les valeurs moyennes rapportées dans le tableau ci-dessous :

[273] J. Lehmann, E. Kleinpeter, J. Krechl, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1991**, 10(2), 233-239.

[274] J. P. Behr, J. M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98(7), 1743-1747.

[275] R. Rymden, J. Carlfors, P. Stilbs, *Journal of Inclusion Phenomena* **1983**, 1(2), 159-167.

| $D \text{ (cm}^2\text{s}^{-1}\text{)}_{\text{invité libre}}$ | $D \text{ (cm}^2\text{s}^{-1}\text{)}_{\text{hôte}}$ | $D \text{ (cm}^2\text{s}^{-1}\text{)}_{\text{invité lié}}$ |
|--|--|--|
| 7.4×10^{-6} | 2.7×10^{-6} | 5.7×10^{-6} |

Tableau 12 : coefficients de diffusion (D) de l'acide benzoïque libre, de l'hexamère cyclique et de l'acide benzoïque dans un complexe d'inclusion de stœchiométrie 1:1^[275]

L'augmentation du coefficient de diffusion en présence de l'hexamère cyclique confirme la formation d'un complexe d'inclusion. En fait, la diffusion d'un composé est proportionnelle à la taille moléculaire, et dans le cas d'un complexe d'inclusion, le coefficient de diffusion d'une molécule d'invité de faible poids moléculaire augmente proportionnellement à la taille moléculaire de la molécule de l'hôte et donc à l'affinité. Un comportement semblable a été trouvé pour des CDs et leurs invités^[276].

Une autre voie de synthèse convergente des amino-acides de sucres pyranosiques a été rapportée par Xie et coll.^[277] selon :

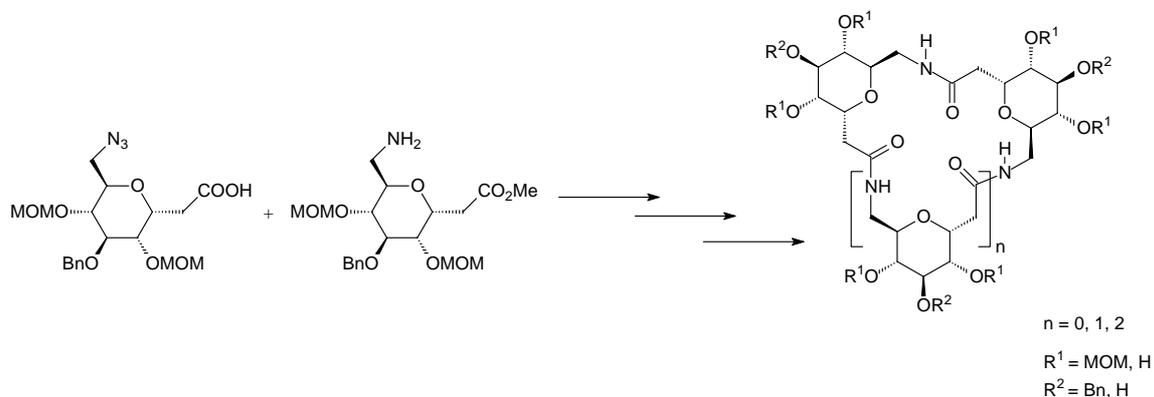


Schéma 105 : Synthèse de glycophanes par Xie^[277] et coll.

Cette voie synthétique, « pas à pas » et sans support solide, n'avait jamais été rapportée et les analyses conformationnelles par modélisation moléculaire ont montré que dans les trimères et tétramères déprotégés, les sucres adoptent tous la conformation ⁴C₁ avec les atomes d'oxygène du sucre localisés à l'intérieur de la cavité et l'hydroxyle secondaire en dehors de celle-ci. Dans ces macrocycles toutes les liaisons amides sont dans une conformation s-trans et

[276] A. Gafni, Y. Cohen, R. Katakay, S. Palmer, D. Parker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**(1), 19-24.

[277] M. Ménand, J. C. Blais, L. Hamon, J. M. Valéry, J. Xie, *J. Org. Chem.* **2005**, 70(11), 4423-4430.

la taille estimée de la cavité interne du macrocyle est de 4.5Å pour le trimère et 6.9Å pour le tétramère.

Billing et coll.^[278], ont rapporté dans la même année une synthèse similaire en alternant des amino-acides de sucres et les résidus tyrosine :

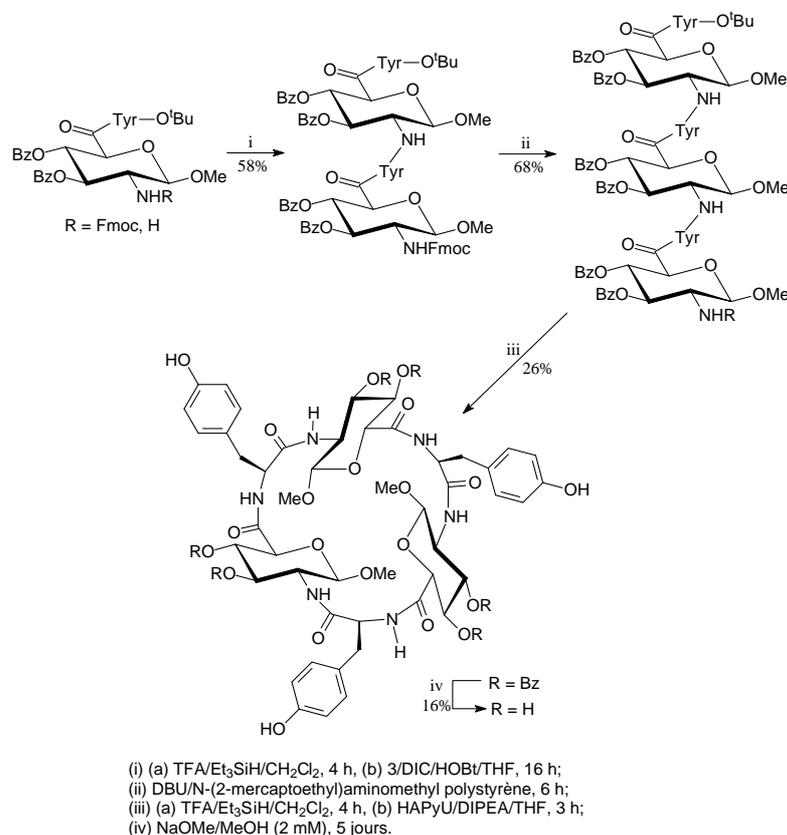


Schéma 106 : Synthèse d'un glycochane de symétrie C₃^[278]

Ces mêmes auteurs^[279] ont étudié les propriétés complexantes des macrocycles **136** et **137** de symétrie C-2 en utilisant plusieurs invités en milieu aqueux. Il résulte de ces études que le macrocyle **137** interagit avec les nucléotides à bases purines dAMP et dGMP par effet hydrophobe entre la purine et la tyrosine. Cependant, les affinités faibles observées ne permettent pas de tirer des conclusions concernant des relation structure-affinité :

[278] J. F. Billing, U. J. Nilsson, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46(6), 991-993.

[279] J. F. Billing, U. J. Nilsson, *Tetrahedron* **2005**, 61(4), 863-874.

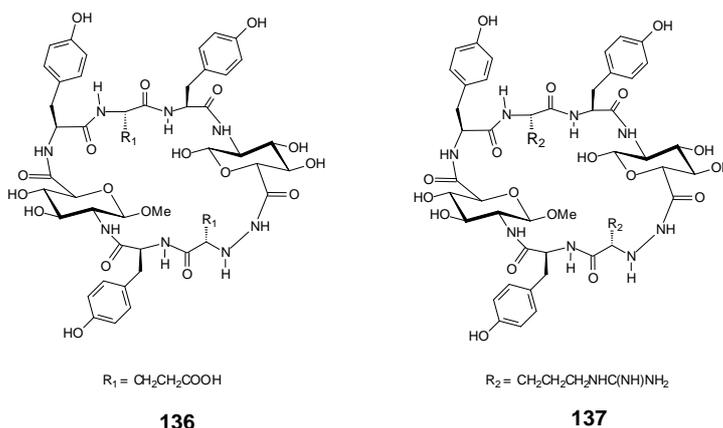


Figure 52 : Glycopeptide de symétrie C_2 ^[279]

La synthèse de glycopeptides a été aussi entreprise dans notre laboratoire par Andréini^[280] qui à la suite de la synthèse et de l'étude de structuration des glycopeptides linéaires par les techniques IR, de RMN, de dichroïsme circulaire et de la modélisation moléculaire, les a cyclisés obtenant ainsi de glycopeptides cycliques de symétrie C_4 pour le tétramère (**138**) et C_6 pour l'héxamère (**139**) pour en étudier la complexation des cations et bien évidemment leur structuration :

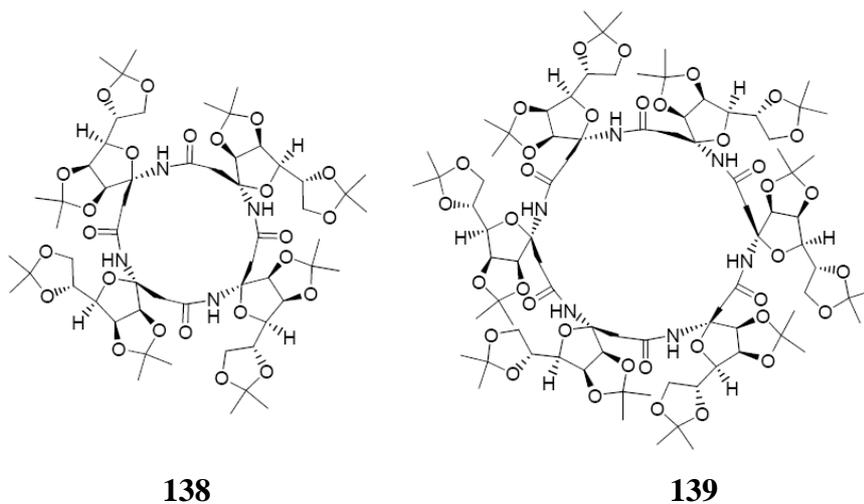


Figure 53 : Tétramère et héxamère synthétisés par Andréini et coll^[280].

Chakraborty et coll^[281] ont été les premiers à synthétiser des glycophanes par couplage peptidique direct d'acides-amino en utilisant les dérivés acides-amino du mannose sous forme furanosique :

[280] M. Andreini, C. Taillefumier, B. Fernet, Y. Chapleur, *Lett. Org. Chem.* **2008**, 5, 360-364.

[281] T. K. Chakraborty, P. Srinivasu, E. Bikshapathy, R. Nagaraj, M. Vairamani, S. K. Kumar, A. C. Kunwar, *J. Org. Chem.* **2003**, 68(16), 6257-6263.

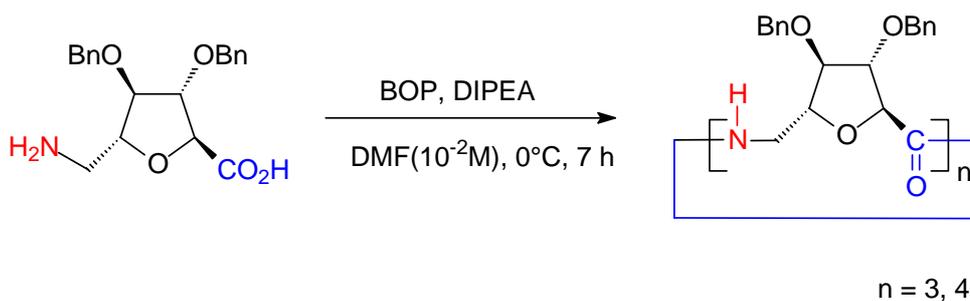


Schéma 107

Cette méthode de couplage direct a été utilisée pour la construction des cyclopeptides à base d'imidazole^[282], de furane^[283] et d'autres hétérocycles^[284].

II /-Synthèse de glycophanes par couplage peptidique

Partant des précurseurs **111** et **118**, nous avons pensé en premier lieu synthétiser par une série de réactions deux précurseurs : un azido-acide et un amino-ester que l'on soumettra à un premier couplage peptidique. Le produit issu du premier couplage sera à son tour fonctionnalisé par une suite de réactions jusqu'à la fermeture par un second couplage peptidique selon le schéma :

[282] G. Haberhauer, F. Rominger, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43(36), 6335-6338.

[283] T. K. Chakraborty, S. Tapadar, S. Kiran Kumar, *Ibid.*(7), 1317-1320.

[284] L. Somogyi, G. Haberhauer, J. Rebek, *Tetrahedron* **2001**, 57(9), 1699-1708.

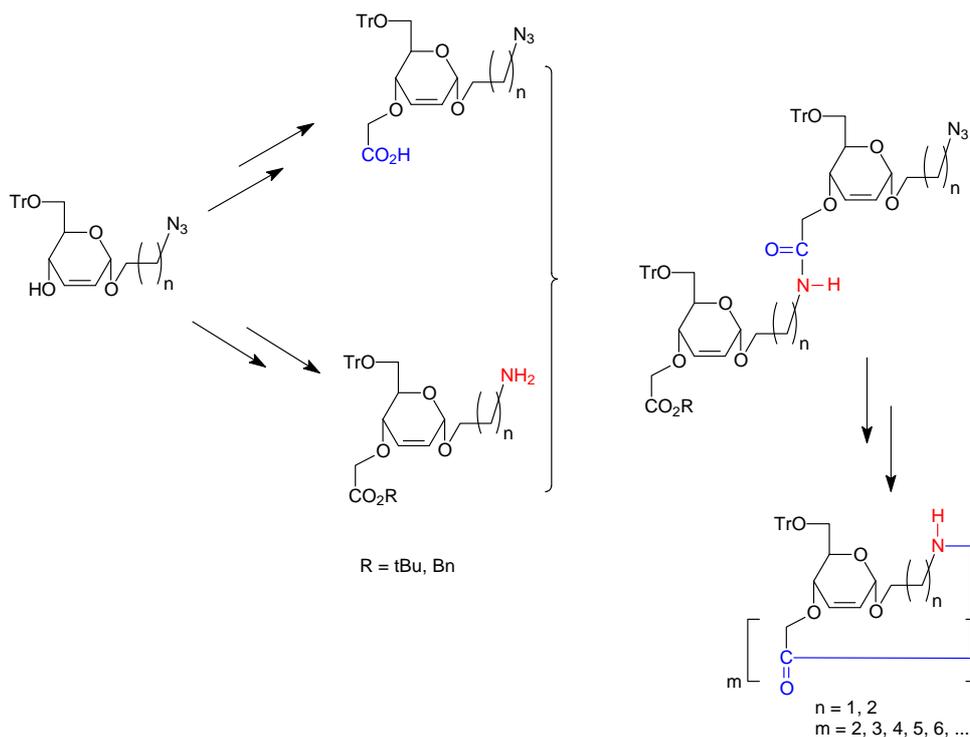


Schéma 108 : Concept initial pour la synthèse de Glycophanes par couplage peptidique

1)-Réaction de Williamson avec position 6 protégée sous forme d'éther de trityle pour l'obtention des azido-esters.

Les composés **111** et **118** possèdent une fonction azide, potentiellement transformable en amine primaire. Afin de pouvoir effectuer un couplage peptidique dont l'objectif est l'oligomérisation, une fonction acide doit encore être ajoutée sur ce substrat. Nous avons donc effectué une *O*-alkylation sur l'alcool secondaire non protégé en position 4.

La formation d'un éther sur ce substrat est relativement complexe, de par la présence sur la molécule d'un groupement trityle plutôt fragile. Aussi avons nous dû trouver dans la littérature une réaction similaire dont les conditions réactionnelles puissent être sans danger pour la fonction protectrice. Une publication a attiré notre attention. Elle préconisait l'utilisation d'une base phosphazène, le P_1 -*tert*-butyltris(tetraméthylène) afin de former l'alcoolate avant d'ajouter le bromoacétate de benzyle^[285] obtenant un excellent rendement de 95%. Mais comme les trityles sont stables en milieu basique, aussi avons nous opté pour la *O*-alkylation classique utilisée par Marco-Contelles et coll.^[251]. Comme vu dans le chapitre

[285] E. M. Zubin, D. A. Stetsenko, T. S. Zatsepin, M. J. Gait, T. S. Oretskaya, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13(16), 4912-4920.

[251] J. Marco-Contelles, *J. Org. Chem.* **1996**, 61(22), 7666-7670.

précèdent la *O*-alkylation pour mettre un bras propargyle avec les substrats **111** et **118** a été réalisé avec de bons rendements. Ainsi nous avons utilisé de l'hydrure de sodium dans du THF à 0°C (conditions douces à cause du trityle) et en ajoutant du bromoacétate de tert-butyle :

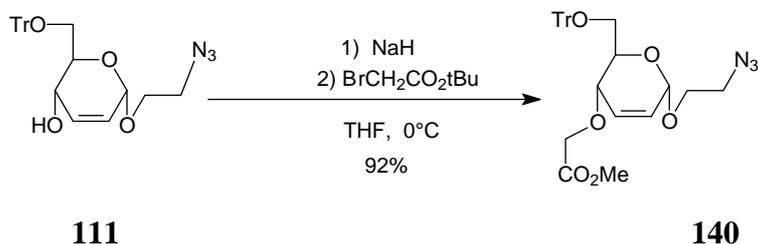


Schéma 109 : Synthèse de l'ester **140**

Le spectre RMN du composé obtenu montre un singulet intégrant pour trois protons au lieu des neuf attendus et ceci est dû au fait que nous avons neutralisé l'excès de bromoacétate d'éthyle par du méthanol qui a provoqué une réaction de trans-estérification avec de l'ester formé avec le méthanolate selon :

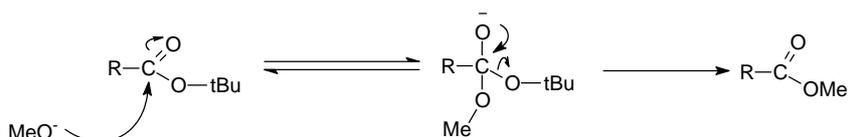


Schéma 110 : Trans-estérification en présence du méthanol

La formation de l'ester méthylique a aussi été observée par ccm qui montre la disparition de l'ester de tertibutyle formé avant traitement au profit de l'ester méthylique qui a un R_f plus faible. En neutralisant le milieu réactionnel par NH₄Cl nous n'avons observé qu'un produit après traitement et l'analyse RMN a confirmé qu'il s'agissait bien de l'ester de tertibutyle attendu :

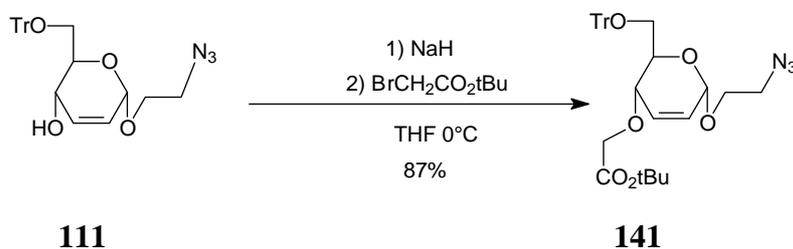


Schéma 111 : Synthèse de l'ester **141**

Malgré la grande similitude structurelle entre l'ester de tert-butyle et l'ester avec le benzyle, la réaction ne se déroule pas de la même façon. En effet, contrairement à R= tBu, un

produit secondaire a été obtenu, dont la structure n'a pas encore été résolue. De plus, nous avons obtenu de bons rendements avec le bromoacétate de tertibutyle, alors que cette alkylation ne nous a donné qu'un rendement de 25 % après purification :

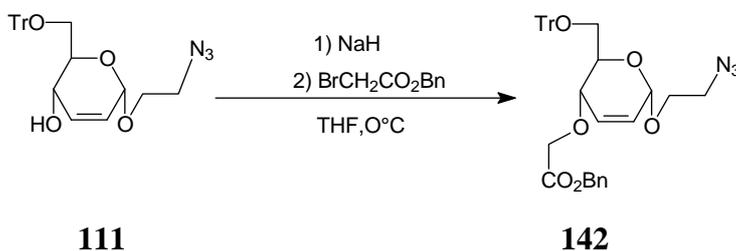


Schéma 112 : Synthèse de l'ester **142**

Cette cinétique très lente peut s'expliquer par la présence du groupement trityle qui, de part sa taille, gênerait l'approche du volumineux groupement aromatique sur l'alcool.

En ce qui concerne le produit secondaire, le spectre RMN proton obtenu est quasiment identique à celui du produit **142**, à ceci près que les signaux propres aux protons de l'éthylénique diffèrent de la structure précédente. Cela pourrait laisser présager un réarrangement au niveau de l'insaturation du cycle osidique.

Pour $n = 2$, nous avons d'abord réalisé la réaction de *O*-alkylation dans les mêmes conditions que pour $n = 1$, mais la réaction n'évoluant pas après 12 heures, nous étions donc obligés de reprendre le composé **118** dans les conditions du transfert de phase et le composé **143** a été obtenu avec un bon rendement après 4 heures :

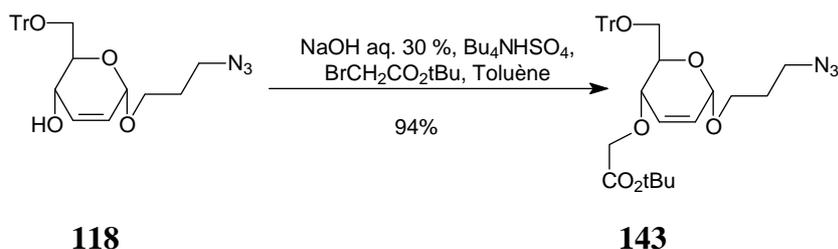


Schéma 113 : Synthèse de l'ester **143**

Dans ces conditions de transfert de phase, nous avons isolé après le produit principal, une infime partie de l'azido-acide sucre **144** (formule voir page 163).

2)-Obtention des amino-esters

La fonction azide est réduite en général en amine primaire par hydrogénation catalytique et aussi par l'utilisation des hydrures tels que l'hydrure de lithium et d'aluminium et bien d'autres hydrures. Mais pour des *O*-glycosides insaturés issus du D-glucal notamment pour

l'anomère α , il a été rapporté que leur traitement, par LiAlH_4 dans des solvants étherés à reflux, ne permettait pas de réduire des acétals allyliques de pyranosides (hex-2-énopyranosides) mais conduisait aux déoxy-3 glycols^[286] après un réarrangement des éthers vinyliques selon :

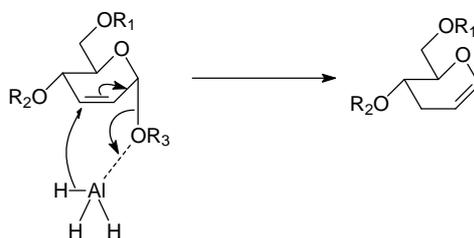


Schéma 114

Nous pensons même que pour des hydrures très sélectifs comme NaBH_4 , le fait qu'il y ait des orbitales libres au niveau du métal de l'hydruure pourrait déclencher ce processus. Nous avons donc opté pour la réaction de Staudinger^[287] qui est aussi un moyen de réduire une fonction azide en amine avec ici *a priori* pas de possibilités de réactions secondaires en comparaison à l'utilisation des hydrures et de l'hydrogénation catalytique. Le mécanisme de cette réaction est présenté dans le schéma ci-dessous :

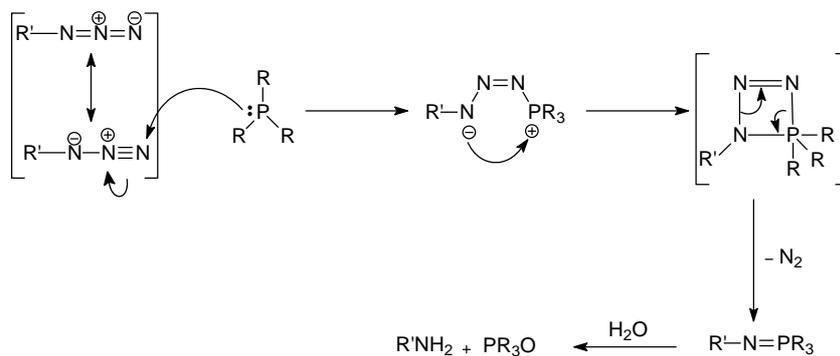


Schéma 115 : Mécanisme admis de la réaction de Staudinger^[288],^[289]

La triphénylphosphine réagit avec l'azide pour donner un phosphazène, qui perd une molécule de N_2 pour former un iminophosphorane^[288],^[289]. L'ajout au milieu réactionnel d'eau pour arrêter la réaction conduit à une amine et aussi à l'oxyde de triphényl phosphine comme sous-produit.

[286] B. Fraser-Reid, S. Y.-K. Tam, B. Radatus, *Can. J. Chem.* **1975**, 53(13), 2005-2016.

[287] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2(1), 635-646.

[288] F. L. Lin, H. M. Hoyt, H. vanHalbeek, R. G. Bergman, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127(8), 2686-2695.

[289] W. Q. Tian, Y. A. Wang, *J. Org. Chem.* **2004**, 69(13), 4299-4308.

Les azido-esters ont été donc soumis aux conditions énumérées dans le schéma ci-dessous :

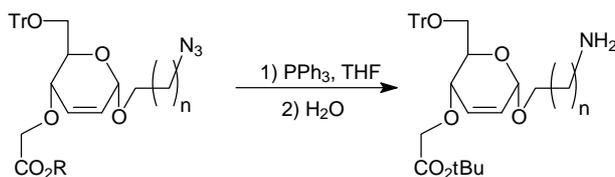


Schéma 116 : Réduction en amine primaire des azido-esters^[287]

Les différents esters soumis à cette réaction ont donné des résultats qui sont énumérés dans le tableau ci-dessous :

| | R | Substrat | Produit |
|-------|-----|---------------------------------|--|
| n = 1 | tBu | <p align="right">141</p> | <p align="right">145, (86%)</p> |
| n = 1 | Bn | <p align="right">142</p> | <p align="right">146, (82%)</p> |
| n = 2 | tBu | <p align="right">143</p> | <p align="right">147, (92%)</p> |

Tableau 13

3)-Obtention de l'Azido-acide pour n = 1

L'azido-ester **140** est saponifié^[290] en milieu alcalin pour obtenir l'azido-acide **148** avec un rendement moyen et ceci est dû à la difficulté d'éliminer la potasse qui prend en masse lors du traitement du mélange réactionnel en fin de réaction :

[290] V. Theodorou, K. Skobridis, A. G. Tzakos, V. Ragoussis, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48(46), 8230-8233.

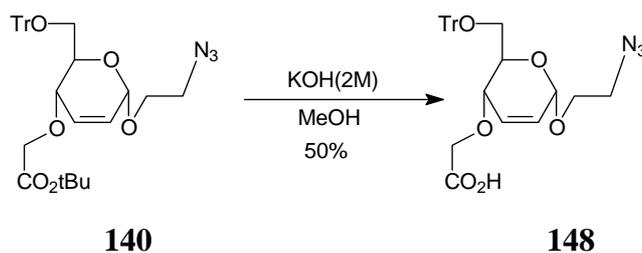


Schéma 117 : Saponification de l'ester **135**^[290]

4)-Réduction de la fonction azide pour n = 1

L'azido-acide **148** a été soumis dans les conditions de la réaction de Staudinger décrite par Xie et coll.^[277] mais nous n'avons pas obtenu l'amino-acide correspondant. Le spectre RMN du proton et le spectre de masse (cf annexe 5) du produit obtenu ont révélé que celui-ci est l'intermédiaire imino-phosphorane qui ne s'est pas hydrolysé pour donner l'amine et l'oxyde de triphénylphosphine selon le mécanisme vu précédemment (Schéma 118).

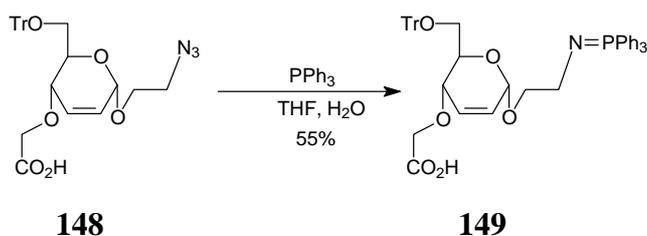


Schéma 119 : obtention d'un imino-phosphorane par la réaction de Staudinger

L'amino-acide sucre **150** est obtenu par hydrolyse de l'imino-phosphorane **149** dans un mélange THF/H₂O et aussi par réduction de la fonction azide du composé **148** avec des rendements qui sont donnés dans le schéma ci-dessous :

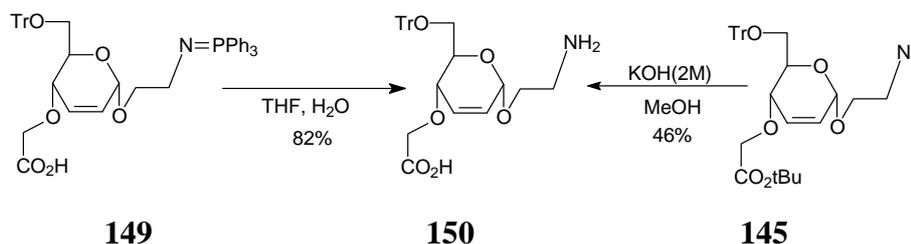


Schéma 120 : Obtention du précurseur **150**.

[277] M. Ménand, J. C. Blais, L. Hamon, J. M. Valéry, J. Xie, *J. Org. Chem.* **2005**, 70(11), 4423-4430.

5)-Obtention de l'acide-amino pour $n = 2$

L'ester **147** est saponifié^[290] en milieu alcalin, le composé **151** est obtenu avec un rendement moyen dû aux difficultés de purification de **151** à cause de la potasse qui se retrouve dans les deux phases et qui prend en masse lors de la concentration de la phase organique :

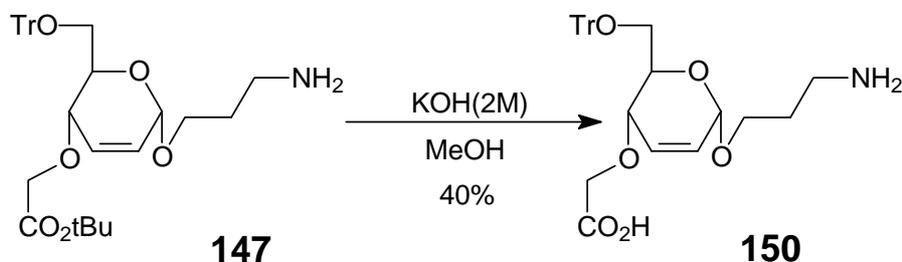


Schéma 121 : Saponification de l'ester^[290] **143**

Le composé **151** est aussi obtenu à partir de l'azido-acide sucre **144** en utilisant la réaction de Staudinger^[287] :

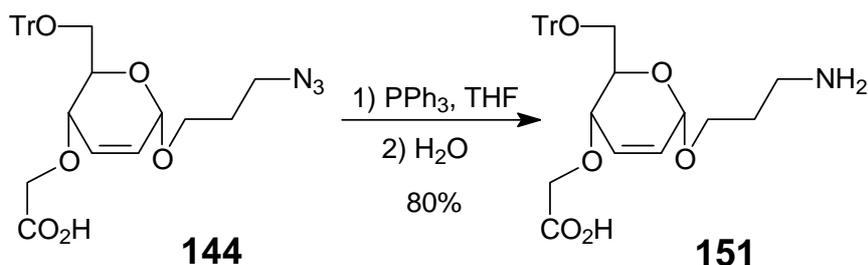


Schéma 122 : Obtention l'acide-amino sucre **151**

6)-Couplage peptidique direct

Afin de réduire le nombre d'étapes pour arriver aux glycophanes par couplage peptidique, nous avons opté pour une méthode directe qui consiste en la synthèse des acides-amino sucres possédant dans leur partie aglycone une fonction amine primaire et en position 4 un bras espaceur ayant à son extrémité une fonction acide, obtenus à la suite d'une série de réactions en partant des azides **145** et **147**. Nous avons retenu la suite réactionnelle suivante :

[290] V. Theodorou, K. Skobridis, A. G. Tzakos, V. Ragoussis, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48(46), 8230-8233.

[287] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2(1), 635-646.

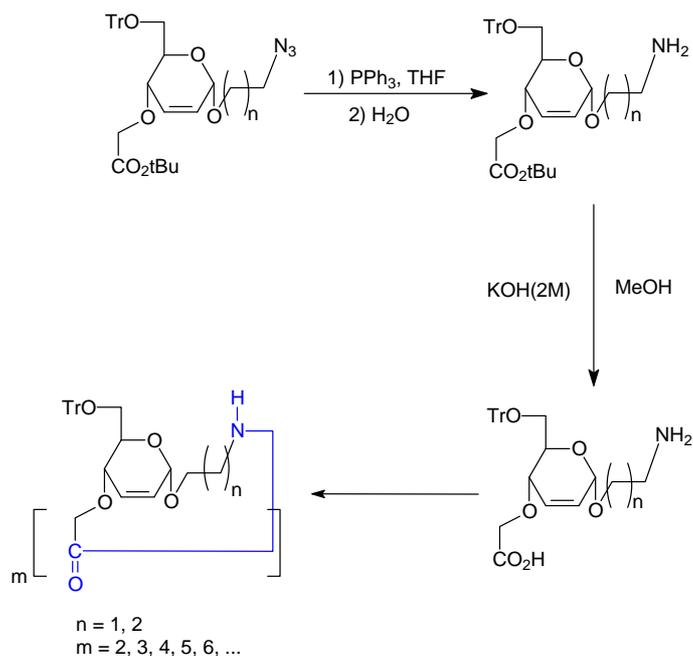


Schéma 123 : Couplage peptidique direct

7)-Réaction de cyclo-amidation

La cyclodimérisation des composés **150** et **151** est réalisée dans les conditions de moyenne dilution^[291] en utilisant les conditions de cycloamidation décrites par Chakraborty et coll^[281] mais en ayant comme agent de couplage le DIPEA et une solution $0.67 \times 10^{-3} \text{M}$ de précurseur dans le DMF :

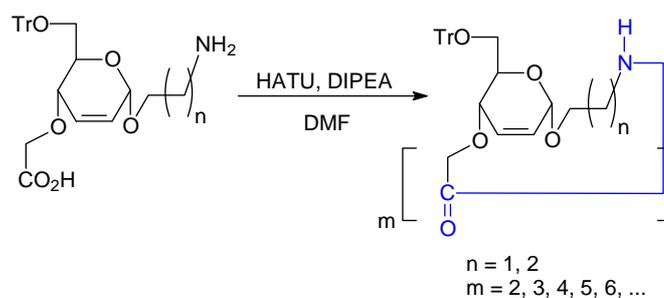


Schéma 124

Ainsi les résultats de cyclo-amidation sont consignés dans le tableau ci-après :

[291] C. Galli, L. Mandolini, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**(4), 251-253.

[281] T. K. Chakraborty, P. Srinivasu, E. Bikshapathy, R. Nagaraj, M. Vairamani, S. K. Kumar, A. C. Kunwar, *J. Org. Chem.* **2003**, 68(16), 6257-6263.

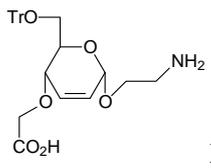
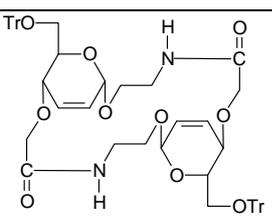
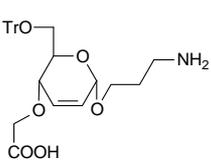
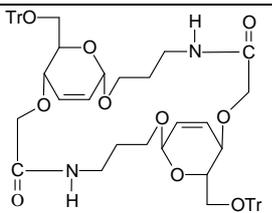
| | substrat | Produit |
|-------|--|--|
| n = 1 |  <p align="center">150</p> |  <p align="center">152, (68%)</p> |
| n = 2 |  <p align="center">151</p> |  <p align="center">153, (71%)</p> |

Tableau 14

La cyclodimérisation (m = 2) a été confirmée par spectrométrie de masse :

- Pour n = 1, nous avons observé un pic à 965.3935 qui correspond à [M+Na] et un autre moins intense à 981.3784 correspondant à l'adduit potassique (voir annexe 6).

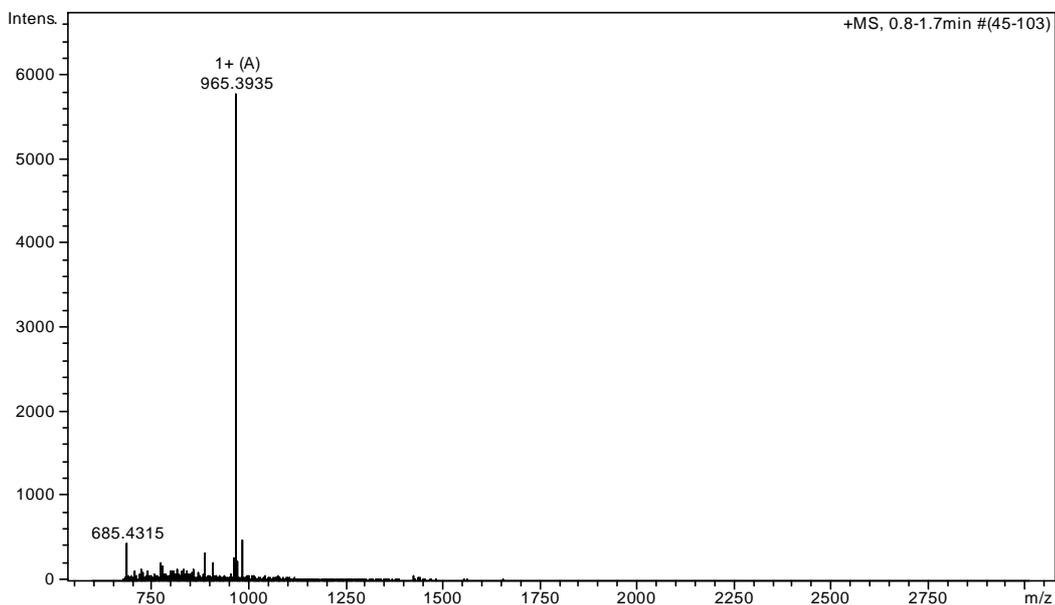


Figure 54 : spectre de masse du composé 152

- Pour n = 2, nous n'avons pas observé le pic moléculaire mais deux pics correspondants à 751.4878 moins intense qui correspond à [M-3(C₆H₅) +Na]. et un autre plus intense à 892.5167 correspondant à [M-(C₆H₅)].

III/-Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré qu'il était possible de synthétiser de nouveaux glycophanes par couplage peptidique. Les réactions de Ferrier, de Zemplén, de Williamson (*O*-alkylation) et de Staudinger ont servi à obtenir les amino-acides sucres **150** et **151** avec de bons rendements. Le couplage de ces amino-acides sucres avec le HATU comme agent de couplage et dans les conditions de dilution énumérées dans le présent chapitre a permis l'obtention des glycophanes **152** et **153**

Conclusion Générale

Dans le travail qui m'a été confié, j'ai synthétisé dans un premier temps, par couplage oxydant d'acétyléniques vrais, les glycophanes **80** et **82** dont les transformations en dérivés hydrosolubles n'ont pu être menées à terme dans le cadre imparti. Le point départ de toutes les voies d'obtention de glycophanes a été la réaction de Ferrier, la température proche de 0°C augmentant la sélectivité en anomère α . La différenciation des alcools par l'utilisation de TrCl à la suite de la désacétylation des *O*-glycosides dans les conditions de Zemplén a permis la réalisation de la réaction de Williamson sur l'hydroxyle secondaire qui livre l'éther de propargyle **78** avec un excellent rendement.

Du fait de l'existence de triples liaisons conjuguées, ce tétrasaccharide semble se dégrader assez rapidement à la lumière. Pour pallier ce défaut et diminuer la rigidité de ce macrocycle, nous avons réduit les triples liaisons du macrocycle **78** afin d'entreprendre une première expérience de complexation du macrocycle avec le cation baryum^[292]. Le tétrol **82** a été isolé sous la forme d'une gomme ce qui ne nous permet pas pour l'instant d'obtenir de clichés de diffraction X et donc de connaître la topologie de cette molécule-cible.

Dans un second temps, nous avons exposé nos travaux sur la synthèse de glycophane par cycloaddition 1,3-dipolaire. La réaction de Ferrier a fourni des *O*-glycosides insaturés **53**, **54**, **55** avec de bons rendements et une bonne sélectivité α/β , qui à la suite des réactions de protection et déprotection ont fourni des alcyne-azides **112**, **119** et **123** précurseurs de la réaction de Huisgen catalysée par le cuivre(I). Pour l'obtention de ces précurseurs, la substitution nucléophile du bromure par l'azidure a conduit pour le cas du composé **103** à des réactions secondaires que nous avons évitées dans la suite en intervertissant cette substitution avec la *O*-alkylation et aussi en suivant l'avancement de la réaction pour l'obtention du précurseur **123**. L'application de la réaction de cycloaddition de Huisgen catalysée par le cuivre(I) de ces précurseurs a fournit les macrocycles **129**, **130**, **131** et **132**. Le composé **131** résulte de la contamination en diiode du catalyseur CuI, ce sous-produit pourrait être un bon intermédiaire pour d'éventuelles fonctionnalisations au niveau du triazole de ce macrocycle. Bien que la déprotection par l'usage du CSA ait fourni les macrocycles déprotégés **133** et **134**, nous avons assisté à la dégradation de **130**.

Nous avons entrepris des essais de complexation par **132** de l'acide étidronique respectivement dans le CDCl₃, DMSO-d₆, (CDCl₃/D₂O, 1:1) en variant la proportion de l'invité

et aussi des essais de complexation de **135** toujours avec l'acide étidronique. L'analyse des différents spectres RMN nous renseigne qu'il n'y a pas eu d'interactions mesurables avec cet invité.

Dans la troisième partie, nous avons choisi de fermer le cycle entre sucres par de segments contenant une liaison peptidique. Les composés **111** et **118** synthétisés dans le chapitre II ont servi de substrats de départ. Pour l'obtention des amino-acides qui sont les précurseurs de cette cycloamidation, nous avons utilisé la réaction de Staudinger pour la réduction de la fonction azide en fonction amine afin d'éviter le réarrangement allylique des hex-2-énopyrannosides qui fournit des 3-désoxy-glycals. La réduction de l'azidure a fourni des amines correspondants avec des rendements supérieurs à 80% sans contamination de ces produits par de la triphénylphosphine sauf pour le cas de **148** où l'on a observé la formation de l'imino-phosphorane **149**. Le couplage peptidique final a été réalisé avec le HATU comme agent de couplage peptidique.

Au cours de ce travail, la synthèse de macrocycles incorporant des unités sucres séparées par de segments de différente nature a été réalisée, livrant de nouveaux glycophanes de taille variable et dont la structure ne pourrait être fournie par des clichés afin de comprendre leur topologie et donc les sites de reconnaissance. Les premières expériences n'ont pas permis, pour l'instant, de cerner l'aptitude de ces différents macrocycles à la complexation des premiers invités sélectionnés.

PARTIE EXPERIMENTALE

Description des produits

Indications générales.

Les solvants ont été distillés avant usage : le chlorure de méthylène sur P_2O_5 , le méthanol et l'éthanol sur magnésium, le THF sur sodium en présence de benzophénone couleur bleue et DMF.

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur des plaques de silice Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck), contenant un révélateur fluorescent dans l'ultraviolet (254 nm). La visualisation est faite sous lumière U.V. à 254 nm et par pulvérisation d'une solution d'acide sulfurique 18 N dans le méthanol suivie d'un chauffage en dessous de 270 °C.

La chromatographie sur colonne ouverte a été réalisée avec de la silice Merck Kieselgel Si 60 (0,063-0,200 nm).

Les colonnes HPLC utilisées sont des colonnes de diamètre 20, 50 et 80 mm comprimées à 8 bars, et 50 mm comprimée à 70-80 bars. Certaines séparations ont été faites par chromatographie flash pilotée par le logiciel Gilson 712 HPLC, avec de la silice 60 (40-63 μ M). Les éluants utilisés pour la chromatographie sont des mélanges d'hexane (H), d'acétate d'éthyle (A), de méthanol (MeOH) dont les proportions en volume sont indiquées dans le texte.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à température ambiante sur un appareil Perkin Elmer automatique modèle 141 dans une cuve de 10 cm de longueur.

Les points de fusion ont été pris en capillaire sur un appareil Tottoli et ne sont pas corrigés.

Les analyses centésimales ont été réalisées par le service d'analyse élémentaire de l'UMR 7565 sur un appareil Thermofinnigan FlashEA 1112.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin Elmer PE 580 en film ou en pastille de KBr. Les nombres d'onde indiqués correspondent à des maxima d'absorption et sont exprimées en cm^{-1} .

Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés soit sur un appareil Bruker DRX 400 à 400 MHz, soit sur un appareil Bruker AC 250 à 250 MHz. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm, et les spectres ont été calibrés par rapport au pic résiduel du solvant deutérés^[293]. Les spectres ont été réalisés dans le chloroforme, le méthanol, le diméthylsulfoxyde ou l'eau deutériés. Les attributions des signaux ont été confirmées soit par découplages successifs, soit à l'aide de spectres COSY. Les spectres RMN ^{13}C ont été enregistrés soit sur un appareil Bruker DRX 400 à 100,62 MHz, soit sur un appareil Bruker AC 250 à 62,9 MHz le pic central du CDCl_3 étant fixé à 76,26 ppm. Les attributions ont été réalisées à l'aide de spectres de corrélation ^{13}C - ^1H de type HMQC.

On utilisera les abréviations suivantes pour la description des spectres de RMN du proton :

s : singulet

sl : singulet large

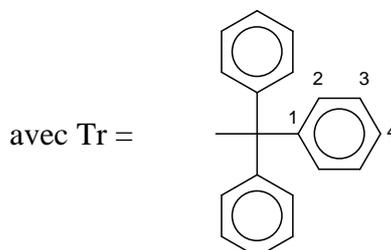
d : doublet

t : triplet

q : quadruplet

m : multiplet

Tr : trityl



La numérotation des composés ne concerne que la description RMN et non la nomenclature.

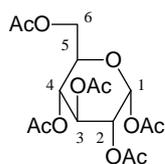
En ce qui concerne les spectres de Masse (SM) :

les spectres en électrospray (ESI) ont été effectués sur un spectromètre **MICROMASS PLATFORM II** pour la basse résolution et, ceux en impact électronique ont été enregistrés sur un appareil **Fisons Trio-1000** et ceci au service commun d'analyses de l'Université Henri Poincaré de Nancy 1 ; les spectres HRMS ont été fait sur un appareil **QTOF micro WATERS** à l'Université de Clermont Ferrand.

Les spectres MALDI ont été obtenus en **ProMALDI FTICRMS 9.4 T Varian**, laser Nd Yag 355 nm, Matrice 2.5 DHB (Acetonitrile : eau, 0.1% TFA, 1M). Les échantillons ont été

solubilisés dans 1 mL d'acétonitrile puis dilués 20 fois, le dépôt MALDI en mélange intime 50/50 (matrice/analyte, calibration sur un mix de peptide Bradykinin, Angiotensin II et PR14. Les analyses élémentaires ont été effectuées sur un appareil Thermofinnigan FlashEA 1112 au service commun d'analyses de l'Université Henri Poincaré de Nancy 1.

Penta-O-acetyl- α -D-glucose (44)



Formule brute : C₁₆H₂₂O₁₁

Masse molaire : 390.34 g.mol⁻¹

Aspect : poudre blanche

R_f : 0.78 (H/A, 1/1)

[α]_D: +17.94 (c = 1.36, CHCl₃)

P_f: 122-124°C

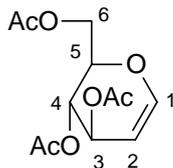
Dans un tricol de 500 mL baigné dans de la glace et contenant 150 mL d'anhydride acétique, on y ajoute 1.5g de diiode. A la solution obtenue sont ajoutés par petite fraction 30g de α -D-glucose.

La solution est ensuite conduite à température ambiante et la dissolution complète du glucose après 30 mn indique la fin de la réaction. Le mélange réactionnel est versé dans un erlenmeyer contenant une solution de thiosulfate de sodium à 0°C tout en agitant jusqu'à ce que le mélange vire du rouge au blanc. L'erlenmeyer est mis au réfrigérateur pour la cristallisation. Une filtration suivie d'une recristallisation dans l'éther diéthylique livre 63.24g du composé **44** sous la forme d'une poudre blanche, soit un rendement de 97%.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.33 (d, $J_{1,2}$ = 3.7 Hz, 1H, H-1), 5.47 (t, $J_{2,3}$ = 9.9 Hz, $J_{3,4}$ = 9.9 Hz, 1H, H-3), 5.15-5.04 (m, 2H, H-2, H-4), 4.27 (dd, $J_{6,6'}$ = 12.2 Hz, $J_{5,6'}$ = 4.0 Hz, 1H, H-6'), 4.11 (m, $J_{4,5}$ = 2.2 Hz, 2H, H-5, H-6), 2.18 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) δ ppm 170.6 (C=O), 170.2 (C=O), 169.6 (C=O), 169.4 (C=O), 168.7 (C=O), 89.1 (C-1), 69.9 (C-3), 69.5 (C-5), 69.3 (C-2), 68.0 (C-4), 61.5 (C-6), 20.9 (CH₃), 20.7 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.5 (CH₃), 20.4 (CH₃).

Tri-O-acetyl-D-glucal (45)



Formule brute : $C_{12}H_{16}O_7$

Masse molaire : $272.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide blanc

Rf : 0.52 (H/A, 1/1)

$[\alpha]_D$: -16.0 (c = 8.5, $CHCl_3$)

$[\alpha]_D$: -12.0 (c = 2, EtOH) ^[294] litt.

P_f : 53°C

2 g de D-glucose monohydraté sont dissous dans 300 mL d'anhydride acétique auxquels on ajoute 2 mL d'acide perchlorique ($HClO_4$), puis 51.081 g de D-glucose monohydraté (267.857 mmol) par petite fraction sous agitation vigoureuse sur une durée de 90' en maintenant la température à 0°C. A la solution jaune obtenue, on ajoute 200 mL d'HBr à 33% (3460 mmol, 12.918 éq) dans l'acide acétique et l'agitation mécanique est maintenue pendant 1 h 30. 193 g d'acétate de sodium sont ajoutés par petites portions pour neutraliser l'HBr en excès. La suspension obtenue, préalablement refroidie vers 0°C, est additionnée très lentement sous bonne agitation à une suspension de 107 g de Zn en poudre et de 17 g de $CuSO_4 \cdot 7H_2O$ dans un mélange de 460 mL de H_2O et 190 mL de CH_3CO_2H , le tout étant maintenu entre -15°C et -20°C avec un bain de CH_2Cl_2 /azote liquide, l'agitation mécanique étant poursuivie pendant une durée de 1 h 30. On peut suivre la réduction par ccm avec un éluant (H/A, 2:1), le 3,4,6-tri-O-acétyl-D-glucal ayant un Rf inférieur au produit de départ. Le traitement consiste à filtrer le mélange, à rincer le Buchner et à diluer le filtrat avec 1 L de EtOAc et 1 L d'eau glacée ; la phase aqueuse est réextraite avec EtOAc (2 × 200 mL) puis les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau glacée (2 × 500 mL) puis par une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ (1L), séchées sur $MgSO_4$, concentrées et la gomme obtenue purifiée sur silice avec l'éluant H/A, 5:1. Une recristallisation dans Et_2O ou un mélange $H_2O/MeOH$ est conseillée. On obtient 69.278g d'un composé blanc soit 95%.

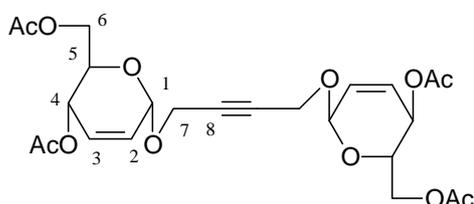
RMH 1H (250 MHz, $CDCl_3$), δ ppm 6.46 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-1), 5.37-5.27 (m, 1H, H-3), 5.25-5.15 (m, 1H, H-4), 4.83 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 3.21$ Hz, 1H, H-2), 4.39 (dd, $J = 11.4$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H, H-6'), 4.22 (ddd, $J = 14.4$ Hz, $J = 10$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 2H, H-5, H-6), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.1 (s, 3H, CH_3), 2.0 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$), δ ppm 170.7 (C=O), 170.53 (C=O), 169.7 (C=O), 145.8 (C-1), 99.1 (C-2), 74.08 (C-5), 67.6 (C-4), 67.3 (C-3), 61.5 (C-6), 21.1 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.9 (CH_3).

analyse élémentaire : calculée : 52.94 % C, 5.92 % H,

trouvée : 52.90 % C, 5.96 % H.

Bis-1,4-(4,6-di-O-acétyl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-but-2-yne (46)



Formule brute : C₂₄H₃₀O₁₂

Masse molaire : 510.49 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

R_f : 0.15 (A/H, 1:2)

[α]_D: +136.4 (c = 1, CHCl₃).

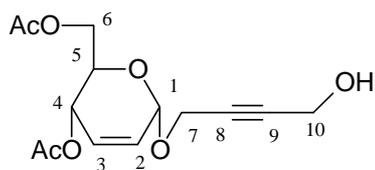
P_f: 94-96°C

2.8 g (10.28 mmol) de tri-*O*-acétyl-D-glucal sont dissous dans 100 mL de DCM anhydre auquel on ajoute en une fois 0.44 g (5.14 mmol, 0.5 éq) de 1,4-but-2-ynediol. A la suspension magnétiquement agitée et préalablement refroidie vers 0° C à l'aide d'un bain de glace, est additionné 0.24 mL (0.25 éq) de BF₃.Et₂O goutte à goutte à l'aide d'une seringue. La réaction, suivie par ccm (H/A, 2:1), est finie après 90 min pendant laquelle la température ne dépasse pas +5°C. Le traitement consiste à neutraliser par NaHCO₃ sat. (2 × 30 mL), à extraire au DCM (2×60 mL), à laver à l'eau, à sécher sur MgSO₄ et à concentrer finalement à sec. Le brut est purifié sur colonne ouverte de SiO₂ avec l'éluant (H/A; 4:1). Le produit **46** est isolé sous la forme d'un solide blanc (2.434 g) amorphe avec un rendement de 92 %.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ ppm: 2.08 (s, 6 H, 2 OAc), 2.1 (s, 6 H, 2 OAc), 4.1 (m, $J_{5,6} = 5$ Hz, $J_{5,6'} = 3$ Hz, 2 H, 2 H-5), 4.12-4.3 (dd, $J_{6,6'} = 12$ Hz, 4 H, 2 H-6, 2 H-6'), 4.36 (s, 4 H, 2 H-7, 2 H-7'), 5.21 (s, 2 H, 2 H-1), 5.31 (dd, $J_{4,5} = 10$ Hz, 2 H, 2 H-4), 5.82 (ddd, $J_{2,3} = 10$ Hz, $J_{2,4} = 1.5$ Hz, 2 H, 2 H-2), 5.9 (dd, $J_{3,4} = 2$ Hz, 2 H, 2 H-3).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm: 20.8 (2 CH₃), 55.5 (C-7), 62.9 (C-6), 65.3 (C-4), 67.6 (C-5), 82.3 (C-8), 93 (C-1), 127.0 (C-3), 130.0 (C-2), 170.8 (C=O), 170.9 (C=O).

ESI-HRMS [M+Na]⁺ $m/z = 533.1629$, valeur trouvée pour C₂₄H₃₀NaO₁₂, valeur calculée 533,1635

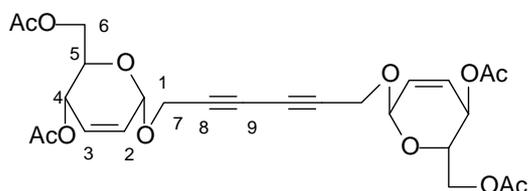
4-Hydroxybut-2-ynyl 4,6-di-O-acétyl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (47)Formule brute : $C_{14}H_{18}O_7$ Masse molaire : $298.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme

Rf : 0.12 (A/H, 1:1)

 $[\alpha]_D$: +112.9 (c = 1, $CHCl_3$)Ce produit a été isolé à la suite de **46**.

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$), δ ppm: 1.59 (s, 1 H, 1 OH), 2.08 (s, 3 H, 2 OAc), 2.11 (s, 3 H, 2 OAc), 3.78 (m, 2 H, 2 H-10), 4.08 (ddd, $J_{5,6} = 5 \text{ Hz}$, $J_{5,6'} = 2.5 \text{ Hz}$, $J_{5,4} = 9.5 \text{ Hz}$, 1 H, H-5), 4.08 (ddd, $J_{6,6'} = 11.5 \text{ Hz}$, 1 H, H-6), 4.26 (dd, 1 H, H-6'), 4.34-4.37 (massif, 2 H, H-7, H-7'), 5.22 (dd, 1 H, H-1), 5.35 (ddd, $J_{4,2} = 1.5 \text{ Hz}$, $J_{4,3} = 1 \text{ Hz}$, 1 H, H-4), 5.84 (ddd, $J_{2,3} = 10 \text{ Hz}$, 1 H, H-2), 5.93 (ddd, 1 H, H-3).

Bis-1,6-(4,6-di-O-acétyl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-hex-2,4-diyne (48)Formule brute : $C_{26}H_{30}O_{12}$ Masse molaire : $534.51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme

Rf : 0.35 (A/H, 1:1)

 $[\alpha]_D$: +132 (c = 1, $CHCl_3$)**Méthode A :**

3.91 g (14.36 mmol) de tri-*O*-acétyl-D-glucal commercial sont dissous dans 75 mL de DCM anhydre auquel on ajoute en une fois 0.805 g (7.18 mmol, 0.5 éq) 1,6-hex-2,4-diynediol. A la suspension magnétiquement agitée et préalablement refroidie vers 0°C à l'aide d'un bain de glace, est additionné 0.45 mL (3.59 mmol, 0.25 éq) de $BF_3 \cdot Et_2O$ goutte à goutte à l'aide d'une seringue. La réaction, suivie par ccm (H/A, 2:1), est finie après 6 heures pendant laquelle la température ne dépasse pas $+5^\circ \text{C}$. Le traitement consiste à neutraliser par $NaHCO_3$ sat. ($2 \times 30 \text{ mL}$), à extraire au DCM ($2 \times 60 \text{ mL}$), à laver à l'eau, à sécher sur $MgSO_4$ et à concentrer finalement à sec. Le brut est purifié sur colonne ouverte de SiO_2 avec l'éluant (H/A ; 3:1). On isole 3.22 g de produit **48** soit un rendement de 85%.

Methode B :

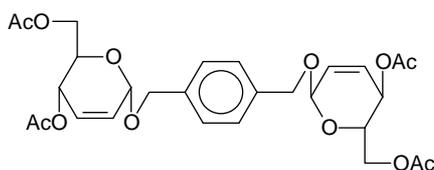
A 44 mL de pyridine et 110 mL d'acétonitrile refroidis à 0°C, 2.7 g (5.73 mmol) du précurseur **55** et 7.01 g (38.609 mmol, 6.74 éq) de Cu(OAc)₂ sont ensuite additionnés et la glace est sans cesse renouvelée pendant 48 heures, puis la réaction est laissée à t.a et sous pression atmosphérique pendant 24 heures supplémentaires. Le mélange réactionnel est évaporé puis repris dans DCM (250 mL), lavé avec NH₄Cl (2 x 10 mL) et à l'eau (2 x 50 mL) ; la phase organique est isolée par décantation, séchée sur MgSO₄ et concentrée a sec. Une purification sur colonne de silice (H/A, 2:1) nous a permis d'isoler 56% du produit cyclisé, soit 1.5 g, qui est le disaccharide **48** attendu.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ ppm: 2.08 (s, 6 H, 2 OAc), 2.1 (s, 6 H, 2 OAc), 4.04-4.10 (massif, $J_{5,6}=5$ Hz, $J_{5,6'}=3$ Hz, 2 H, 2 H-5), 4.2-4.3 (dd, $J_{6,6'}=12$ Hz, 4 H, 2 H-6, 2 H-6'), 4.4 (s, 4 H, 2 H-7, 2 H-7'), 5.15 (s, 2 H, 2 H-1), 5.26 (dd, $J_{4,5}=10$ Hz, $J_{4,3}$ 2 Hz, 2 H, 2 H-4), 5.75 (ddd, $J_{2,3}=12.5$ Hz, $J_{2,4}=1.5$ Hz, 2 H, 2 H-2), 5.9 (ddd, 2 H, 2 H-3).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm: 20.9 (2 CH₃), 20.7 (2 CH₃), 55.5 (C-7), 62.7 (C-6), 65.1 (C-4) 67.3 (C-5), 70.5 (C-8), 74.9 (C-9), 92.9 (C-1), 126.9 (C-3), 129.9 (C-2), 170.2 (C=O), 170.7 (C=O).

IR (cm⁻¹) : 1741.9 (ν CO)

Bis-1,4-[1-(4,6-di-O-acétyl-2,3-didésoxy-α-D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-méthyl]-benzène (49)



Formule brute : C₂₈H₃₄O₁₂

Masse molaire : 562.56 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc amorphe

R_f = 0.88 (H/A, 2:1)

[α]_D: +76° (c = 4.6, CHCl₃)

P_f: 180-181°C

10.44g de tri-O-acétyl-D-glucal commercial sont dissous dans 100 mL de DCM anhydre auquel on ajoute en une fois 2.73g (19.175 mmol, 0.5 éq) de 1,4-benzenedimethanol. A la suspension magnétiquement agitée et préalablement refroidie vers 0° C à l'aide d'un bain de glace, est additionné 0.63 mL (0.25 éq) de BF₃.Et₂O goutte à goutte à l'aide d'une seringue. La réaction,

suivie par ccm (H/A, 1:1), est finie après 60 min pendant laquelle la température ne dépasse pas +5°C. Le traitement consiste à neutraliser par NaHCO₃ sat. (2 × 30 mL), à extraire au DCM (2×60 mL), à laver à l'eau, à sécher sur MgSO₄ et à concentrer finalement à sec. Le brut est purifié sur colonne ouverte de SiO₂ avec l'éluant (H/A ; 3:1). Le solide isolé est purifié par une double recrystallisation (isopropyl ether/iPrOH, 1:2). Le produit **49** est isolé sous la forme d'un solide blanc (11.45 g) amorphe avec un rendement de 91%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm: 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*_{gem} = 12,5 Hz, *J*_{5,6} = 6 Hz, *J*_{5,6'} = 3 Hz) ; 4,48 (d, 2H, 2 H-7, *J*_{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).

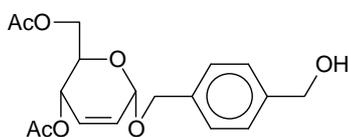
RMN ¹³C (100.9 MHz, CDCl₃), δ ppm : 20,5 (CH₃) ; 20,6 (CH₃) ; 62,6 (C-7) ; 64,9 (C-4) ; 66,8 (C-5) ; 69,5 (C-6) ; 93,0 (C-1) ; 126,7 (C-3) ; 127,8 (C-2) ; 129,0 (C-9) ; 136,9 (C-8) ; 169,9 (C=O) ; 170,4 (C=O).

analyse élémentaire : calculée : 59.78 % C, 6.09 % H,

trouvée : 59.9 % C, 6.1 % H.

ESIHRMS [M+Na]⁺ *m/z* = 585.1942, valeur trouvée pour C₂₈H₃₄NaO₁₂, valeur calculée 585,1948.

(4-Hydroxyméthyl-benzyl) 4,6-di-O-acétyl-2,3-didesoxy-α-D-érythro-hex-2-énopyranoside
(50)



Formule brute : C₁₈H₂₂O₇

Masse molaire : 350.36 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

R_f : 0.52 (H/A, 2:1)

[α]_D: +53.0 (c = 1 ; CHCl₃)

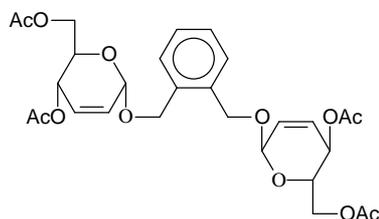
C'est le second produit de colonne obtenu lors de la synthèse de **49**

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm: 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, $J = 9,4$ Hz, 1 H, H-4) ; 5,80–5,91 (massif, 2 H, H-2, H-3) ; 7,35 (sl, 4 H, Ar).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3), δ ppm: 20,7 ($2 \times \text{CH}_3$) ; 62,7 (C-6) ; 64,6 (C-12) ; 65,0 (C-4) ; 66,8 (C-5) ; 69,5(C-7) ; 93,6 (C-1) ; 126,7 (C-3) ; 126,9 (C-2) ; 127,6 (C-9) ; 128,1 (C-10) ; 136,5 (C-8) ; 142,0 (C-11) ; 169,9 (C=O) ; 170,4 (C=O).

Bis-1,2-[1-(4,6-di-*O*-acétyl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-méthyl]-benzène (51)



Formule brute : $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_{12}$

Masse molaire : $562.56 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme

Rf : 0.47 (H/A, 1:1)

$[\alpha]_{\text{D}}$: +8.14 ($c = 2.14$, CHCl_3)

5.05 g de tri-*O*-acétyl-D-glucal commercial sont dissous dans 100 mL de DCM anhydre auquel on ajoute en une fois 1.321 g (9.276 mmol, 0.5 éq) de 1,2-benzenedimethanol. A la suspension magnétiquement agitée et préalablement refroidie vers 0°C à l'aide d'un bain de glace, est additionné 0.5 mL (4.637 mmol, 0.25 éq) de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ goutte à goutte à l'aide d'une seringue. La réaction, suivie par ccm (H/A, 2:1), est finie après 2 heures pendant laquelle la température ne dépasse pas $+5^\circ\text{C}$. Le traitement consiste à neutraliser par NaHCO_3 sat. (2×30 mL), à extraire au DCM (2×60 mL), à laver à l'eau, à sécher sur MgSO_4 et à concentrer finalement à sec. Le brut est purifié sur colonne ouverte de SiO_2 avec l'éluant (H/A ; 3:1). On obtient 4.21g d'une gomme soit 81%.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ ppm : 7.45-7.27 (massif, 4H, H-Ar), 5.88 (d, $J = 11.27$ Hz, 2H, H-2), 5.85-5.76 (m, 2H, H-3), 5.32 (dd, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{1,4} = 1.2$ Hz, 2H, H-4), 5.11 (s, 2H, H-1), 4.90 (d, $J_{6,6'} = 12.0$ Hz, 2H, H-6'), 4.68 (d, 2H, H-6), 4.30-4.17 (m, 2H, H-7'), 4.15-4.02 (m, 2H, H-7), 2.09 (s, 6H, CH_3), 2.07 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3), δ ppm: 170.7 (C=O), 170.2 (C=O), 135.9 (C-8), 129.4 (C-9), 129.3 (C-10), 128.2 C-2), 127.6 (C-3), 93.7 (C-1), 67.8 (C-7), 67.1 (C-4), 65.2 (C-5), 62.8 (C-6), 20.9 (CH_3), 20.8 (CH_3).

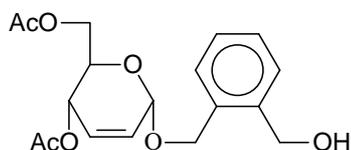
IR (cm⁻¹) : 2954 (ν CH), 2889 (νCH), 1745 (ν C=O).

ESI-HRMS [M+Na]⁺ m/z = 585.1942, valeur trouvée pour C₂₈H₃₄NaO₁₂, valeur calculée 585.1948

ESI-HRMS [M+K]⁺ m/z = 601.1682, valeur trouvée pour C₂₈H₃₄KO₁₂, valeur calculée 601.1687

(2-Hydroxyméthyl-benzyl) 4,6-di-O-acétyl-2,3-didesoxy-α-D-érythro-hex-2-énopyranoside

(52)



Formule brute : C₁₈H₂₂O₇

Masse molaire : 350.36 g.mol⁻¹

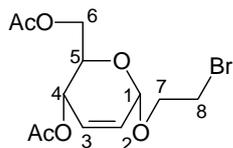
Aspect : gomme translucide

R_f : 0.38 (H/A, 1:1)

C'est le produit issu de la colonne après le produit **51**. On l'a obtenu avec une masse de 0.313g soit 6%

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7.33 (massif, 4H, 4 H-Ar), 5.86 (d, J = 11.3 Hz, 1H, H-2), 5.83-5.75 (m, 1H, H-3), 5.30 (dd, $J_{4,5}$ = 9.9 Hz, $J_{1,4}$ = 1.2 Hz, 1H, H-4), 5.09 (s, 1H, H-1), 4.88 (d, $J_{7,7'}$ = 11.9 Hz, 2H, H-7, H-7'), 4.66 (d, $J_{14,14'}$ = 11.9 Hz, 2H, H-14, H-14'), 4.21 (dd, $J_{6,6'}$ = 12.3 Hz, J = 5.4 Hz, 2H, H-6, H-6'), 4.07 (ddd, $J_{5,6}$ = 6.3, $J_{5,4}$ = 2.1 Hz, 1H, H-5), 2.06 (s, 3H, CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm: 170.9 (C=O), 149.0 (C-8), 140.2 (C-13), 133.6 (C-3), 130.2 (C-9), 129.9 (C-12), 129.0 (C-11), 128.1 (C-10), 126.7 (C-2), 94.1 (C-1), 67.4 (C-5), 65.1 (C-7), 64.3 (C-4), 63.4 (C-6), 62.9 (C-14), 21.1 (CH₃), 20.9 (CH₃)

1-(2-Bromo-ethyl) 4,6-di-O-acétyl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (53)Formule brute : C₁₂H₁₇BrO₆.Masse molaire : 337.16 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

Rf : 0.64 (H/A, 1:1).

[α]_D: +73.78° (c 1.127, CHCl₃).[α]_D : +73. 8 (c = 1.1, CHCl₃)^[295] litt.

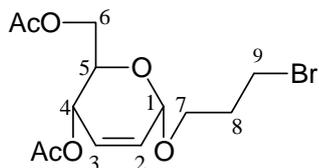
12.241 g (44.96 mmol) de tri-*O*-acétyl-D-glucal sont dissous dans 60 mL de DCM anhydre auquel on ajoute goutte à goutte 6.58 mL (89.92 mmol, 2 éq) de Bromoethanol. A la solution magnétiquement agitée et préalablement refroidie à 0°C à l'aide d'un bain de glace, est additionné 1.42 mL (0.25 éq) de BF₃.Et₂O goutte à goutte à l'aide d'une seringue. La réaction, suivie par ccm (H/A, 1:1), est finie après 1h pendant laquelle la température ne dépasse pas +4°C. Le traitement consiste à neutraliser par 5 mL de pyridine, à concentrer sous vide. Le brut est extrait au DCM (50 mL), puis lavée avec une solution saturée de NaHCO₃ (30 mL) et à l'eau (25 mL). La phase organique est séparée par décantation puis séchée sur MgSO₄ et concentré finalement sous vide. Une purification sur colonne ouverte de silice (H/A, 3:1) livre **53** sous forme d'un liquide visqueux jaune pale (15.5 g soit 96 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm: 5.92 (d, $J_{2,3} = 10.5$ Hz, 1H, H-2), 5.85 (dd, 1H, H-3), 5.31 (d, $J_{4,5} = 9.4$ Hz, 1H, H-4), 5.09 (s, 1H, H-1), 4.24-4.09 (m, 3H, H-6, H-6', H-5), 4.04 (dd, $J_{7,7'} = 11.7$ Hz, $J_{7,8} = 5.7$ Hz, 1H, H-7), 3.94-3.82 (m, 1H, H-7'), 3.53 (dd, $J_{8,8'} = 13.3$ Hz, $J_{7,8'} = 7.1$ Hz, 2H, CH₂Br), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm 170.7 (C=O), 170.3 (C=O), 129.6 (C-2), 127.2 (C-3), 94.7 (C-4), 68.9 (C-6), 67.2 (C-5), 65.1 (C-4), 62.9 (C-7), 30.7 (C-8), 20.9 (CH₃), 20.8 (CH₃).

IR (cm⁻¹) : 2960 et 2900 (ν CH), 1734 (ν C=O).

ESI-HRMS [M]⁺ m/z = 359.0106 valeur calculée pour C₁₂H₁₇O₆Na⁷⁹Br ; valeur trouvée 359.0107.

1-(2-Bromo-propyl) 4,6-di-O-acétyl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (54)Formule brute : C₁₃H₁₉BrO₆Masse molaire : 351.19 g.mol⁻¹

Aspect : gomme translucide

R_f : 0,51 (H/A, 6:4)[α]_D: +88,9 (c=1,8 CHCl₃)[α]_D : +88.5 (c = 1.5, CHCl₃)^[295]

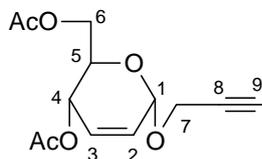
6.244 g (22.935 mmol) de tri-*O*-acétyl-D-glucal sont dissous dans 50 mL de DCM anhydre auquel on ajoute goutte à goutte 4 mL (45.869 mmol, 2 éq) de Bromopropanol. A la solution magnétiquement agitée et préalablement refroidie à 0° C à l'aide d'un bain de glace, est additionné 0.8 mL (0.25 éq) de BF₃.Et₂O goutte à goutte à l'aide d'une seringue. La réaction, suivie par ccm (H/A, 1:1), est finie après 2 h pendant laquelle la température ne dépasse pas 0°C. Le traitement consiste à neutraliser par 5 mL de pyridine, à concentrer sous vide. Le brut est extrait au DCM (50 mL), puis lavée avec une solution saturée de NaHCO₃ (30 mL) et à l'eau (25 mL). La phase organique est séparée par décantation puis séchée sur MgSO₄ et concentré finalement à vide. Une purification sur colonne ouverte de silice (H/A, 3 :1) livre **54** sous forme d'une gomme translucide (6.85 g soit 85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm: 5.88 (d, $J_{2,3} = 10.8$ Hz, 1H, H-3), 5.84-5.76 (m, 1H, H-2), 5.30 (dd, $J_{4,5} = 9.6$ Hz, $J_{1,4} = 1.3$ Hz, 1H, H-4), 5.03 (s, 1H, H-1), 4.29-4.13 (m, 2H, H-6, H-6'), 4.06 (ddd, $J_{5,6} = 6.1$ Hz, $J_{5,6'} = 3.6$ Hz, 1H, H-5), 3.93 (td, $J_{7,7'} = 10.0$ Hz, $J_{7,8} = J_{7,8'} = 5.9$ Hz, 1H, H-7), 3.61 (td, $J_{7,8} = 5.7$ Hz, 1H, H-7'), 3.51 (t, $J_{8,9} = 6.4$ Hz, 2H, H-9, H-9'), 2.14 (m, 2H, H-8, H-8'), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm: 171.0 (C=O), 170.4 (C=O), 129.4 (C-3), 127.7 (C-2), 94.6 (C-1), 67.2 (C-5), 66.2 (C-7), 65.4 (C-4), 63.2 (C-6), 32.7 (C-8), 30.6 (C-9), 21.1 (CH₃), 21.0 (CH₃).

IR (cm⁻¹) : 2954 et 22884 (v CH), 1734 (v C=O).

ESI-HRMS [M+Na]⁺ m/z = 373.0257, valeur trouvée pour C₁₃H₁₉Na⁷⁹BrO₆, valeur calculée 373.0263

1-(Prop-1-yne) 4,6-di-O-acetyl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (55)Formule brute : C₁₃H₁₆O₆Masse molaire : 268.09 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

R_f : 0.43 (H/A, 1 :1)[α]_D: +142 (c = 1, CHCl₃)[α]_D: +145 (c=1, CHCl₃) litt.^[189]P_f : 72°C

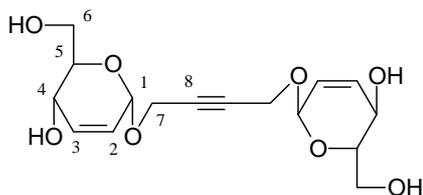
10.426 g (38.30 mmol) de tri-*O*-acétyl-D-glucal sont dissous dans 60 mL de DCM anhydre auquel on ajoute goutte à goutte 4.46 mL (76.59 mmol, 2 éq) d'alcool propargylique. A la solution magnétiquement agitée et préalablement refroidie à l'aide d'un bain de glace, est additionné 1.22 mL (0.25 éq) de BF₃.Et₂O goutte à goutte à l'aide d'une seringue. La réaction, suivie par ccm (H/A, 1:1), est finie après 90 min à une température ne dépassant pas +4°C. Le traitement consiste à neutraliser par 5 mL de pyridine, à concentrer sous vide. Le brut est repris au DCM (2×60 mL), lavé à l'eau. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NaHCO₃ (40 mL) et à l'eau (30 mL). La phase organique est isolée puis séchée sur MgSO₄ et concentrée finalement sous vide. Une purification sur colonne ouverte de silice (H/A, 3 :1) livre **55** sous forme d'un solide blanc (10.01 g soit 97%).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ ppm: 5.91 (d, $J_{2,3} = 10.5$ Hz, 1H, H-3), 5.86-5.78 (m, 1H, H-2), 5.32 (dd, $J_{4,5} = 9.6$ Hz, $J_{1,4} = 1.5$ Hz, 1H, H-4), 5.22 (s, 1H, H-1), 4.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, H-7, H-7'), 4.20 (dd, $J_{6,6'} = 8.1$ Hz, $J_{5,6'} = 3.8$ Hz, 2H, H-6, H-6'), 4.07 (massif, $J_{5,6} = 5.0$ Hz, 1H, H-5), 2.44 (t, $J_{7,9} = J_{7',9} = 2.4$ Hz, 1H, H-9), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃), δ ppm: 171 (C=O), 170.4 (C=O), 129.9 (C-2), 127.4 (C-3), 92.9 (C-1), 75(C-8), 70.5 (C-9), 67.3 (C-5), 65.3 (C-4), 62.9 (C-6), 55.2 (C-7), 21.1 (CH₃), 21(CH₃).

IR (cm⁻¹) : 3278 (vC≡H), 2960 (v CH), 2916 (v CH), 1742 (v C=O).

ESI-HRMS [M+Na]⁺ m/z = 291.0845 valeur calculée pour C₁₃H₁₆O₆Na ; valeur trouvée 291.0860

Bis-1,4-(2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-but-2-yne (56)Formule brute : C₁₆H₂₂O₈Masse molaire : 342.34 g.mol⁻¹

Aspect : gomme jaune homogène

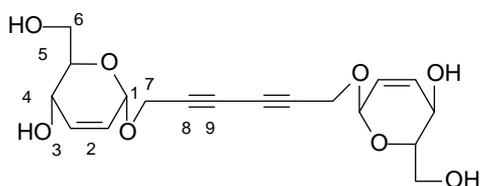
R_f : 0.69 (DCM/MeOH, 7:1)[α]_D: +94.2 (c = 1, CHCl₃).

Sous Ar, 2.25 g (4.406 mmol) du disaccharide **46** sont dissous dans le MeOH absolu (75 mL) auquel nous ajoutons une quantité catalytique de sodium (10 mg) ; la réaction suivie par ccm (H/A, 1:1) est finie après 2 heures d'agitation à température ambiante.

Le traitement consiste à neutraliser par la résine acide Dowex H⁺, à filtrer et à concentrer sous vide. On obtient **50** sous la forme d'une gomme jaune homogène.(1.45 g) soit un rendement de 97 %.

RMN ¹H (250 MHz, D₂O), δ ppm: 3.68-3.9 (m, 6 H, $J_{6,6'} = 12$ Hz, 2 H-5, $J_{5,6} = 5$ Hz, $J_{5,6'} = 3$ Hz, 2 H-6, 2 H-6'), 4.2 (dd, $J_{4,5} = 10$ Hz, 2 H, 2 H-4), 4.48 (s, 4 H, 2 H-7, 2 H-7'), 5.25 (s, 2 H, 2 H-1), 5.85 (dd, 2 H, 2 H-3), 6.1 (dd, $J_{2,3} = 10$ Hz, 2 H, 2 H-2).

RMN ¹³C (62.9 MHz, D₂O), δ ppm: 58.0 (C-7), 63.6 (C-6), 65.0 (C-4), 74.9 (C-5), 85.0 (C-8), 95.7 (C-1), 127.9 (C-2), 136.9 (C-3).

Bis-1,6-(2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-hex-2,4-diyne (57)Formule brute : C₁₈H₂₂O₈Masse molaire : 366.36 g.mol⁻¹

Aspect : gomme translucide

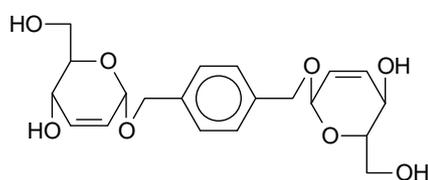
R_f : 0.67 (DCM/MeOH, 7:1)[α]_D: +95 (c = 1, CHCl₃).

Sous Ar, 3.03 g (5.67 mmol) du disaccharide **48** sont dissous dans le MeOH absolu (125 mL) auquel nous ajoutons une quantité catalytique de sodium (30 mg) ; la réaction suivie par ccm (DCM/MeOH, 7:1) est finie après 2 heures d'agitation à température ambiante.

Le traitement consiste à neutraliser par la résine acide Dowex H⁺, à filtrer et à concentrer sous vide jusqu'à prise en masse. Une recristallisation dans l'isopropanol livre **57** sous la forme d'un solide blanc (1.93 g) soit un rendement de 93 %.

RMN ¹H (250 MHz, CD₃OD), δ ppm: 1.6 (sl, 4 H, 4 OH), 3.4-3.6 (massif, 4 H, 2 H-6, 2 H-6), 3.7 (m, 2 H, 2 H-5), 3.86 (m, 4 H, 2 H-7, 2 H-7'), 4.36 (m, 2 H, 2 H-4), 5.15 (s, 2 H, 2 H-1), 5.75 (dd, $J_{2,3} = 12.5$ Hz, 2 H, 2 H-2), 6.02 (d, 2 H, 2 H-3).

Bis-1,4-[1-(2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-méthyl]-benzène (58)



Formule brute : C₂₀H₂₆O₈

Masse molaire : 394.42 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

R_f = 0.34 (DCM/MeOH, 8:2)

P_f:180-181°C

[α]_D:+46 (c = 0.2, MeOH)

Sous Ar, 9.432 g du disaccharide **49** (17.77 mmoles) sont dissous dans 125 mL de MeOH absolu auxquels nous ajoutons une quantité catalytique de sodium (30 mg) ; la réaction suivie par ccm (DCM/MeOH, 7:1) est finie après 2 heures d'agitation à température ambiante.

Le traitement consiste à neutraliser par la résine acide Dowex H⁺, à filtrer et à concentrer sous vide jusqu'à prise en masse. Une recristallisation dans l'isopropanol livre **58** sous la forme d'un solide blanc (6.46g) soit un rendement de 98 %.

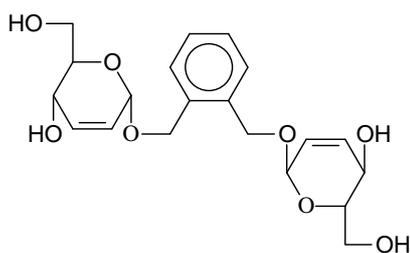
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm : 3,45–3,57 (massif, 4 H, 2 H-6, 2 H-6') ; 3,66 (m, 2 H, 2 H-5) ; 3,87 (m, 2 H, 2 H-4) ; 4,48 (d, 2 H, $J_{gem} = 11,6$ Hz, 2 H-7,) ; 4,65 (t, $J_{OH,6} = J_{OH,6'} = 5,8$ Hz, 2 H, 2 OH) ; 4,73 (d, 2 H, 2 H-7') ; 5,01 (sl, 2 H, 2 H-1) ; 5,05 (d, $J_{OH,4} = 6,8$ Hz, 2 H, 2 OH) ; 5,68 (m, $J_{2,3} = 10,1$ Hz, 2 H, 2 H-3) ; 5,85 (d, 2 H, 2 H-2) ; 7,30 (s, 4 H, Ar).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 137.38 (C-8), 134.66 (C-9), 127.69 (C-3), 125.17 (C-2), 92.68 (C-1), 72.92 (C-4), 68.47 (C-7), 62.23 (C-5), 60.72 (C-6).

analyse élémentaire : calculée : 60.90 % C, 6.64 % H,

trouvée : 61.02 % C, 6.65 % H.

Bis-1,2-[1-(2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-méthyl]-benzène (59)



Formule brute : $C_{20}H_{26}O_8$

Masse molaire : $394.42 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme translucide

R_f : 0.33 (DCM/MeOH, 8:2)

$[\alpha]_D$: +6.46 (c = 2.14, MeOH)

Sous Ar, 2.016 g (0.511g) du disaccharide **51** sont dissous dans le MeOH absolu (50 mL) auquel nous ajoutons une quantité catalytique de sodium (20 mg) ; la réaction suivie par ccm (DCM/MeOH, 7:1) est finie après 2 heures d'agitation à température ambiante.

Le traitement consiste à neutraliser par la résine acide Dowex H^+ , à filtrer et à concentrer sous vide jusqu'à prise en masse. Une recristallisation dans l'isopropanol livre **59** sous la forme d'une gomme translucide (1.41g) soit un rendement de 99 %.

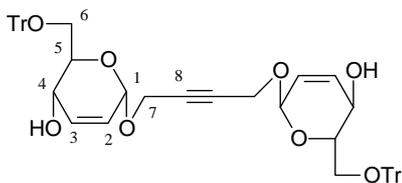
RMN 1H (250 MHz, CD_3OD), δ ppm: 7.41 (dd, $J = 5.5 \text{ Hz}$, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 2H, 2 H-Ar), 7.27 (dd, $J = 5.6 \text{ Hz}$, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 2H, 2 H-Ar), 5.91 (d, $J_{2,3} = 10.2 \text{ Hz}$, 2H, 2 H-2), 5.77-5.68 (m, 2H, 2 H-3), 5.07 (s, 2H, 2 H-1), 4.95 (d, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 2H, 2 H-7), 4.66 (d, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 2H, 2 H-7'), 4.01 (dd, $J_{4,5} = 8.8 \text{ Hz}$, $J_{1,4} = 1.6 \text{ Hz}$, 2H, 2 H-4), 3.79 (dd, $J_{6,6'} = 8.5 \text{ Hz}$, $J_{5,4} = 5.3 \text{ Hz}$, 2H, 2 H-6), 3.72-3.60 (m, 2H, 2 H-5), 3.33 (m, 2H, 2 H-6'), 3.29 (td, $J = 3.3 \text{ Hz}$, $J = 1.6 \text{ Hz}$, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 2H, 2 OH).

IR (cm^{-1}) : 3380.16 (v OH), 2922 (v CH), 2884 (v CH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CD_3OD), δ ppm: 137.78 (C-8), 134.98 (C-9), 130.40 (C-10), 128.91 (C-3), 127.09 (C-2), 94.95 (C-1), 73.90 (C-4), 68.61 (C-7), 64.25 (C-5), 62.68 (C-6)

ESI-HRMS $[M+Na]^+$ $m/z = 417.1520$, valeur trouvée pour $C_{20}H_{26}NaO_8$, valeur calculée 417.1525

ESI-HRMS $[M+K]^+$ $m/z = 433.1259$, valeur trouvée pour $C_{20}H_{26}KO_8$, valeur calculée 433,1265

Bis-1,4-(2,3-didésoxy-6-O-trityl- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-but-2-yne (60)Formule brute : $C_{54}H_{50}O_8$ Masse molaire : $826.97 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : mousse blanche

Rf : 0.47 (A/H, 1:1)

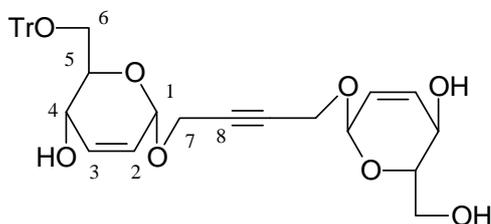
 $[\alpha]_D$: +221 (c = 1, $CHCl_3$)P_f : 60-62°C

1.4 g (4.092 mmol) du tétrol **56** sont dissous dans 20 mL de Pyr. auxquels nous ajoutons 16g (6 éq, 24.572 mmol) de TrCl à 98% en une fois puis une quantité catalytique de DMAP. Le mélange réactionnel est mis sous agitation à t.a. pendant 18 heures. Après évaporation de la Pyr., le brut est repris avec du DCM (150 mL) puis lavé rapidement avec une solution de $NaHCO_3$ sat. puis à l'eau. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice désactivée par la diisopropylamine (éluant H/A, 3:1) permet d'isoler 3.17 g du produit ditritylé symétrique **60** avec un rendement de 94 %.

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$), δ ppm: 2.42 (sl, 2 H, 2 OH), 3.32-3.52 (massif, $J_{6,6'} = 10 \text{ Hz}$, $J_{5,6} = 5 \text{ Hz}$, $J_{5,6'} = 4 \text{ Hz}$, 4 H, 2 H-6, 2 H-6'), 3.8 (m, $J_{4,5} = 7 \text{ Hz}$, 2 H, 2 H-5), 4.1 (dd, 2 H, 2 H-4), 4.4 (s, 4 H, 2 H-7, 2 H-7'), 5.2 (s, 2 H, 2 H-1), 5.7 (dd, $J_{2,3} = 10 \text{ Hz}$, $J_{2,4} < 2 \text{ Hz}$, 2 H, 2 H-2), 5.95 (dd, $J_{3,4} = 2.2 \text{ Hz}$, 2 H, 2 H-3), 7.2-7.6 (massif, 30 H, H-Ar).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$), δ ppm: 54.8 (C-7), 64.6 (C-6), 65.8 (C-5), 70.3 (C-4), 82.1 (C-8), 87.1 (CPh_3), 92 (C-1), 125.5 (C-4 Tr), 127.1 (C-2), 127.9 (C-2 Tr), 128.5 (C-3 Tr), 133.5 (C-3), 143.5 (C-1 Tr).

1-[6-O-(trityl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy]-4-[2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy]-but-2-yne (61)



Formule brute : $C_{35}H_{36}O_8$

Masse molaire : $584.66 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : mousse blanche

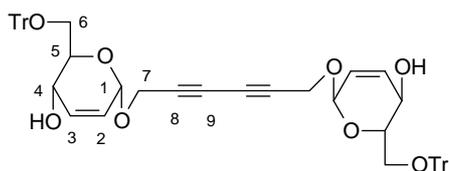
Rf : 0.26 (A/H, 1:1)

$[\alpha]_D$: +53.12 (c = 1.4, $CHCl_3$)

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 3.1 (sl, 2 H, 2 OH), 3.6-3.9 (massif, $J_{6,6'} = 8.5 \text{ Hz}$, $J_{5,6} = 5.1 \text{ Hz}$, 6 H, 2 H-6, 2 H-6', H-5, H-5'), 4.2 (d, 2 H, H-4, H-4'), 4.32 (s, 4 H, H-7, H-7', H-10, H-10'), 5.12 (d, 2 H, H-1, H-1'), 5.72 (dd, $J_{2,3} = 10 \text{ Hz}$, $J_{2,4} = 2.2 \text{ Hz}$, 2 H, H-2, H-2'), 5.97 (dd, $J_{3,4} = 3 \text{ Hz}$, 2 H, H-3, H-3'), 7.2-7.6 (massif, 15 H, ArH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 54.8 (C-7), 55.2 (C-7'), 60.3 (C-6), 62.2 (C-6'), 63.8 (C-4), 65.5 (C-4'), 71.0 (C-5), 71.5 (C-5'), 81.9 (C-8), 82.5 (C-8'), 92.3 (C-1), 92.7 (C-1'), 125.98 (C-4 Tr), 127.67 (C-3), 128.43 (C-3 Tr), 129.08 (C-2), 133.85 (C-2 Tr), 144.04 (C-1 Tr).

Bis-1,6-(2,3-didésoxy-6-O-trityl- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-hex-2,4-diyne (62)



Formule brute : $C_{56}H_{50}O_8$

Masse molaire : $850.99 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : mousse blanche

Rf : 0.42 (A/H, 1:1)

$[\alpha]_D$: +83 (c = 1, $CHCl_3$)

P_f : 72-74°C

1.85 g (5.05 mmol) du térol **57** sont dissous dans 20 mL de Pyr. auxquels nous ajoutons 5.63 g (4 éq, 20.20 mmol) de $TrCl$ à 98% en une fois puis une quantité catalytique de DMAP. Le mélange réactionnel est mis sous agitation à t.a. pendant 18 heures. Après évaporation de la Pyr., le brut est repris avec du DCM (150 mL) puis lavé rapidement avec une solution de $NaHCO_3$ saturée, puis à l'eau. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice désactivée par la diisopropylamine

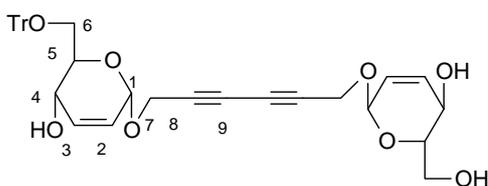
(éluant H/A, 3:1) permet d'isoler 3.65 g du produit ditritylé symétrique **62** avec un rendement de 85 %.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ ppm : 2.47 (sl, 2 H, 2 OH), 3.4-3.5 (massif, $J_{6,6'} = 11.5$ Hz, $J_{6,5} = 6$ Hz, $J_{5,6'} = 2$ Hz, 4 H, 2 H-6, 2 H-6'), 3.8 (m, $J_{4,5} = 7.5$ Hz, 2 H, 2 H-5), 4.2 (dd, 2 H, 2 H-4), 4.4 (s, 4 H, 2 H-7, 2 H-7'), 5.2 (s, 2 H, 2 H-1), 5.7 (dd, $J_{2,3} = 10$ Hz, $J_{2,4} = 2$ Hz, 2 H, 2 H-2), 6.0 (dd, $J_{3,4} = 3$ Hz, 2 H, 2 H-3), 7.2-7.6 (massif, 30 H, H Tr).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm : 54.9 (C-7), 64.4 (C-6), 65.5 (C-5), 69.4 (C-9), 70.5 (C-4), 75.1 (C-8), 87.1 (CPh₃), 92.3 (C-1), 125.3 (C-4 Tr), 127.1 (C-2), 127.8 (C-2 Tr), 128.5 (C-3 Tr), 133.5 (C-3), 143.5 (C-1 Tr).

IR (cm⁻¹) : 3461 (v OH).

1-[2,3-didésoxy-6-O-trityl- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy]-4-[2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy]-hex-2,4-diyne (63**)**



Formule brute : C₃₇H₃₆O₈

Masse molaire : 608.68 g.mol⁻¹

Aspect : mousse blanche

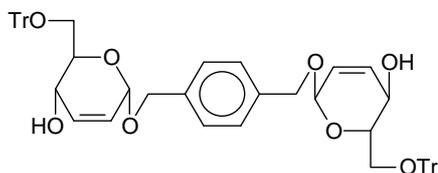
R_f : 0.23 (A/H, 1:1)

[α]_D: +45.12 (c = 1, CHCl₃)

P_f : 80-82°C

Ce produit sort de la colonne après le produit **62**.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ ppm: 2.5 (sl, 3 H, 3 OH), 3.7-4 (massif, 8 H, 2 H-6, 2 H-6', H-5, H-5', H-4, H-4'), 4.3 (m, 4 H, H-7a, H-7'a, H-7b, H-7'b), 5.1 (d, 1 H, H-1), 5.28 (s, 1 H, H-1'), 5.7-5.8 (m, 2 H, H-3, H-3'), 6-6.1 (m, 2 H, H-2, H-2'), 7.4-7.8 (massif, 15H, H-Ar).

Bis-1,4-[1-(2,3-didéoxy-6-O-trityl- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-méthyl]-benzène**(64)**Formule brute : C₅₈H₅₄O₈Masse molaire : 879.04 g.mol⁻¹

Aspect : mousse blanche

R_f = 0.67 (A/H, 1:1)P_f: 90°C[α]_D: +87 (c = 1, CHCl₃).

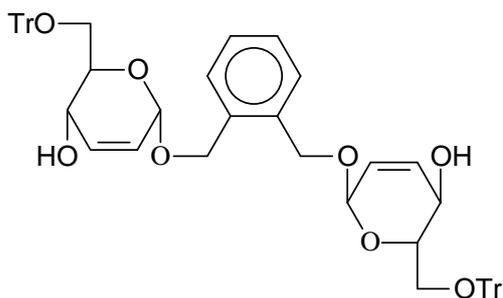
6.41 g du tétrol **58** (16.27 mmoles) sont dissous dans 250 mL de Pyr. auxquels nous ajoutons 27.73g (6 éq, 97.5 mmoles) de TrCl à 98% en une fois puis une quantité catalytique de DMAP. Le mélange réactionnel est mis sous agitation à t.a. pendant 12 heures. Après évaporation de la pyr., le brut est repris avec du DCM (150 mL) puis lavé rapidement avec une solution de NaHCO₃ sat., puis à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice désactivée par la diisopropylamine (éluant H/A, 3:1) permet d'isoler 13.6 g du produit ditritylé symétrique **64** avec un rendement de 95 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm : 2,68 (sl, 2 H, 2 OH) ; 3,28–3,48 (massif, 4 H, 2 H-6, 2 H-6') ; 3,93 (ddd, $J_{5,6} = 5$ Hz, $J_{5,6'} = 3$ Hz, $J_{4,5} = 10$ Hz, 2 H-5, 2 H) ; 4,13 (dd, $J_{3,4} = 2$ Hz, 2 H, 2 H-4) ; 4,58 (d, $J_{gem} = 11,7$ Hz, 2 H, 2 H-7) ; 4,85(d, 2 H, 2 H-7') ; 5,03 (sl, 2 H, 2 H-1) ; 5,74 (dd, $J_{2,3} = 10$ Hz, $J_{2,4} < 2$ Hz, 2 H, 2 H-2) ; 5,93 (m, 2 H, 2 H-3) ; 7,20–7,60 (m, 34 H, ArH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm : 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-9) ; 128,3 (C-2) ; 128,7 (C-2 Tr) ; 133,4 (C-3 Tr) ; 133,7 (C-3) ; 137,5 (C-8) ; 143,8 (C-1 Tr).

analyse élémentaire : calculée : 79,24 %C, 6.19% H,

trouvée : 78.9% C, 6.3% H.

Bis-1,2-[1-(2,3-didéoxy-6-O-trityl- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-méthyl]-benzène**(65)**Formule brute : $C_{58}H_{54}O_8$ Masse molaire : $879.04 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : mousse blanche

Rf : 0.57 (H/A, 1:1)

 $[\alpha]_D$: -7.29 (c = 0.97, $CHCl_3$)P_f: 82-84°C

1.2 g du tétrol **59** (3.042 mmoles) sont dissous dans 50 mL de Pyr., auxquels nous ajoutons 2.038 g (7.31mmoles, 2.4 éq.) de TrCl à 98% en une fois puis une quantité catalytique de DMAP. Le mélange réactionnel est mis sous agitation à t.a. pendant 12 heures. Après évaporation de la pyr., le brut est repris avec du DCM (50 mL) puis lavé rapidement avec une solution de $NaHCO_3$ sat., puis à l'eau. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice désactivée par la diisopropylamine (éluant H/A, 3:1) permet d'isoler 2.382 g du produit ditritylé symétrique **65** avec un rendement de 76 %.

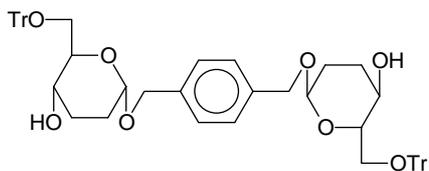
RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 7.60-7.10 (m, 34H, 30H-Tr, 4H-Ar), 5.88 (d, $J_{2,3} = 10.0$ Hz, 2H, 2H-2), 5.69 (td, $J_{3,4} = 2.3$ Hz, 2H, 2H-3), 4.99 (s, 2H, 2H-1), 4.85 (d, $J_{7,7'} = 11.9$ Hz, 2H, 2H-7), 4.67 (d, 2H, 2H-7'), 4.12 (d, $J_{4,5} = 8.8$ Hz, 2H, 2H-4), 3.88 (dd, $J_{6,6'} = 9.1$ Hz, $J_{5,6} = 5.0$ Hz, 2H, 2H-6), 3.35 (dd, 2H, 2H-5), 3.22 (dd, 2H, 2H-6'), 2.49 (s, 2H, 2 OH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 143.8 (C-1 Tr), 136.4 (C-8), 133.0 (C-3), 129.7 (C-3 Tr), 128.8 (C-9), 128.1 (C-2 Tr), 127.3 (C-10), 126.2 (C-2), 93.8 (C-1), 87.40 (CPh_3), 70.12 (C-4), 68.05 (C-5), 66.44 (C-7), 65.18 (C-6).

IR (cm^{-1}) : 3420 (v OH), 3062 (v CH), 3024 (v CH), 2927 (v CH), 2880 (v CH).

ESI-HRMS $[M+Na]^+$ $m/z = 901.3711$, valeur trouvée pour $C_{58}H_{54}NaO_8$, valeur calculée 901.3716

ESI-HRMS $[M+K]^+$ $m/z = 917.3450$, valeur trouvée pour $C_{58}H_{54}KO_8$, valeur calculée 917.3456

Bis-1,4-[1-(2,3-didésoxy-6-O-trityl- α -D-érythro-hexopyranosyloxy)-méthyl]-benzène (66)Formule brute : C₅₈H₅₈O₈Masse molaire : 883.08 g.mol⁻¹

Aspect : mousse blanche

R_f = 0.48 (H/A, 2:1)P_f : 92°C[α]_D: +16 (c= 0.6, CHCl₃)

13.18 g du disaccharide tritylé **64** (15 mmoles) sont dissous dans 200 mL d'AcOEt. 500 mg de palladium sur carbonate de calcium à 5 % sont versés sur la solution sous atmosphère d'argon puis mis en suspension par agitation magnétique et le mélange réactionnel saturé d'hydrogène sous pression atmosphérique. L'avancement de la réaction est suivie par ccm avec l'éluant (H/T/A, 1:2:2). Après 24 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 **66** (12.73 g, 96%) sous la forme d'une mousse blanche.

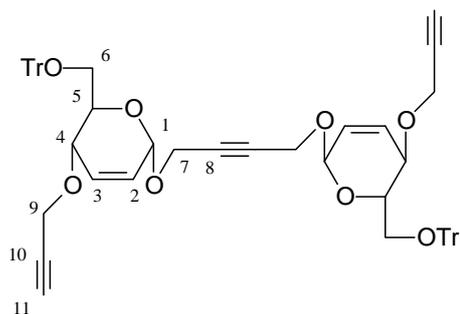
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm: 1.68-1.93 (massif, 8 H, 2 H-2, 2 H-2', 2 H-3, 2 H-3'), 2.64 (d, 2 H, 2 OH), 3.35 (dd, $J_{6,6'} = 12$ Hz, $J_{5,6} = 5$ Hz, 2 H, 2 H-6), 3.43 (dd, , $J_{5,6'} = 3$ Hz, 2 H, 2 H-6'), 3.58 (m, 2 H, 2 H-5), 3.73 (dd, 2 H, 2 H-4), 4.43 (d, 2 H, 2 H-7), 4.70 (d, $J_{7,7'} = 10$ Hz, 2 H, 2 H-7'), 4.85 (s, 2 H, 2 H-1), 7.18-7.50 (massif, 34 H, ArH).

RMN ¹³C (100.9 MHz, CDCl₃), δ ppm : 27.5 (C-2), 29.5 (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-9), 128.7 (C-2 Tr), 129.2 (C-3 Tr), 137.9 (C-8), 144.2 (C-1 Tr).

analyse élémentaire : calculée : 78.89 % C, 6.62 % H,

trouvée : 78.60 % C, 6.70 % H.

Bis-1,4-(2,3-didésoxy-4-O-propargyl-6-O-trityl- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-but-2-yne (67)



Formule brute : $C_{60}H_{54}O_8$

Masse molaire : $903.07 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : mousse blanche

Rf : 0.66 (H/A, 1:1)

$[\alpha]_D$: +202 (c = 1, $CHCl_3$)

Pf : 52°C

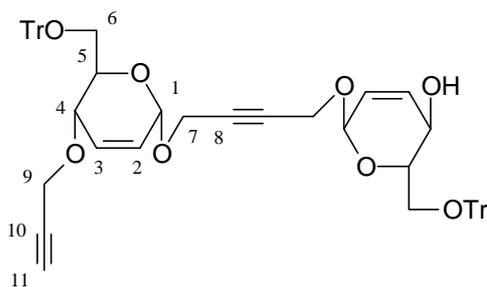
0.656 g (0.793 mmol) du diol **60** sont mis en solution dans 20 mL de toluène. Le réacteur est baigné dans un bain de glace, on ajoute 20 mL de NaOH aqueux à 50 % mélangés à 0.544g (2 éq, 1.586 mmol) de Bu_4NBr , puis à l'aide d'une seringue, 0.273 mL de bromure de propargyle à 80% stabilisé dans du toluène et préalablement lavé par une solution saturée de $NaHCO_3$. La réaction suivie par ccm (H/A, 1:1) est finie après 6 h d'agitation vigoureuse sous une température proche de 0°C .

Le traitement consiste à diluer avec de l'eau glacée (40 mL), à isoler ensuite la phase organique par décantation, à extraire la phase aqueuse au DCM ($3 \times 50 \text{ mL}$). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NH_4Cl jusqu'à neutralisation puis une dernière fois à l'eau, séchées sur $MgSO_4$ puis finalement concentrées sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice désactivée par la triéthylamine (éluant H/A, 4:1) nous a permis d'obtenir 0.681 g (95 %) d'un composé très mousseux.

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 2.3 (s, 2 H, 2 H-11), 3.2 3.55 (massif, $J_{6,6'} = 10 \text{ Hz}$, 4 H, 2 H-6, 2 H-6'), 3.95 (m, $J_{5,6} = 5 \text{ Hz}$, $J_{5,6'} = 2.5 \text{ Hz}$, 2 H, 2 H-5), 4.09 (s, 4 H, 2 H-9, 2 H-9'), 4.3 (dd, $J_{4,5} = 10 \text{ Hz}$, 2 H, 2 H-4), 4.5 (s, 4 H, 2 H-7, 2 H-7'), 5.33 (s, 2 H, 2 H-1), 5.81 (dd, $J_{3,4} = 2 \text{ Hz}$, 2 H, 2 H-3), 6.1 (dd, $J_{2,3} = 10 \text{ Hz}$, $J_{2,4} = 1.5 \text{ Hz}$, 2 H, 2 H-2), 7.2-7.6 (massif, 30 H, ArH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 54.6 (C-7), 56.4 (C-9), 62.7 (C-6), 69.4 (C-11), 70.2 (C-5), 70.3 (C-4), 74.4 (C-8), 81.9 (C-10), 86.2 (CPh_3), 92.3 (C-1), 126.9 (C-4 Tr), 127.7 (C-2), 127.8 (C-2 Tr), 128.8 (C-3 Tr), 131.3 (C-3), 143.9 (C-1 Tr).

1-(2,3-Didésoxy-4-O-propargyl-6-O-trityl- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-4-(2,3-didésoxy-6-O-trityl- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-but-2-yne (68)



Formule brute : $C_{57}H_{52}O_8$

Masse molaire : $865.02 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide blanc

Rf : 0.52 (H/A, 1:1)

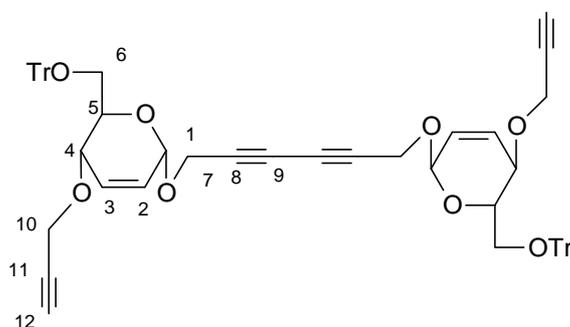
$[\alpha]_D$: +52 (c = 1, CHCl_3).

Ce produit est isolé à la suite de **67**.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ ppm : 2.3 (s, 1 H, H-11), 3.2 (dd, $J_{6,6'} = 10 \text{ Hz}$, 2 H, H-6a, H-6'a), 3.35-3.5 (massif, 2 H, H-6, H-6'), 3.7-3.9 (massif, $J_{6,5} = 5 \text{ Hz}$, $J_{6',5'} = 4 \text{ Hz}$, 2 H, H-5, H-5'), 4.05 (s, 2 H, H-9, H-9'), 4.15 (s, $J_{4,5} = 9 \text{ Hz}$, 1 H, H-4), 4.25 (s, 1 H, H-4'), 4.32-4.9 (massif, 4 H, 2 H-7, 2 H-7'), 5.18 (s, 1 H, H-1), 5.28 (s, 1 H, H-1'), 5.75 (m, 2 H, H-3, H-3'), 5.95 (d, $J_{2,3} = 10 \text{ Hz}$, 1 H, H-2), 6.1 (d, 1 H, H-2'), 7.2-7.6 (massif, 30 H, ArH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3), δ ppm : 54.8 (C-7), 54.9 (C-7'), 56.6 (C-9), 62.9 (C-6), 64.8 (C-6'), 65.9 (C-11), 69.5 (C-4 et C-4'), 69.6 (C-5), 70.3 (C-5'), 74.5 (C-10), 81.7 (C-8), 86.4 (CPh₃), 87.3 (C'Ph₃), 92.2 (C-1), 92.4 (C-1'), 125.6 (C-4 Ar), 126.2 (C-4' Ar), 126.9 (C-2), 127.2 (C-2'), 127.7 (C-2 Ar), 127.9 (C-2' Ar), 128.6 (C-3), 128.7 (C-3'), 131.5 (C-3 Ar), 133.5 (C-3' Ar), 143.6 (C-1 Ar), 143.9 (C-1' Ar).

Bis-1,6-(2,3-didésoxy-4-O-propargyl-6-O-trityl- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-hex-2,4-diyne (69)



Formule brute : $C_{62}H_{54}O_8$

Masse molaire : $927.09 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme

Rf : 0.44 (H/A, 2:1)

$[\alpha]_D$: +40 (c = 0.1, CHCl_3)

2.83 g (3.33 mmol) du diol **62** sont mis en solution dans 40 mL de toluène. Le réacteur est baigné dans un bain de glace, on ajoute 40 mL de NaOH aqueux à 50 % mélangés à 4.301g (4 éq, 13.30 mmol) de Bu_4NBr , puis à l'aide d'une seringue, 1.5 mL de bromure de propargyl à

80% stabilisé dans du toluène et préalablement lavé par une solution saturée de NaHCO₃. La réaction suivie par ccm (H/A, 1:1) est finie après 6 h d'agitation vigoureuse sous une température proche de 0°C.

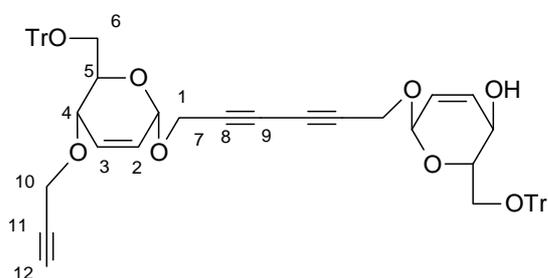
Le traitement consiste à diluer avec de l'eau glacée (40 mL), à isoler ensuite la phase organique par décantation, à extraire la phase aqueuse au DCM (3 × 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NH₄Cl jusqu'à neutralisation puis une dernière fois à l'eau, séchées sur MgSO₄ puis finalement concentrées sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice désactivée par la triéthylamine (éluant H/A, 3:1) nous a permis d'obtenir 2.096 g (68 %) d'un composé très moussieux.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ ppm : 2.3 (t, 2 H, 2 H-12), 3.2 (dd, $J_{6,6'} = 12$ Hz, $J_{5,6} = 5$ Hz, 2 H, 2 H-6), 3.4 (m, 2 H, 2 H-6'), 3.9 (m, $J_{5,6'} < 2$ Hz, 2 H, 2 H-5), 4.05 (s, 4 H, H-10, H-10'), 4.25 (d, $J_{4,5} = 9$ Hz, $J_{4,3} = 3.4$ Hz, 2 H, 2 H-4), 4.5 (d, $J_{7,7'} = 12$ Hz, 4 H, 2 H-7, 2 H-7'), 5.23 (s, 2 H, 2 H-1), 5.8 (d, $J_{2,4} < 2$ Hz, $J_{2,3} = 10.5$ Hz, 2 H, 2 H-2), 6.1 (d, 2 H, 2 H-3), 7.18-7.6 (massif, 30 H, ArH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm : 55.2 (C-7), 56.9 (C-10), 63.1 (C-6), 69.9, (C-5 + C-4), 70.7 (C-12), 74.7 (C-8), 78.1 (C-9), 86.2 (CPh₃), 92.8 (C-1), 127.2 (C-4 Tr), 127.7 (C-2), 128.0 (C-2 Tr), 128.5 (C-3 Tr), 129.1 (C-3), 144.3 (C-1 Tr).

IR (cm⁻¹) : 2243 (C≡C-C) faible, 3284 (C≡C-H) moyen

1-(2,3-didésoxy-4-O-propargyl-6-O-trityl-α-D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-6-(2,3-didésoxy-6-O-trityl-α-D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-hex-2,4-diyne (70)



Formule brute : C₅₉H₅₂O₈

Masse molaire : 889.04 g.mol⁻¹

Aspect : gomme

Rf : 0.52 (H/A, 1:1)

[α]_D: +39.7 (c = 0.6, CHCl₃)

Ce produit est isolé à la suite de **69**.

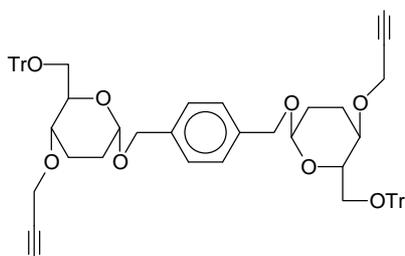
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ ppm : 2.3 (t, 1 H, H-12), 3.2 (m, $J_{6,6'} = 10$ Hz, $J_{6,5} = 5$ Hz, 2 H, 2 H-6), 3.34-3.5 (m, $J_{6',5} = 4$ Hz, 2 H, 2 H-6'), 3.65 (m, 1 H, H-5), 3.85 (m, 1 H, H-5'), 4.05 (s, 2 H, H-10), 4.25 (d, $J_{4,5} = 10$ Hz, 1 H, H-4), 4.3 (d, 1 H, H-4'), 4.39 (s, 2 H, H-7, H-7'), 4.45 (d, 2

H, H-7, H-7'), 5.18 (s, 1 H, H-1), 5.28 (s, 1 H, H-1'), 5.76 (d, $J_{2,3} = 10$ Hz, 1 H, H-2), 5.96 (dd, $J_{2,4} < 2$ Hz, 1 H, H-2'), 6.1 (dd, $J_{3,4} = 2$ Hz, 2 H, H-3, H-3'), 7.2-7.6 (massif, 30 H, ArH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3), δ ppm : 54.4 (C-7), 54.5 (C-7'), 56.1 (C-10), 62.5 (C-6), 63.7 (C-6'), 64.3 (C-12), 69.3 (C-5 et C-5'), 69.9 (C-4), 69.9 (C-9 et C-9'), 70.8 (C-4'), 74.3 (C-8), 74.8 (C-8'), 74.5 (C-11), 86.1 (CPh₃), 86.2 (CPh₃), 92.1 (C-1), 92.3 (C-1'), 125.6 et 125.66 (C-4 Tr et C-4' Tr), 127.3 (C-2), 127.4 (C-2'), 127.7 (C-2 Tr), 127.8 (C-2' Tr), 128.3 (C-3 Tr), 128.5 (C-3' Tr), 131.5 (C-3), 133.5 (C-3'), 143.5 (C-1 Tr), 143.6 (C-1' Tr).

IR (cm^{-1}) : 3296.6 (C \equiv CH) moyen

Bis-1,4-[1-(2,3-didésoxy-4-O-propargyl-6-O-trityl- α -D-érythro-hexopyranosyloxy)-méthyl]-benzène (71)



Formule brute : $\text{C}_{64}\text{H}_{62}\text{O}_8$

Masse molaire : $959.17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : mousse blanche

R_f = 0.8 (A/H, 1:1)

P_f := 70°C

$[\alpha]_{\text{D}} = +69.5$ (c = 0.4, CHCl_3)

12.5 g (14.16 mmol) du diol **66** sont mis en solution dans 50 mL de toluène. Le réacteur est baigné dans un bain de glace, on ajoute 50 mL de NaOH aqueux à 50 % mélangés à 9.71g (2 éq, 28.32 mmol) de Bu_4NBr , puis à l'aide d'une seringue, 3.0 mL de bromure de propargyl à 80% stabilisé dans du toluène et préalablement lavé par une solution saturée de NaHCO_3 . La réaction suivie par ccm (H/A, 1:1) est finie après 12 h d'agitation vigoureuse sous une température proche de 0°C .

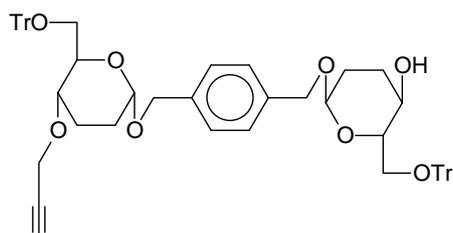
Le traitement consiste à diluer avec de l'eau glacée (40 mL), à isoler ensuite la phase organique par décantation, à extraire la phase aqueuse au DCM (3×50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NH_4Cl jusqu'à neutralisation puis une dernière fois à l'eau, séchées sur MgSO_4 puis finalement concentrées sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice désactivée par la triéthylamine (éluant H/A, 1:1) nous a permis d'obtenir 9.68 g (93%) d'un composé très mousseux.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm: 1,78–2,13 (m, 8 H, 4 H-2, 4 H-3) ; 2,33 (sl, 2 H, 2 H, H-10) ; 3,13 (dd, *J*_{gem} = 10 Hz, *J*_{5,6} = 5 Hz, 2 H, 2 H-6) ; 3,46 (dd, *J*_{5,6'} = 3 Hz, 2 H, 2 H-6') ; 3,62 (m, *J*_{4,5} ~ 10 Hz, 2 H, 2 H-5) ; 3,83 (dd, *J*_{3,4} = 4 Hz, 2 H, 2 H-4) ; 4,08 (m, 4 H, 4 H-8) ; 4,53 (d, *J*_{gem} = 12,0 Hz, 2 H, 2 H-7) ; 4,86 (d, 2 H, 2 H-7') ; 4,93 (sl, 2 H, 2 H-1) ; 7,18–7,63 (massif, 34 H, ArH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm: 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-9) ; 128,2 (C-2 Tr) ; 128, 8 (C-3 Tr) ; 137,4 (C-8) ; 143,3 (C-1 Tr).

IR (cm⁻¹) : 1735 (ν C=C Ar), 2852 et 2934 (ν CH aliphatiques C-2, C-3), 3086, 3059, 3032, (ν CH aromatiques), 3303 et 2247 (ν C≡CH).

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 (72)



Formule brute : C₄₂H₄₆O₈

Masse molaire : 678.81 g.mol⁻¹

Aspect : mousse blanche

R_f = 0.43 (A/H, 1:2)

P_f : 80°C

[α]_D = +35.6 (c = 1, CHCl₃)

C'est le deuxième composé obtenu à la sortie de la colonne après **65** en utilisant comme éluant (H/A, 6:1) avec un rendement inférieur à 4%.

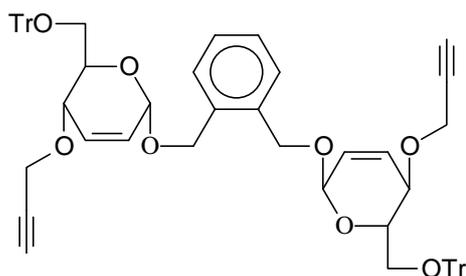
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ ppm : 1.74-2.09 (massif, 8 H, 2 H-2, 2 H-3, 2 H-2', 2 H-3'), 2.27 (t, 1 H, H-12), 2.62 (d, 1 H, 1 OH), 3.2 (dd, 1 H, H-6), 3.3-3.55 (massif, 3 H, H-6, 2 H-6'), 3.6-3.68 (massif, 2 H, H-4, H-4'), 3.7-3.9 (massif, 2 H, H-5', H-5), 4.05 (m, 2 H, 2 H-10), 4.4-4.82 (massif, 4 H, 2 H-7, 2 H-7'), 4.85 (s, 1 H, H-1), 4.95 (s, 1 H, H-1'), 7.2-7.5 (massif, 34 H, ArH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm : 24.4 (C-2'), 26.7 (C-2), 28.9 (C-3'), 29 (C-3), 56.2 (C-10), 63.4 (C-6'), 66.04 (C-6), 68.06 (C-7'), 68.17 (C-7), 69.14 (C-4), 71.14 (C-4'), 71.71 (C-5) + (C-12), 73.10 (C-5'), 73.99 (C-11), 86.30 (CPh₃), 87.6 (CPh₃), 95.06 (C-1), 95.11 (C-1'),

126.9 (C-4 Tr), 127.3 (C-4' Tr), 127.7 (C-9), 127.9 (C-9'), 128.04 (C-2 Ar), 128.2 (C-2' Ar), 128.7 (C-3 Tr), 128.9 (C-3' Tr), 137.4 (C-8), 143.7 (C-1 Tr), 144.2 (C-1' Tr).

IR (cm⁻¹) : 2800 et 2933 (ν CH aliphatiques C-2 et C-3), 3058 (ν CH aromatiques), 3470 (ν C≡CH).

Bis-1,2-[1-(2,3-didésoxy-4-O-propargyl-6-O-trityl-α-D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-méthyl]-benzène (73)



Formule brute : C₆₄H₅₈O₈

Masse molaire : 955.14 g.mol⁻¹

Aspect : gomme

R_f : 0.80 (H/A, 1:1)

[α]_D: +38.73 (c = 1.07, CHCl₃)

2.283 g (2.597 mmol) du diol **65** sont mis en solution dans 30 mL de toluène. Le réacteur est baigné dans un bain de glace, on ajoute 30 mL de NaOH aqueux à 50 % mélangés à 3.6g (4 éq, 10.388 mmol) de TBAHS, puis à l'aide d'une seringue, 0.9 mL de bromure de propargyle à 80% stabilisé dans du toluène et préalablement lavé par une solution saturée de NaHCO₃. La réaction suivie par ccm (H/A, 1:1) est finie après 6 h d'agitation vigoureuse sous une température proche de 0°C.

Le traitement consiste à diluer avec de l'eau glacée (80 mL), à isoler ensuite la phase organique par décantation, à extraire la phase aqueuse au DCM (3 × 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NH₄Cl jusqu'à neutralisation puis une dernière fois à l'eau, séchées sur MgSO₄ puis finalement concentrées sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice désactivée par la triéthylamine (éluant H/A, 3:1) nous a permis d'obtenir 2.21 g (89 %) d'un composé très sous forme de gomme.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ ppm : 7.75-7.06 (m, 34H, 30H-Tr, 4H-Ar), 6.04 (d, J_{2,3} = 10.4 Hz, 2H, 2H-2), 5.75-5.66 (m, 2H, 2H-3), 5.09 (s, 2H, 2H-1), 4.98 (d, J_{7,7'} = 12.0 Hz, 2H, 2H-7), 4.71 (d, J = 4.4 Hz, 2H, 2H-4), 4.30 (d, J_{4,5} = 9.4 Hz, 2H, 2H-5), 4.17 (d, J = 7.2 Hz, 2H, 2H-6'), 4.14-4.08 (m, 2H, 2H-7'), 4.02 (d, J_{13,11} = 2.3 Hz, 4H, 2H-11, 2H-11'), 3.18 (dd, J_{6,6'} = 10.0 Hz, J_{5,6'} = 4.9 Hz, 2H, 2H-6), 2.29 (t, J_{13,11} = 2.3 Hz, 2H, 2H-13).

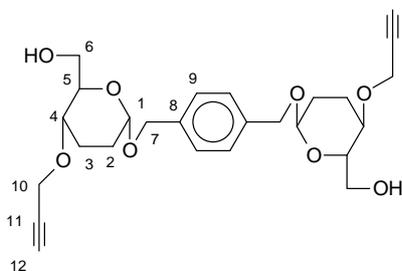
RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm : 144.2 (C-1 Tr), 136.3 (C-8), 131.2 (C-3), 129.7 (C-3 Tr), 129.0 (C-2 Tr), 127.9 (C-2), 127.1 (C-4 Tr), 93.4 (C-1), 86.5 (CPh₃), 79.9 (C-12), 74.5 (C-13), 70.7 (C-4), 69.6 (C-5), 67.5 (C-7), 63.1 (C-6), 60.5 (C-11).

IR (cm⁻¹) : 3445 (νC≡CH), 2923 (ν CH), 2879 (ν CH).

ESI-HRMS [M+Na]⁺ m/z = 977.4024, valeur trouvée pour C₆₄H₅₈NaO₈, valeur calculée 977.4029

ESI-HRMS [M+K]⁺ m/z = 993.3763, valeur trouvée pour C₃₄H₃₉N₃KO₆, valeur calculée 993.3768

Bis-1,4-[1-(2,3-didésoxy-4-O-propargyl-6-O-α-D-érythro-hexopyranosyloxy)-méthyl]-benzène (74)



Formule brute : C₂₆H₃₄O₈

Masse molaire : 474.54 g.mol⁻¹

Aspect : gomme

[α]_D: +68.21 (c = 1.31, CHCl₃)

R_f = 0.14 (A/H, 1:1)

6.61g (6.895 mmoles) du composé **71** sont dissous dans un mélange de 100 mL de MeOH et de 100mL de DCM anhydre. On ajoute à cette solution une quantité catalytique d'A.P.T.S (~30 mg).L'agitation est maintenue et l'avancement de la réaction est suivie par c.c.m (H/A, 1:1) et au bout de 4 heures, 1.29 g de CaCO₃ sont ajoutés au mélange réactionnel qui est agité pendant 15 minutes supplémentaires. Les solvants sont évaporés sous vide jusqu'à prise en masse. Le résidu obtenu est repris au DCM (2 x 100 mL) puis à l'eau. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution de NaHCO₃ (50 mL), séparées par décantation puis séchées par MgSO₄. Une purification sur une colonne ouverte de silice (H/A, 1:1) livre 2.545 g du diol **68** sous la forme d'une gomme incolore soit 78%.

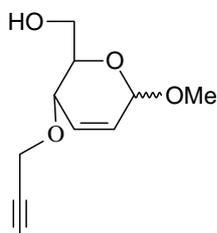
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm : 1,36 (sl, 2 H, 2 OH); 1,60–1,95 (massif, 8 H, 4 H-2, 4 H-3); 2,41 (sl, 2 H, 2 H-12) 3,54 (m, 2 H, 2 H-5); 3,87 (m, 2 H, 2 H-4); 4,15 (dd, $J_{5,6} = 2,3\text{Hz}$, $J_{\text{gem}} = 15,8\text{Hz}$, 2 H, 2 H-6); 4,21 (dd, $J_{5,6'} < 2\text{Hz}$, 2 H, 2 H-6'); 4,30 (sl, 4 H, 4 H-10); 4,46 (d, $J_{\text{gem}} = 11,7\text{Hz}$, 2 H, 2H-7); 4,70 (d, 2 H, 2 H-7'); 4,90 (sl, 2 H, 2 H-1); 7,33 (s, 2 H, 2 H-9)

RMN ^{13}C (62.9MHz, CDCl_3), δ ppm : 23,3 (C-2); 28,6 (C-3); 55,5 (C-10); 63,9 (C-6); 68,3 (C-7); 69,8 (C-4); 72,1 (C-5 & C-12); 74,4 (C-11); 95,3 (C-1); 128,0 (C-9); 137,2 (C-8) , 170,8 (C=O)

IR (cm^{-1}): 2362.45 ($\nu \text{ C}\equiv\text{C}$), 2876.90 et 2929.51 ($\nu \text{ CH}$ aliphatiques C-2 et C-3), 3280.28 ($\nu \text{ C}\equiv\text{H}$), 3426.43 ($\nu \text{ OH}$).

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z = 497.2146, valeur trouvée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{NaO}_8$, valeur calculée 497.2151

1-(Méthyl) 4-O-propargyl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (75)



Formule brute : $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$

Masse molaire : $198.22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme

Rf : 0.41 (H/A, 1:1)

$[\alpha]_{\text{D}}$: +74.03 ($c = 1, \text{CHCl}_3$)

0.989 g (2.102 mmol) du composé **73** sont dissous dans un mélange de 30 mL de MeOH et de 20mL de DCM anhydre. On ajoute à cette solution une quantité catalytique d'A.P.T.S (~20 mg). L'agitation est maintenue et l'avancement de la réaction est suivi par c.c.m (H/A, 1:1) et au bout de 6 heures, 2 mL de pyridine sont ajoutés au mélange réactionnel qui est agité pendant 15 minutes supplémentaires. Les solvants sont chassés sous vide, le résidu obtenu est repris au DCM (50 mL), lavé à l'eau (30 mL) puis avec 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur MgSO_4 , concentrées sous vide. Une purification sur colonne ouverte (H/A, 2:1) nous livre 0.196g d'une gomme soit 97%.

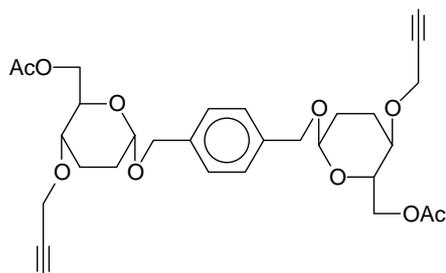
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ ppm : 6.10 (d, $J = 10.3 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.81-5.74 (m, 1H, H-3), 4.88 (s, 1H, H-1), 4.74 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.25 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 2H, H-7, H-7'), 4.20 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 3.82 (m, 3H, H-6, H-6', OH), 3.43 (s, 3H, OCH_3), 2.46 (t, $J = 2.36 \text{ Hz}$, 1H, H-9).

RMN ^{13}C (100.9 MHz, CDCl_3), δ ppm: 130.3 (C-2), 126.7 (C-3), 95.6 (C-1), 79.79 (C-8), 74.9 (C-9), 70.2 (C-5), 69.6 (C-4), 62.3 (C-6), 56.6 (C-7), 56.1 (OCH_3).

IR (cm^{-1}) : 3434 ($\nu \text{ OH}$), 3288 ($\nu \text{ C}\equiv\text{C-H}$), 2916 ($\nu \text{ CH}$).

ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z = 129.98 (100%).

Bis-1,4-[1-(6-O-acetyl-4-O-propargyl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hexonopyranosyloxy)-méthyl]-benzène (76)



Formule brute : $C_{30}H_{38}O_{10}$

Masse molaire : $558.62 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme translucide

$R_f = 0.44$ (A/H, 1:2)

$[\alpha]_D = +35.6$ ($c = 1$, CHCl_3)

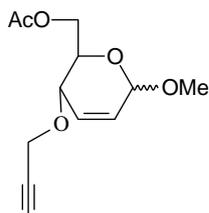
Le réacteur contenant une solution de 2.5g (5.27 mmol) du diol **74** dans 80 mL de pyridine est baigné dans de la glace. On ajoute goutte à goutte 3 mL (23.08 mmol, 6 éq) d'anhydride acétique et une quantité catalytique de DMAP. Le milieu réactionnel est agité sous température ambiante, l'avancement de la réaction est suivie par c.c.m (H/A, 1:1) et est achevée au bout de 12 heures. Les solvants sont évaporés sous vide et le brut est repris dans du DCM (60 mL) lavé avec une solution saturée de NaHCO_3 . La phase organique est isolée par décantation, lavée à l'eau jusqu'à $\text{pH} = 7$, séchée sur MgSO_4 , filtrée sous vide et concentrée. Une purification sur colonne ouverte de silice (H/A, 1:1) nous a permis d'isoler 2.88 g d'un précurseur **76** sous la forme d'une gomme translucide soit 98%.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3), δ ppm: 1,60–1,95 (massif, 8 H, 4 H-2, 4 H-3); 2,11 (s, 6 H, 2 CH_3); 2,41 (sl, 2 H, 2 H-12) 3,54 (m, 2 H, 2 H-5); 3,87 (m, 2 H, 2 H-4); 4,15 (dd, $J_{5,6} = 2,3\text{Hz}$, $J_{\text{gem}} = 15,8\text{Hz}$, 2 H, 2 H-6); 4,21 (dd, $J_{5,6} < 2\text{Hz}$, 2 H, 2 H-6'); 4,30 (sl, 4 H, 4 H-10); 4,46 (d, $J_{\text{gem}} = 11,7\text{Hz}$, 2 H, 2 H-7); 4,70 (d, 2 H, 2 H-7'); 4,90 (sl, 2H, 2 H-1); 7,33 (s, 2 H, 2 H-9).

RMN ^{13}C (62,9MHz, CDCl_3), δ ppm: 20,85 (CH_3); 23,3 (C-2); 28,6 (C-3); 55,5 (C-10); 63,9 (C-6); 68,3 (C-7); 69,8 (C-4); 72,1 (C-5 & C-12); 74,4 (C-11); 95,3 (C-1); 128,0 (C-9); 137,2 (C-8), 170,8 (C=O).

IR (cm^{-1}) : 1737.06 (ν C=O), 2358.54 (ν C \equiv C), 2851.54 et 2924.36 (ν CH aliphatiques C-2 et C-3), 3058 (ν CH aromatiques), 3266.10 (ν C \equiv H)

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 581.2357$, valeur trouvée pour $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{NaO}_{10}$, valeur calculée 581.2363

1-(Methyl) 6-O-acetyl-4-O-propargyl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (77)Formule brute : C₁₂H₁₆O₅Masse molaire : 240.25 g.mol⁻¹

Aspect : gomme

R_f : 0.86 (H/A, 1 :1)[α]_D: +71.65 (c = 1.22, CHCl₃)

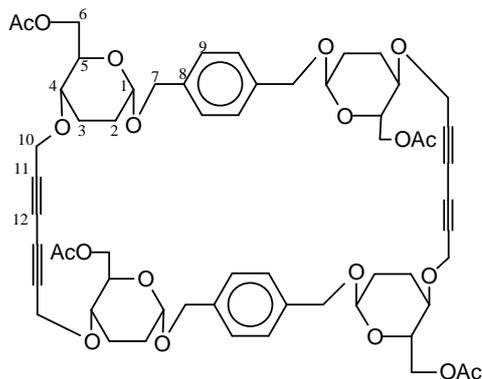
Le réacteur contenant une solution de 0.160 g (0.807 mmol) du diol **75** dans 30 mL de pyridine est baigné dans de la glace. On ajoute goutte à goutte 0.15 mL (1.614 mmol, 2 éq) d'anhydride acétique et une quantité catalytique de DMAP. Le milieu réactionnel est agité sous température ambiante, l'avancement de la réaction est suivie par c.c.m (H/A, 1:1) et est achevée au bout de 8 heures. Les solvants sont évaporés sous vide et le brut est repris dans du DCM (60 mL) lavé avec une solution saturée de NaHCO₃. La phase organique est isolée par décantation, lavée à l'eau jusqu'à pH 7, séchée sur MgSO₄, filtrée sous vide et concentrée. Une purification sur colonne ouverte de silice (H/A, 3:1) nous a permis d'isoler 0.109 g du composé **77** sous la forme d'une gomme translucide soit 85%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm : 5.96 (d, $J_{2,3} = 10.3$ Hz, 1H, H-2), 5.70-5.62 (m, 1H, H-3), 4.76 (s, 1H, H-1), 4.20 (d, $J_{6,5'} = 3.9$ Hz, 2H, H-6, H-7'), 4.09 (d, $J_{7,9} = 2.3$ Hz, 2H, H-7, H-5), 4.00 (dd, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{4,1} = 1.4$ Hz, 1H, H-4), 3.82 (dd, $J_{6,6'} = 9.4$ Hz, $J_{6,5} = 4.01$ Hz, 1H, H-6), 3.30 (s, 1H, OCH₃), 2.34 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-9), 1.98 (s, 1H, C=O-CH₃).

RMN ¹³C (100.9 MHz, CDCl₃), δ ppm : 170.8 (C=O), 129.6 (C-2), 126.8 (C-3), 95.4 (C-1), 79.4 (C-8), 74.9 (C-9), 69.9 (C-4), 67.5 (C-5), 63.5 (C-6), 56.3 (C-7), 55.8 (OCH₃), 20.9 (C=O-CH₃)

IR (cm⁻¹) : 3272 (v C≡H), 2954 (v CH), 2900 (v CH), 2334 (v C=C), 1739 (v C=O).

ESI-MS: [M+Na]⁺ $m/z = 263.04$ (90%), [M+K]⁺ $m/z = 279.07$ (50%).

Composé (78)Formule brute : $C_{60}H_{72}O_{20}$ Masse molaire : $1113.20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme

Rf = 0.81 (A pur)

 $[\alpha]_D = +127.6$ (c= 0.84, $CHCl_3$)

A 44 mL de pyridine et 110 mL d'acétonitrile refroidis à 0°C , 1.58 g (2.83 mmol) du précurseur **76** et 7.59 g (41.395 mmol, 15 éq) de $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ sont ensuite additionnés, puis la réaction est laissée à t.a et sous pression atmosphérique pendant 2 jours. Le mélange réactionnel est évaporé puis repris dans DCM (250 mL), lavé avec NH_4Cl ($2 \times 10 \text{ mL}$) et à l'eau ($2 \times 50 \text{ mL}$) ; la phase organique est isolée par décantation, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée a sec. Une purification sur colonne de silice (H/A, 2:1) nous a permis d'isoler 76% du produit cyclisé, soit 1.2 g, qui est le tétrasaccharide **78** attendu.

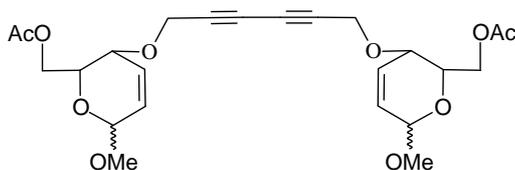
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$), δ ppm: 1.70-1.93 (massif, 12 H, 4 H-2, 4 H-2', 4 H-3), 2.10 (m, 4 H, 4 H-3'), 2.12 (s, 12 H, 4 CH_3), 3.28 (m, 4 H, 4 H-4), 3.84 (m, 4 H, 4 H-5), 4.22-4.31 (massif, 16 H, 4 H-6, 4 H-6', 4 H-10, 4 H-10'), 4.48 (d, $J_{7,7'} = 12.4 \text{ Hz}$, 4 H, 4 H-7), 4.69 (d, 4 H, 4 H-7'), 4.86 (d, $J_{1,2} = 2.5 \text{ Hz}$, 4 H, 4 H-1), 7.33 (s, 8 H, 8 H-9).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$), δ ppm: 20.9 (CH_3), 23.7 (C-2), 28.7 (C-3), 57.0 (C-10), 63.7 (C-6), 68.2 (C-7), 69.7 (C-5), 73.4 (C-4), 75.6 (C-12), 76.5 (C-11), 95.1 (C-1), 128.2 (C-9), 137.2 (C-8), 170.9 (C=O).

IR (cm^{-1}) : 1739 (v C=O), 2360 (v $C\equiv C$), 2918.76 (v CH)

ESI-MS : $m/z = 1136.62$: $[M+Na]^+$ (45 %), 1152.89 $[M+K]^+$ (100%).

ESI-HRMS $[M+Na]^+$ $m/z = 1135.4509$, valeur trouvée pour $C_{60}H_{72}NaO_{20}$, valeur calculée 1135.4515

Composé (79)Formule brute : $C_{24}H_{30}O_{10}$ Masse molaire : $478,49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme translucide

Rf : 0.56 (H/A, 1:1)

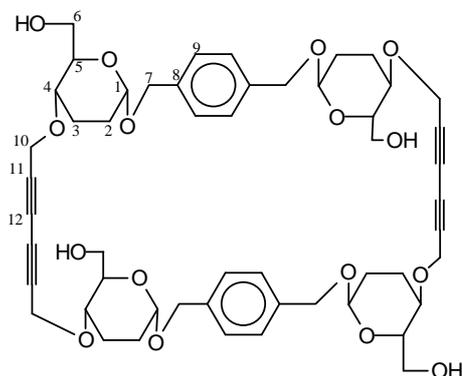
 $[\alpha]_D$: +9.81 (c = 0.53, CHCl_3)

A 42 mL de pyridine et 63 mL d'acétonitrile refroidis à 0°C , 0.98 g (2.048 mmol) du précurseur **77** et 6.13 g (30.72 mmol, 15 éq) de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ sont ensuite additionnés et la glace est sans cesse renouvelée pendant 48 heures, puis la réaction est laissée à t.a et sous pression atmosphérique pendant 24 heures supplémentaires. Le mélange réactionnel est évaporé puis repris dans DCM (250 mL), lavé avec NH_4Cl (2 x 10 mL) et à l'eau (2 x 50 mL) ; la phase organique est isolée par décantation, séchée sur MgSO_4 et concentrée a sec. Une purification sur colonne de silice (H/A, 2:1) nous a permis d'isoler 78 % du produit cyclisé, soit 0.76 g, qui est le composé **79**.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ ppm : 6.09 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H, H-2), 5.83 (ddd, $J = 2.7$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2H, H-3), 4.91 (s, 2H, H-1), 4.33 (dd, $J = 5.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 8H, 2H-6, 2H-6', 2H-7, 2H-7'), 4.13 (ddd, $J = 9.4$ Hz, $J = 3.0$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 2H, 2H-4), 3.99-3.90 (m, 2H, 2H-5), 3.49-3.43 (m, 6H, OCH_3), 2.18-2.08 (m, 6H, $\text{C}=\text{O}-\text{CH}_3$)

RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3), δ ppm : 171.3 (C=O), 129.8 (C-2), 127.5 (C-3), 95.9 (C-1), 75.7 (C-9), 70.9 (C-8), 70.7 (C-5), 67.9 (C-4), 63.7 (C-6), 57.2 (OCH_3), 56.3 (C-7), 21.3 ($\text{C}=\text{O}-\text{CH}_3$)

ESI-HRMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 501.20$ (100%), $[\text{M}+\text{K}]^+$ $m/z = 517.10$ (20%)

Composé (80)Formule brute : $C_{52}H_{64}O_{16}$ Masse molaire : $945.06 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme

Rf = 0.22 (H/A, 1:2)

 $[\alpha]_D$: +54.23 (c = 1, THF)

Une quantité catalytique de sodium métallique fraîchement isolé est ajoutée à 20 mL d'une solution de 0.313 g du térasaccharide **78** dans un mélange (THF/MeOH, 1:1). La réaction suivie par c.c.m (H/A, 2:1) est achevée au bout de 6 heures.

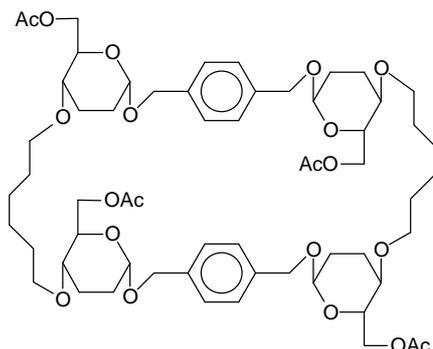
Le traitement consiste à neutraliser le mélange réactionnel avec de la résine Amberlite 15 (H^+), à filtrer et à concentrer le filtrat sous vide jusqu'à prise en masse.

Une purification sur colonne ouverte (DCM/MeOH, 9:1) nous a permis d'isoler 0.241g (91 %) d'une gomme qui est le tétrol **80** cyclisé.

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD), δ ppm : 1.38 (t, 4 H, 4 OH) ; 1.6-2.1(massif, 16 H, 4 H-2, 4 H-2', 4 H-3, 4 H-3'), 3.55(m, 4 H, 4 H-6), 3.6-3.9(massif, 12 H, 2 H-5, 2 H-5', 4 H-6, 2H-4, 2H-4'), 4.2(s, 8 H, 4 H-10, 4 H-10'), 4.45(d, 4 H, 4 H-7), 4.65(d, 4 H, 4 H-7'), 4.9(s, 4 H, 4 H-1), 7.41(s, 8 H, 8 H-9).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CD_3OD), δ ppm : 23.7(C-2), 29.6(C-3), 56.2(C-10), 63.1(C-6), 68.9(C-7), 72.81(C-4), 73.5(C-12+C-5), 74.7(C-11), 96.0(C-1), 129.1(C-9), 137.7(C-8).

IR (cm^{-1}) : 2929.97 (v CH aliphatiques), 3417.36 (v OH)

Composé (81)Formule brute : $C_{60}H_{88}O_{20}$ Masse molaire : $1129.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme translucide

Rf = 0.33 (H/A, 1:2)

 $[\alpha]_D = +45.0$ (c = 2.2, $CHCl_3$)

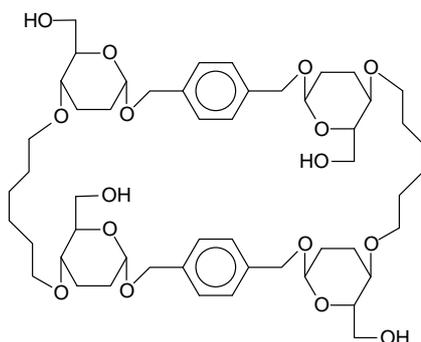
0.602 g (0.533 mmoles) du tétrasaccharide **78** sont dissous dans 100 mL d'AcOEt. 100 mg de palladium sur carbonate de calcium à 10% sont versés sur la solution sous atmosphère d'argon puis mis en suspension par agitation magnétique et le mélange réactionnel saturé d'hydrogène sous pression atmosphérique. L'avancement de la réaction est suivi par ccm avec l'éluant (H/A, 1:2). Après 12 h d'agitation, la suspension est filtrée sur célite qui est rincée au DCM puis à l'AcOEt pur. Une purification sur colonne ouverte (H/A, 1:2) nous livre (0.58 g) du produit réduit soit 97%.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$), δ ppm: 0.88 (t, 8 H, 8 H-12), 1.28 (m, 8 H, 4 H-11, 4 H-11'), 1.73-1.93 (massif, 12 H, 4 H-2, 4 H-2', 4 H-3), 2.10 (m, 4 H, 4 H-3'), 2.12 (s, 12 H, 4 CH_3), 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', 4 H-10, 4 H-10'), 4.5 (d, $J_{7,7'} = 12.4$ Hz, 4 H, 4 H-7), 4.69 (d, 4 H, 4 H-7'), 4.86 (d, $J_{1,2} = 2.5$ Hz, 4 H, 4 H-1), 7.33 (s, 8 H, 8 H Ar).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$), δ ppm: 171.1 (C=O), 137.4 (C-8), 128.2 (C-9), 95.6 (C-1), 73.6 (C-4), 70.4 (C-5), 68.9 (C-10), 68.4 (C-7), 64.4 (C-6), 30.1 (C-3), 29.0 (C-2), 26.1 (C-11), 24.1 (C-12), 21.1 (CH_3).

IR (cm^{-1}) : 29135(ν CH), 2863(ν CH), 2100.84, 1751.04 (ν C=O).

MS-Maldi : $m/z = 1151,0$: $[M+Na]^+$ (100 %), $m/z = 1167,38$: $[M+K]^+$ (40 %).

Composé (82)Formule brute : $C_{52}H_{80}O_{16}$ Masse molaire : $961.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme translucide

Rf : 0.22 (H/A, 1:2)

 $[\alpha]_D: +139.46$ (c = 1.14, $CHCl_3$)

Une quantité catalytique de sodium métallique fraîchement préparé est ajoutée à 20 mL d'une solution de 0.578g (0.51 mmole) du tétrasaccharide **81** dans un mélange (THF/MeOH, 1:1). La réaction suivie par c.c.m (H/A, 2:1) est achevée au bout de 6 heures.

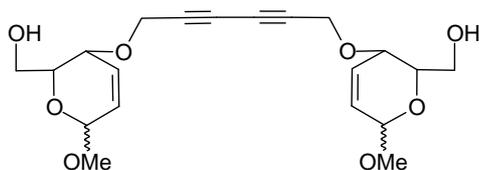
Le traitement consiste à neutraliser le mélange réactionnel avec de la résine Amberlite (H^+) IR-120, à filtrer et à concentrer le filtrat sous vide jusqu'à prise en masse.

Une purification sur colonne ouverte (DCM/MeOH, 9:1) nous a permis d'isoler 0.384g (98 %) d'une gomme qui est le tétrol **82** cyclisé.

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 7.32 (s, 8H, 8H-Ar), 4.85 (s, 4H, 4 H-1), 4.69 (d, $J_{7,7'} = 11.89$ Hz, 4H, 4 H-7'), 4.45 (d, $J = 11.91$ Hz, 4H, 4 H-7), 4.12 (q, $J = 7.17$ Hz, $J = 7.17$ Hz, $J = 7.15$ Hz, 16 H, 4 H-6, 4 H-6', 4 H-10, 4 H-10'), 3.93-3.47 (m, 4H, 4 H-5), 3.33 (m, $J = 10.78$ Hz, $J = 5.12$ Hz, $J = 5.12$ Hz, 1H, 4 H, 4 H-4), 2.09-1.13 (m, 36 H, 8 H-12, 4 H-11, 4 H-11', 4 H-2, 4 H-2', 4 H-11, 4 H-11', 4 OH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 137.5 (C-8), 128.1 (C-9), 95.6 (C-1), 74.5 (C-4), 72.0 (C-5), 68.8 (C-10), 68.5 (C-7), 63.24 (C-6), 30.1 (C-3), 29.2 (C-2), 26.1 (C-11), 23.9 (C-12).

IR (cm^{-1}) : 3436 (v OH), 2934 (v CH), 2868 (v CH).

Composé (83)Formule brute : $C_{20}H_{26}O_8$ Masse molaire : $394.42 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme

R_f : 0.34 (DCM/MeOH, 8:2)[α]_D: +61.94 (c = 1.21, MeOH)

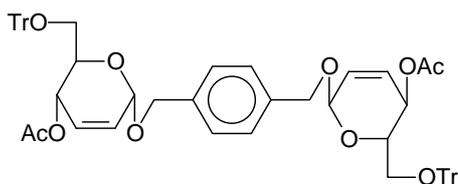
Une quantité catalytique de sodium métallique fraîchement préparé est ajoutée à 20 mL d'une solution de 0.65g (1.358 mmol) du disaccharide **79** dans du méthanol anhydre. La réaction suivie par c.c.m (H/A, 2:1) est achevée au bout de 2 heures. Le traitement consiste à neutraliser le mélange réactionnel avec de la résine Dowex (H⁺) 50, à filtrer et à concentrer le filtrat sous vide jusqu'à prise en masse. Une purification sur colonne ouverte (DCM/MeOH, 9:1) nous a permis d'isoler 0.512g (96 %) d'une gomme qui est le tétrol **83**.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm : 6.09 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H, H-2), 5.83 (ddd, $J = 2.7$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2H, H-3), 4.91 (s, 2H, H-1), 4.33 (dd, $J = 5.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 8H, 2H-6, 2H-6', 2H-7, 2H-7'), 4.13 (ddd, $J = 9.4$ Hz, $J = 3.0$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 2H, 2H-4), 3.99-3.90 (m, 2H, 2H-5), 3.49-3.43 (m, 6H, OCH₃), 2.18-2.08 (m, 6H, C=O-CH₃)

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃), δ ppm : 171.3 (C=O), 129.8 (C-2), 127.5 (C-3), 95.9 (C-1), 75.7 (C-9), 70.9 (C-8), 70.7 (C-5), 67.9 (C-4), 63.7 (C-6), 57.2 (OCH₃), 56.3 (C-7), 21.3 (C=O-CH₃)

ESI-MS [M+Na]⁺ m/z = 417.44 (40%)

Bis-1,4-[1-(4-O-acetyl-6-O-trityl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranosyloxy)-méthyl]-benzène (84)

Formule brute : $C_{62}H_{58}O_{10}$ Masse molaire : $963.14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : mousse blanche

R_f : 0.87 (H/A, 1 : 1)[α]_D: +54.10 (c = 1.07, CHCl₃)P_f : 76-78°C

Le réacteur contenant une solution de 5.744g (6.539 mmol) du diol **66** dans 100 mL d'un mélange (Pyr./DCM, 7:3) est baigné dans de la glace. On ajoute goutte à goutte 2.45 mL (26.157 mmol, 4 éq) d'anhydride acétique et une quantité catalytique de DMAP environ 50 mg. Le milieu réactionnel est agité sous température ambiante, l'avancement de la réaction est suivi par c.c.m (H/A, 1:1) et est achevée au bout de 6 heures. Les solvants sont évaporés sous vide et le brut est repris dans du DCM (70 mL) lavé avec une solution saturée de NaHCO₃. La phase organique est isolée par décantation, lavée à l'eau jusqu'à pH=7, séchée sur MgSO₄, filtrée sous vide et concentrée. Une purification sur colonne ouverte de silice (H/A, 3:1) nous a permis d'isoler 6.213 g d'un précurseur **84** sous la forme d'une gomme translucide soit 98 %.

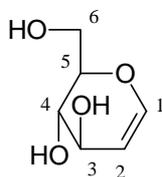
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ ppm : 7.56-7.16 (m, 34H, 30 H-Tr, 4 H-Ar), 5.88 (m, 4H, 2 H-2, 2 H-3), 5.34 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H, 2 H-4), 5.17 (s, 2H, 2 H-1), 4.95 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H, 2 H-7), 4.67 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H, 2 H-7'), 4.15 (td, *J* = 7.5, 3.6, 3.6 Hz, 2H, 2 H-5), 3.23 (d, *J* = 4.02 Hz, 4H, 2 H-6, 2 H-6'), 1.87 (s, 6H, 2 x CH₃)

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm : 170.3 (C=O), 144.0 (C-1 Tr), 137.4 (C-1 Ar), 129.8 (C-3 Tr), 128.9 (C-3), 128.4 (C-2 Tr), 128.1 (C-2 Ar), 127.9 (C-2), 127.4 (C-4 Tr), 93.3 (C-1), 86.7 (CPh₃), 69.7 (C-5), 68.8 (C-7), 66.0 (C-4), 63.1 (C-6), 21.0 (CH₃)

IR (cm⁻¹) : 2913.16 (ν CH₃), 1742 (ν C=O)

ESI-HRMS [M+Na]⁺ *m/z* = 985.3922, valeur trouvée pour C₆₂H₅₈NaO₁₀, valeur calculée 985.3927.

D-glucal (85)



Formule brute : C₆H₁₀O₄

Masse molaire : 146.14 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

R_f : 0.27 (DCM/MeOH, 9:1)

[α]_D: -12.02 (c = 1.40, CH₃OH)

[α]_D: -8.0 (c = 1.9, H₂O) ^[294]litt.

P_f: 46-48°C

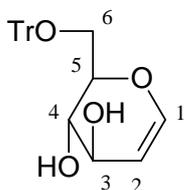
Sous Ar, 5.275 g (1.937 mmol) du tri-O-acetyl-D-glucal sont dissous dans 25 mL MeOH absolu auquel nous ajoutons une quantité catalytique de sodium (30 mg) ; la réaction suivie par ccm (DCM/MeOH, 7:1) est finie après 3 heures d'agitation à température ambiante.

Le traitement consiste à neutraliser par la résine acide Dowex 50 (H⁺), à filtrer et à concentrer sous vide jusqu'à prise en masse. Un séchage supplémentaire à la pompe à palette livre le composé **85** sous la forme d'un solide blanc (2.8 g) soit un rendement de 99 %.

RMN ¹H (250 MHz, CD₃OD), δ ppm : 6.26 (dd, $J_{1,2} = 6.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-1), 4.60 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-2), 4.04 (dt, $J_{5,6} = 7.0$ Hz, $J_{5,4} = 1.9$ Hz, 1H, H-5), 3.85-3.58 (m, 3H, H-3, H-4, H-6'), 3.48 (dd, $J_{6,6'} = 9.5$ Hz, $J_{5,6} = 7.0$ Hz, 1H, H-6).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CD₃OD), δ ppm : 146.5 (C-1), 106.1 (C-2), 81.9 (C-5), 72.5 (C-4), 72.1 (C-3), 63.8 (C-6).

6-O-(Trityl)-D-glucal (86)



Formule brute : C₂₅H₂₄O₄

Masse molaire : 388.17 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc mousseux

R_f : 0.33 (H/A, 1:1)

[α]_D: +27.15 (c = 2.13, CHCl₃)

P_f: 50-52°C

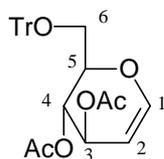
2.8 g (19.159 mmol) du triol **85** sont dissous dans 40 mL de Pyr. auxquels nous ajoutons 10.683 g (2 éq, 38.319 mmol) de TrCl à 98% en une fois puis une quantité catalytique de DMAP. Le mélange réactionnel est mis sous agitation à t.a. pendant 12 heures. Après évaporation de la Pyr., le brut est repris avec du DCM (50 mL) puis lavé rapidement avec une solution de NaHCO₃ sat. puis à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice désactivée par la diisopropylamine (éluant H/A, 1:1) permet d'isoler 6.472 g de **86** sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 87 %.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7.38 (m, 15H, H-Tr), 6.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-1), 4.76 (dd, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-3), 4.29-4.11 (m, 1H, H-2), 3.89 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-5, H-4), 3.60 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 2.16 Hz, 1H, H-6'), 3.39 (dd, *J* = 10.4, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-6), 3.02 (s, 2H, 2 OH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm: 144.7 (C-1 Tr), 143.6 (C-1), 128.7 (C-3 Tr), 128.1 (C-2), 127.3 (C-4 Tr), 102.6 (C-2), 87.0 (CPh₃), 76.7 (C-5), 71.5 (C-4), 69.6 (C-3), 63.0 (C-6).

ESI-HRMS [M+Na]⁺ *m/z* = 411.1572 valeur calculée pour C₂₅H₂₄O₄Na ; valeur trouvée 411.1559

3,4-di-O-acétyl-6-O-trityl-D-glucal (87)



Formule brute : C₂₉H₂₈O₆

Masse molaire : 472.19 g.mol⁻¹

Aspect : gomme incolore

R_f: 0.63 (H/A, 1:1).

[α]_D: +33.43(c = 2.32, CHCl₃)

P_f: 86-88°C

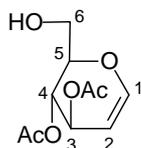
Le réacteur contenant une solution de 6.255 g (16.102 mmol) du diol **86** dans 100 mL de pyridine est baigné dans de la glace. On ajoute goutte à goutte 6.088 mL (64.408 mmol, 4 éq) d'anhydride acétique et une quantité catalytique de DMAP. Le milieu réactionnel est agité sous température ambiante, l'avancement de la réaction est suivie par c.c.m (H/A, 1:1) et est achevée au bout de 4 heures. Les solvants sont évaporés sous vide et le brut est repris dans du DCM (60 mL) lavé avec une solution saturée de NaHCO₃, lavée à l'eau jusqu'à pH 7. La phase organique est isolée par décantation, séchée sur MgSO₄, filtrée sous vide et concentrée. Une simple purification sur alumine neutre permet d'isoler 6.175 g du produit **87** sous la forme d'une gomme incolore soit 88%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm: 1,85 (s, 3H, CH₃) , 1,95 (s, 3H, CH₃), 3,2-3,35 (massif, 2H, H-6, H-6'), 4,25 (m, 1H, H-5), 4,8 (ddd, 1H, H-2), 5,25-5,38 (massif, 2H, H-3, H-4), 6,55 (dd, 1H,H-1), 7,2-7, 54 (massif, H-Tr, 15H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3), δ ppm: 20,9 (CH_3), 21,2 (CH_3), 61,7 (C-6), 67,7 (C-5), 75,76 (C-4), 86,8 (CPh₃), 98,54 (C-2), 126,8 (C-4 Ar), 127,6 (C-2 Tr), 127,84 (C-3 Tr), 128,5 (C-1), 143,5 (C-1Tr), 169,0 (C=O), 170,0 (C=O).

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z = 495.1778 valeur trouvée pour $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Na}$, valeur calculée 495,1784

3,4-di-O-acetyl-D-glucal (88)



Formule brute : $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6$

Masse molaire : $230.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme translucide

Rf : 0.34 (H/A, 1:1).

$[\alpha]_D$: +60.30 (c = 1.32, CHCl_3)

$[\alpha]_D$: -55.5 (c=1.38, CHCl_3) litt.^[296]

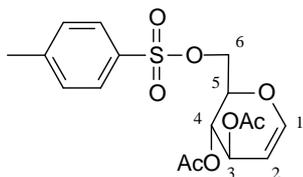
6.675 g (28.995 mmol) du composé **87** sont dissous dans un mélange de 50 mL de MeOH anhydre. On ajoute à cette solution une quantité catalytique d'A.P.T.S (~30 mg). L'agitation est maintenue et l'avancement de la réaction est suivie par c.c.m (H/A, 1:1) et au bout de 12 heures, 5 mL de Pyr sont ajoutés au mélange réactionnel qui est maintenu agité pendant 15 minutes supplémentaires. Les solvants sont chassés par évaporation sous vide, le résidu obtenu est repris par 100 mL de DCM, lavé par 30 mL d'une solution saturée de NaHCO_3 puis par de l'eau.

Les phases sont séparées par déantation et la phase organique est séchée par du MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Une purification sur colonne ouverte de silice (H/A, 1:1) livre 1.382 g de **88** sous la forme d'une gomme translucide soit 43%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ ppm : 6,41-6,33 (dd, 1H, $J=6\text{Hz}$, 2Hz, H-1), 5,27-5,21 (dd, 1H, $J=6\text{Hz}$, 3Hz, H-3), 4,73-4,64 (dd, 1H, $J=6\text{Hz}$, 3Hz, H-2), 4,43-4,39 (m, 2H, H-4, H-5), 4,06-3,70 (m, 2H, H-6, H-6'), 3,2 (sl, 1H, OH), 2,11 (s, 6H, OCH_3).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3), δ ppm : 170,27 (C=O), 169,68 (C=O), 144,59 (C-1), 98,81 (C-2), 76,14 (C-5), 72,36 (C-4), 66,84 (C-3), 62,57 (C-6), 21,59 (CH_3), 21,25 (CH_3).

IR (cm^{-1}) : 3456 (v OH), 2937 (v CH), 1739 (v C=O).

3,4-di-O-acétyl-6-O-tosyl-D-glucal (89)Formule brute : C₁₇H₂₀O₈SMasse molaire : 384.40 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

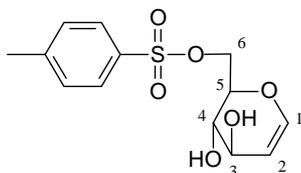
R_f : 0.46 (Et₂O/CHCl₃, 1:1)[α]_D: +14.0 (c = 1.2, CHCl₃)[α]_D: +29.6 (c = 1.0, CHCl₃) litt.^[297]P_f: 102°C**Methode A:**

A une solution de 1.286 g du composé **88** (5.586 mmol) dans 60 ml d'un mélange (DCM/Pyr, 3:1) refroidie à 0°C par un bain de glace, on ajoute goutte à goutte une solution 2.13g (11.172 mmol, 2 éq) à l'aide d'une seringue pendant 1 heure. L'avancement de la réaction est suivie par ccm et au bout de 4 heures, tout le produit de départ a été consommé. On ajoute au milieu réactionnel 10 ml d'eau et l'on continue à agiter pendant 30 mn supplémentaires. On extrait au DCM (3x50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau (50 ml) puis avec 20 ml d'une solution saturée de NaHCO₃. La phase organique obtenue par décantation, est séchée par du MgSO₄, filtrée sous vide, puis concentrée sous vide. Le brut obtenu est purifié par colonne ouverte (H/A, 4:1). On obtient 2.05g du composé **89** sous la forme d'un solide blanc soit 99%.

Methode B:

Le réacteur contenant une solution de 2.05 g (6.825 mmol) du composé **85** dans 50 mL de pyridine est baigné dans de la glace. On ajoute goutte à goutte à l'aide d'une seringue 2.58 mL (27.303 mmol, 4 éq) d'anhydride acétique et une quantité catalytique de DMAP. Le milieu réactionnel est agité sous température ambiante, l'avancement de la réaction est suivie par c.c.m (H/A, 1:1) et est achevée au bout de 6 heures. Les solvants sont évaporés sous vide et le brut est repris dans du DCM (60 mL), lavé avec une solution saturée de NaHCO₃, lavée à l'eau jusqu'à pH = 7. La phase organique est isolée par décantation, séchée sur MgSO₄, filtrée sous vide et concentrée. Une simple purification sur alumine neutre a permis d'isoler 2.584 g du produit **89** sous la forme d'un solide blanc soit 99%.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ ppm : 7.76 (d, *J* = 7.92 Hz, 2H, H-2 Ar), 7.33 (d, *J* = 7.80 Hz, 2H, H-3 Ar), 6.58 (dd, *J*_{1,2} = 6.2, *J*_{1,3} = 0.8 Hz, 1H, H-1), 5.30-4.97 (m, 2H, H-3, H-4), 4.81 (m, 1H, H-2), 4.33-3.90 (m, 3H, H-6, H-6', H-5), 3.35 (s, 3H, CH₃-C=O), 2.42 (s, 3H, CH₃-C=O), 1.99 (d, *J* = 5.24 Hz, 3H, CH₃).

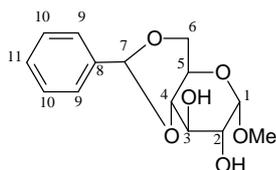
6-O-tosyl-D-glucal (90)Formule brute : C₁₃H₁₆O₆SMasse molaire : 300.33 g.mol⁻¹

Aspect : sirop jaune

Rf : 0.40 (Et₂O/CHCl₃, 1:1)[α]_D: +30 (c= 1.1, CHCl₃)[α]_D: +25.9 (c=1, CHCl₃)^[297]

A une solution de 3.232g du composé **85** (22.115 mmol) dans 100 ml d'un mélange (DCM/Pyr, 3:1) refroidie à 0°C par un bain de glace, on ajoute goutte à goutte une solution 6.324g (33.172 mmol, 1.5 éq) à l'aide d'une seringue pendant 1 heure. L'avancement de la réaction est suivie par ccm et au bout de 18 heures, tout le produit de départ a été consommé. On ajoute au milieu réactionnel 20 ml d'eau et l'on continue à agiter pendant 30 mn supplémentaires. On extrait au DCM (3x100 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau (50 ml) puis avec 30ml d'une solution saturée de NaHCO₃. La phase organique obtenue par décantation, est séchée par du MgSO₄, filtrée sous vide, puis concentrée sous vide. Le brut obtenu est purifié par colonne ouverte (H/A, 4:1). On obtient 2.11g du composé **90** sous la forme d'un sirop jaune soit 31%.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ ppm : 7.76 (d, *J* = 7.92 Hz, 2H, H-2 Ar), 7.33 (d, *J* = 7.80 Hz, 2H, H-3 Ar), 5.82 (dd, *J*_{1,2} = 6.2 Hz, 1H, H-1), 5.30-4.97 (m, 2H, H-3, H-4), 4.81 (s, 1H, *J*_{2,3} = 0.8 Hz, H-2), 4.33-3.90 (m, 3H, H-5, H-6, H-6'), 1.99 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, CH₃).

1-Methyl 4,6-O-benzylidène-α-D-glucopyranoside (91)Formule brute : C₁₄H₁₈O₆Masse molaire : 282.29 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

Rf : 0.22 (H/A, 1:4)

[α]_D: +113 (C=0.9, CHCl₃)[α]_D: +110 (c = 2, CHCl₃)^[298] litt.P_f: 166-168°C

On ajoute dans un ballon de 1L contenant 200 mL de DMF anhydre et préalablement purgé à l'argon, 50g de 1-O-methyl- α -D-glucose. On ajoute à la solution obtenue, 58.2 mL (386.24 mmol, 1.5 éq.) de Benzaldehyde dimethylacetal et 0.5g (0.01 mmol, 2.57éq.) d'A.P.T.S. le ballon est placé dans l'évaporateur rotatif sous vide puis immergé dans un bain de 60°C. On laisse agiter le mélange réactionnel et on arrête l'agitation après 6 heures après que la ccm aie révélé la consommation totale du produit de départ. On ajoute 5mL de triéthylamine et l'on poursuit à agiter pendant 1 heure supplémentaire pour neutraliser. On évapore sous vide et le brut est repris au DCM (200 mL) puis lavé à l'eau 100 mL et à une solution saturée de NaHCO₃ (50 mL). La phase organique est extraite par décantation puis séchée par MgSO₄, filtré sous vide puis concentrée sous vide jusqu'à prise en masse. Une recristallisation par (DCM/ether, 1:4) livre 63.445g du composé **91** sous la forme d'un solide blanc soit 87%.

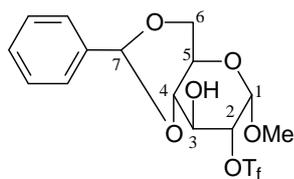
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm : 7.55-7.44 (m, 3H, 2H-10, H-11), 7.42-7.32 (m, 2H, 2H-9), 5.53 (s, 1H, H-7), 4.79 (d, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, 1H, H-1), 4.29 (dd, $J_{6,6'} = 8.1$ Hz, $J_{5,6} = 2.5$ Hz, 1H, H-6'), 3.93 (t, $J_{2,3} = 9.2$ Hz, $J_{3,4} = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 3.85-3.68 (m, 2H, H-5, H-6), 3.63 (dd, 1H, H-2), 3.54-3.42 (m, 4H, H-4, CH₃), 2.30 (s, 2H, OH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm : 137.1 (C-8), 129.4 (C-11), 128.5 (C-10), 126.4 (C-9), 102.1 (C-7), 99.9 (C-1), 81.0 (C-3), 73.0 (C-5), 72.0 (C-4), 69.1 (C-6), 62.5 (C-2), 55.7 (OCH₃).

ESI-HRMS [M+Na]⁺ m/z = 305.0996, valeur trouvée pour C₁₄H₁₈NaO₆, valeur calculée 305,1001.

ESI-HRMS [M+K]⁺ m/z = 321.0735, valeur trouvée pour C₁₅H₁₆KO₅, valeur calculée 321.0740

1-Methyl 4,6-O-Benzylidène-2-O-[(trifluoro-méthyl)sulfonyl]- α -D-glucopyranoside (92)



Formule brute : C₁₅H₁₇F₃O₈S

Masse molaire : 414.35 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

R_f : 0.42 (H/A, 4:1)

[α]_D: +81.2 (c = 0.91, CHCl₃)

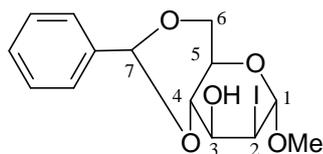
[α]_D: +73.3 (c=0.51, CHCl₃) litt.^[299]

P_f: 112°C

Dans un tricol baigné dans de l'acétone refroidi à -30°C par de l'azote liquide, sont mis en mélange, 20mL de DCM, 12mL de Pyr et 5mL (29.72 mmol, 1éq) d'anhydride triflique sous atmosphère d'argon et sous agitation magnétique. On ajoute goutte à goutte à la solution ainsi obtenu à l'aide d'une ampoule à additionner, une solution contenant 8.389g du composé **91** (29.72 mmol, 1éq) tout en maintenant la température à -30°C et l'agitation. La réaction suivie par c.c.m. (H/A, 1:1) est achevée après 4 heures. On ajoute au mélange réactionnel de 10 mL d'eau et l'on continue à agiter pendant une heure supplémentaire. On concentre sous vide le mélange et on reprend le résidu au DCM 100 mL et lavé avec de l'eau (2x75 mL) puis séché par du MgSO_4 . La phase organique est filtrée et concentrée sous vide puis purifiée sur colonne ouverte (H/A,3:1). On obtient 7.549 g du composé **92** sous la forme d'un solide blanc soit 61% de rendement.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ ppm : 7.48 (m, 2H, H-Ar), 7.42-7.33 (m, 3H, H-Ar), 5.54 (s, 1H, H-7), 4.97 (d, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, 1H, H-1), 4.69 (dd, $J_{2,3} = 9.4$ Hz, 1H, H-2), 4.29 (td, $J_{5,6} = 6.9$ Hz, 2H, H-6, H-6'), 3.93-3.68 (m, 2H, H-3, H-5), 3.58-3.42 (m, 4H, H-4, CH_3), 2.74 (s, 1H, OH).

1-Méthyl 2-iodo-4,6-O-benzylidène- α -D-mannopyranoside (93)



Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{IO}_5$

Masse molaire : $392.19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide blanc

Rf : 0.32 (H/A, 2 :1)

$[\alpha]_{\text{D}}$: +8.3 (c = 1.03, CHCl_3)

$[\alpha]_{\text{D}}$: 8.3 (c =+1.03, CHCl_3) litt.^[300]

Pf: $94-95^{\circ}\text{C}$

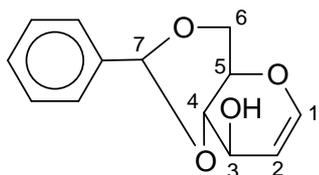
7.125 g (17.195 mmol) du composé **92** sont dissous dans du toluene anhydre (80 mL), on ajoute à la solution obtenue 19.443 g (51.586 mmol, 3éq) de TBAI. Le mélange porté à 80°C et agité, est suivi par ccm (H/A, 1:1). La ccm indique la consommation complète du produit de départ après 6 heures de réaction. Le mélange réactionnel est concentré sous vide puis repris à l'ether (5150 mL). La solution est avec 100 ml d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% puis avec 100 mL d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est isolée par décantation puis séchée par du MgSO_4 . La phase Organique est filtrée et concentrée sous vide puis purifiée sur

colonne ouverte de silice (H/A, 3:1). On obtient 5.191 g du composé **93** sous la forme d'un solide blanc soit 77%.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ ppm : 7.53-7.32 (m, 5H, H-Ar), 5.59 (s, 1H, H-7), 5.11 (s, 1H, H-1), 4.50 (d, $J_{2,32} = 4.3$ Hz, 1H, H-2), 4.27 (d, $J_{5,6} = 6.0$ Hz, 1H, H-6), 3.88 (m, $J_{6,6'} = 9.9$ Hz, 3H, H-4, H-5, H-6'), 3.42-3.27 (m, 4H, H-3, CH₃), 2.69 (d, $J_{3,OH} = 3.47$ Hz, 1H, OH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm : 137.1 (C-8), 129.4 (C-10), 128.5 (C-9), 126.4 (C-11), 103.8 (C-1), 102.4 (C-7), 81.4 (C-4), 68.8 (C-6), 66.2 (C-5), 64.3 (C-3), 55.4 (CH₃), 36.2 (C-2).

4,6-O-Benzelidène-D-glucal (94)



Formule brute : C₁₃H₁₄O₄

Masse molaire : 234.25 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

R_f : 0.23 (H/A, 2 :1)

[α]_D: -17.0 (c = 1, CHCl₃)

[α]_D: -19 (c = 0.6, CHCl₃) litt.^[301]

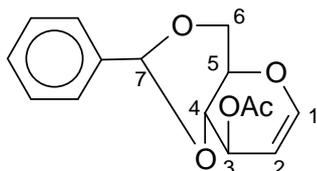
P_f: 136°C

A 5.191 g (13.235 mmol) du composé **93** dans 45 mL de DCM sous atmosphère contrôlée d'argon, sont ajoutés successivement 8.645 (132.4 mmol, 10 éq) de zinc, 0.03 mL (0.069 mmol, 5.21x10⁻³ éq) d'hydrogen hexachloroplatinate (IV) hydrate, et 15 mL d'acide acétique. On maintient l'agitation sous atmosphère d'argon et l'avancement de la réaction est suivi par ccm (H/A, 3:1) pendant 4 heures. Le traitement consiste à filtrer sur buchner, à diluer le filtrat avec du DCM (100 mL), à ajouter de l'eau (30 mL), puis une solution saturée de NaHCO₃ (2x60 mL). La phase organique est isolée par décantation, séchée par du MgSO₄, filtrée sous vide et purifiée sur colonne ouverte de silice éluant H/A, 2:1). On obtient 1.884 g du composé **94** sous la forme d'un solide blanc soit 61%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm : 7.46–7.40 (m, ArH, 2H), 7.33–7.27 (m, 3H, ArH), 6.26 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-1), 5.52 (s, 1H, H-7), 4.69 (dd, $J = 2.0$, $J = 6.0$, 1H, H-2), 4.44–4.41 (m, 1H, H-3), 4.29 (dd, $J_{5,6} = 4.5$ Hz, $J_{6,6'} = 10.0$ Hz, 1H, H- 6), 3.89–3.68 (3H, m, H-4, H-5, H-6')

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3), δ ppm : 144.6 (C-1), 137.4 (Ar C), 129.7 (Ar CH), 128.8 (ArCH), 126.62 (ArCH), 103.93 (C-2), 102.25 (C-7), 81.14 (C-4), 68.74 (C-6, C-5), 67.0 (C-3).

3-O-Acetyl-4,6-O-benzylidène-D-glucal (95)



Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$

Masse molaire : $276.28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide blanc

R_f : 0.61 (H/A, 2 :1)

$[\alpha]_{\text{D}}$: -90.30 ($c = 1.29$, CHCl_3)

$[\alpha]_{\text{D}}$: -102 ($c = 1$, CHCl_3)^[302]litt.

P_f: 140-142°C

Le réacteur contenant une solution de 1.74 g (7.427 mmol) du composé **94** dans 50 mL de pyridine est baigné dans de la glace. On ajoute goutte à goutte à l'aide d'une seringue 1.05 mL (11.141 mmol, 1.5 éq) d'anhydride acétique et une quantité catalytique de DMAP. Le milieu réactionnel est agité sous température ambiante, l'avancement de la réaction est suivie par c.c.m (H/A, 3:1) et est achevée au bout de 6 heures. Les solvants sont évaporés sous vide et le brut est repris dans du DCM (60 mL), lavé avec une solution saturée de NaHCO_3 , lavée à l'eau jusqu'à pH = 7. La phase organique est isolée par décantation, séchée sur MgSO_4 , filtrée sous vide et concentrée. Une simple filtration sur alumine neutre avec de l'acétate d'éthyle a permis d'isoler 2.03 g soit 99% du composé **95** sous la forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ ppm : 7.58-7.29 (m, 5H, H-Ar), 6.40 (d, $J_{1,2} = 5.9$ Hz, 1H, H-1), 5.60 (s, 1H, H-7), 5.53 (d, $J_{2,3} = 6.0$ Hz, 1H, H-3), 4.81 (dd, $J_{5,6} = 6.3$ Hz, $J_{5,4} = 2$ Hz, 1H, H-5), 4.39 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-2), 4.01 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 2H, H-6, H-6'), 3.84 (dd, $J = 12.7$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-4), 2.26-1.93 (m, 3H, CH_3).

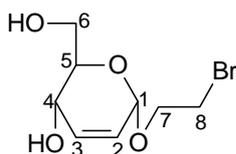
RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3), δ ppm : 170.9 (C=O), 145.6 (C-1), 137.1 (C-4 Ar), 129.4 (C-3 Ar), 128.5 (C-2 Ar), 126.4 (C-4 Ar), 101.8 (C-7), 100.9 (C-2), 69.0 (C-4), 69.0 (C-5), 68.4 (C-3), 66.2 (C-6), 21.4 (CH_3)

IR (cm^{-1}) : 3089 (v CH_{Ar}), 2970 (v CH), 2889 (v CH), 1739 (v C=O)

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z = 299.0890, valeur trouvée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NaO}_5$, valeur calculée 299.0895

ESI-HRMS $[M+K]^+$ $m/z = 315.0629$, valeur trouvée pour $C_{15}H_{16}KO_5$, valeur calculée 315.0635

1-(2-Bromo-éthyl) 2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (101)



Formule brute : $C_8H_{13}BrO_4$

Masse molaire : $253.05 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide blanc

R_f : 0.38 (A pur).

$[\alpha]_D$: +39.7 (c = 1, $CHCl_3$).

Sous Ar, 13.086 g (55.673 mmol) du glycoside **53** sont dissous dans 45 mL de MeOH absolu. On ajoute 3 g de résine IRA 400 (OH^-) ; la réaction suivie par ccm (DCM/MeOH, 7:1) est finie après 4 heures d'agitation à température ambiante.

Le traitement consiste à filtrer et à concentrer sous vide jusqu'à prise en masse.

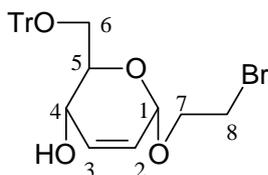
On obtient 9.516 g du composé **101** sous la forme d'un solide blanc soit 97%.

RMN 1H (250 MHz, CD_3OD), δ ppm : 5.98 (d, $J_{2,3} = 10.2\text{Hz}$, 1H, H-2) ; 5.74 (dt, $J_{3,4} = 2.2\text{Hz}$, 1H, H-3) ; 5.02 (sl, 1H, H-1) ; 4.20 (dd, $J_{4,5} = 7.7$, $J_{1,4} = 1.5\text{Hz}$, 1H, H-4) ; 4.08-3.99 (m, 1H, H-7) ; 3.90-3.80 (m, 3H, H-6, H-6, H-5) ; 3.75-3.70 (m, 1H, H-7') ; 3.50 (t, $J_{7,8} = 6.6 \text{ Hz}$, 2H, H-8) ; 3.28 (sl, 2H, 2OH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CD_3OD), δ ppm : 133.8 (C-3); 125.5 (C-2); 94.7 (C-1); 77.5 (C-4); 68.6 (C-5); 65 (C-7); 62.7 (C-6); 35.4 (C-8).

IR (cm^{-1}) : 3389 (ν OH).

ESI-HRMS $[M+Na]$ $m/z = 274.9895$ valeur calculée pour $C_8H_{13}O_4Na^{79}Br$; valeur trouvée 274.9905

1-(2-Bromo-éthyl) 6-O-trityl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (102).Formule brute : $C_{27}H_{27}BrO_4$ Masse molaire : $494.11 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme translucide

Rf : 0.72 (H/A, 1 :1)

 $[\alpha]_D$: +6.69 (c = 2.82, $CHCl_3$)

8.663 g (34.22 mmol) du diol **101** sont dissous dans 75 mL de Pyr. auxquels nous ajoutons 19.3 g (2 éq, 67.921 mmol) de TrCl à 98% en une fois puis une quantité catalytique de DMAP. Le mélange réactionnel est mis sous agitation à t.a. pendant 18 heures. Après évaporation de la Pyr., le brut est repris avec du DCM (100 mL) puis lavé rapidement avec une solution de $NaHCO_3$ sat (40 mL), puis à l'eau (30 mL). Après séparation des phases par décantation, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice désactivée par la diisopropylamine (éluant H/A, 4:1) permet d'isoler 13.952 g du composé **102** avec un rendement de 85 %.

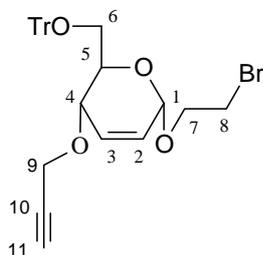
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 7.37 (massif, 15H, H-Tr), 5.98 (d, $J_{2,3} = 10.1$ Hz, 1H, H-3), 5.79 (d, 1H, H-2), 5.05 (s, 1H, H-1), 4.30-4.08 (m, 1H, H-4), 3.91 (td, $J_{7,7'} = 12.7$, $J_{7,8} = 5.9$, 2H, H-7, H-7'), 3.72 (d, $J_{5,6} = 5.8$ Hz, 1H, H-5), 3.67-3.53 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.40 (dd, $J_{8,8'} = 9.7$ Hz, 1H, H-8), 2.41 (d, $J_{7',8} = 4.2$ Hz, 1H, H-8'), 2.08 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (100.6 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 144.0 (C-1 Tr), 133.9 (C-2 Tr), 129.1 (C-2), 128.4 (C-3 Tr), 127.7 (C-3), 126 (C-4 Tr), 95 (C-1), 87.8 (C-Ph₃), 70.7 (C-4), 69 (C-8), 66.6 (C-5), 65.5 (C-6), 60.9 (C-7).

IR (cm^{-1}) : 3422 (v OH), 2927 et 2881 (v CH).

ESI-HRMS [M+Na] m/z = 517.0990 valeur trouvée pour $C_{27}H_{27}O_4Na^{79}Br$; valeur calculée 517.1014

1-(2-Bromo-éthyl) 4-O-propargyl-6-O-trityl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (103).



Formule brute : $C_{30}H_{29}BrO_4$

Masse molaire : $533.45 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : solide blanc mousseux

Rf : 0.58 (H/A, 3 :1)

$[\alpha]_D$: +35.97 (c = 1.06, $CHCl_3$)

Pf : 82-84°C

2.234 g (4.509 mmol) du composé **102** sont dissous dans 38 mL de THF à 0°C. On ajoute à la solution obtenue 0.27g de NaH à 60% dans une suspension huileuse. Après 1heure d'agitation pour former l'alcoolate, on ajoute goutte à goutte à l'aide d'une seringue 0.97 mL de bromure de propargyle à 80% stabilisé dans du toluène. La réaction suivie par ccm (H/A, 1:1) est finie après 6 h d'agitation vigoureuse sous une température proche de 0°C.

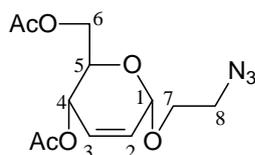
Le traitement consiste à ajouter dans le milieu réactionnel 5 mL d'une solution saturée de MeOH, à laisser agiter pendant 15 minutes supplémentaires. La suspension obtenue est extraite à l'éther (3x25 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NaCl, isolées par décantation puis séchées sur $MgSO_4$ et finalement concentrées sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice désactivée par de la diisopropylamine (éluant H/A, 3:1) a permis d'obtenir 2.3 g du composé **103** soit un rendement de 97 % sous la forme d'un solide blanc mousseux.

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$), δ ppm: 7.74-7.12 (m, 15H, H-Tr), 6.16 (d, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, 1H, H-2), 5.87 (d, 1H, H-3), 5.18 (sl, 1H, H-1), 4.19 (m, 2H, H-5, H-4), 4.10-3.83 (m, 4H, H-9, H-9', H-7, H-7'), 3.75 (t, $J_{7,8} = 5.76$ Hz, 1H, H-8'), 3.65-3.40 (m, 2H, H-8, H-6'), 3.27 (dd, $J_{6,6'} = 10.2$ Hz, $J_{5,6} = 5.28$ Hz, 1H, H-6), 2.33 (t, $J_{10,11} = 2.28$ Hz, 1H, H-11).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$), δ ppm: 144.1 (C-1 Tr), 131.3 (C-2 Tr), 128.9 (C-2), 127.9 (C-3 Tr), 127.1 (C-3), 126.4 (C-4 Tr), 94.9 (C-1), 86.6 (CPh₃), 74.6 (C-10), 70.6 (C-4), 69.7 (C-5), 68.7 (C-6), 63.2 (C-7), 56.8 (C-9), 43.2 (C-8).

IR (cm^{-1}): 3288 (v $C\equiv H$), 3062 (v CH_{Ar}), 2927 (v CH), 2857 (v CH).

ESI-HRMS [M+Na] m/z = valeur trouvée 555.1143 pour $C_{30}H_{29}O_4Na^{79}Br$; valeur calculée 555.1147

1-(2-Azido-éthyl) 4,6-di-O-acetyl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (109).Formule brute : $C_{12}H_{17}N_3O_6$ Masse molaire : $299.28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme

Rf : 0,29 (H/A, 2:1)

 $[\alpha]_D$: +66,9 (c=0,6 ; $CHCl_3$)

9.869 g (29.27 mmol) du substrat **53** sont dissous dans 100 mL de DMF. Le mélange est porté à 110°C , sous agitation magnétique. 3.844 g (58.541 mmol, 2 éq) d'azidure de sodium sont ajoutés à la solution. L'avancement de la réaction est suivi par c.c.m. (H/A, 2:1). La réaction est achevée après 2 heures. Le brut réactionnel est concentré par évaporation puis repris à l'éther (100mL), lavée avec une solution saturée de NH_4Cl (50 mL), puis avec de l'eau (50 mL). Les phases sont séparées par décantation et la phase organique est séchée par du $MgSO_4$, filtrée sous vide puis concentrée. Une purification sur colonne ouverte de silice éluant (H/A, 3:1) donne 7.551 g du composé **109** sous la forme d'une gomme (soit 86%).

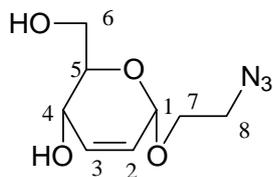
RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 5.86 (d, $J_{3,2} = 10.7 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 5.83-5.75 (m, 1H, H-2), 5.26 (d, $J_{3,4} = 9.5 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 5.03 (s, 1H, H-1), 4.18 (dd, $J_{6,6'} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{6,5} = 4.5 \text{ Hz}$, 2H, H-6, H-6'), 4.08 (ddd, $J_{4,5} = 7.9 \text{ Hz}$, $J_{5,6} = 5.4 \text{ Hz}$, $J_{5,6'} = 2.9 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 3.96-3.85 (m, 1H, H-7'), 3.66 (ddd, $J_{7,7'} = 10.6 \text{ Hz}$, $J_{7,8} = 6.3 \text{ Hz}$, $J_{7,8'} = 4.1 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 3.40 (dt, $J_{8,8'} = 9.9 \text{ Hz}$, 2H, H-8), 2.05 (s, 3H, CH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 170.7 (C=O), 170.2 (C=O), 129.5 (C-3), 127.2 (C-2), 94.7 (C-1), 67.4 (C-4), 67.1 (C-5), 65.1 (C-7), 62.9 (C-6), 50.6 (C-8), 20.9 (CH_3), 20.7 (CH_3).

ESI-HRMS $[M+H]^+$ $m/z = 300.1196$, valeur trouvée pour $C_{12}H_{18}N_3O_6$, valeur calculée 300.1190

ESI-HRMS $[M+Na]^+$ $m/z = 322.1010$, valeur trouvée pour $C_{12}H_{17}N_3NaO_6$, valeur calculée 322.1015

ESI-HRMS $[M+K]^+$ $m/z = 338.0749$, valeur trouvée pour $C_{12}H_{17}KN_3O_6$, valeur calculée 338.0754

1-(2-Azido-éthyl) 2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (110).Formule brute : C₈H₁₃N₃O₄Masse molaire : 215.21 g.mol⁻¹

Aspect : gomme translucide

R_f : 0,51 (A pur)[α]_D: +17,6 (c=1,1 ; CHCl₃)**Méthode A:**

Sous Ar, 7.187 g (24.014 mmol) du composé **109** sont dissous dans le MeOH absolu (100 mL) auquel nous ajoutons une quantité catalytique de sodium (50 mg) ; la réaction suivie par ccm (H/A, 1:1) est finie après 20 mn d'agitation à température ambiante.

Le traitement consiste à neutraliser par la résine Amberlite IR-120 (H⁺), à filtrer et à concentrer sous vide jusqu'à prise en masse. Une concentration supplémentaire à la pompe à palette livre 5.117 g soit 99% du composé **110** sous la forme d'une gomme translucide.

Méthode B :

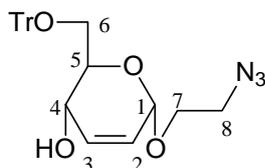
6.479 g (25.599 mmol) du substrat **101** sont dissous dans 100 mL de DMF. Le mélange est porté à 110°C, sous agitation magnétique. 3.36 g (51.199 mmol, 2 éq) d'azidure de sodium sont ajoutés à la solution. L'avancement de la réaction est suivi par c.c.m. (H/A, 1:1). La réaction est achevée après 2 heures. Le brut réactionnel est concentré par évaporation puis repris à l'éther (150 mL), lavé avec une solution saturée de NH₄Cl (30 mL), puis avec de l'eau (50 mL). Les phases sont séparées par décantation et la phase organique est séchée par du MgSO₄, filtrée sous vide puis concentrée. Le brut est purifié par simple filtration sur célite et on obtient 3.572 g soit 65% du composé **110** sous forme d'une gomme translucide.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆), δ ppm : 5.94 (d, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, 1H, H-2), 5.79-5.71 (m, 1H, H-3), 5.04 (s, 1H, H-1), 4.08-3.92 (m, 2H, 2 OH), 3.90-3.77 (m, 1H, H-4), 3.74-3.62 (m, 4H, H-6', H-8, H-8', H-5), 3.52-3.36 (m, 2H, H-7, H-7'), 3.32 (dt, 1H, H-6).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆), δ ppm : 135.1 (C-3), 127 (C-2), 95.9 (C-1), 73.9 (C-4), 68.5 (C-5), 64.3 (C-4), 62.8 (C-6), 52.1 (C-8).

IR (cm⁻¹) : 3320 (v OH), 2102 (v N₃).

ESI-HRMS [M+Na] $m/z = 238.0807$ valeur trouvée pour C₈H₁₃N₃O₄Na ; valeur calculée 238.0804

1-(2-Azido-éthyl) 6-O-trityl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (111).Formule brute : $C_{27}H_{27}N_3O_4$ Masse molaire : $457.52 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide blanc mousseux.

R_f : 0,58 (H/A, 1:1)[α]_D : -17,6 (c=0,9 ; CHCl₃)P_f : 66-68°C**Méthode A :**

494 g (22.954 mmol) du tétrol **110** sont dissous dans 100 mL de Pyr. On ajoute à la solution obtenue, 13.194g (2 éq, 45.908 mmol) de TrCl à 98% en une fois puis une quantité catalytique de DMAP. Le mélange réactionnel est mis sous agitation à t.a. pendant toute une nuit. Après évaporation de la Pyr., le brut est repris avec du DCM (150 mL) puis lavé rapidement avec une solution de NaHCO₃ sat. puis à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice désactivée par la diisopropylamine (éluant H/A, 3:1) permet d'isoler 9.65 g du composé **111** sous forme d'un solide blanc mousseux avec un rendement de 92 %.

Méthode B:

2.798 g (5.647 mmol) du substrat **102** sont dissous dans 50 mL de DMF. Le mélange est chauffé à 110°C, sous agitation magnétique. 0,742 g (11.295 mmol, 2 éq) de NaN₃ sont ajoutés à la solution. L'avancement de la réaction est suivi par c.c.m. (H/A, 1:1). La réaction est achevée après 1 heure. Le brut réactionnel est concentré par évaporation puis repris au DCM (70 mL), lavé avec une solution saturée de NH₄Cl (30 mL), puis avec de l'eau (30 mL). Les phases sont séparées par décantation et la phase organique est séchée par du MgSO₄, filtrée sous vide puis concentrée. Une purification du brut par simple filtration sur silice préalablement lavée à l'acétate d'éthyle livre 1.50 g du composé **111** soit 58% sous la forme d'un solide blanc.

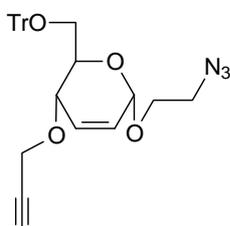
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm : 7.57-7.17 (massif, 15H, H-Tr), 5.97 (d, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, 1H, H-2), 5.83-5.76 (dt, $J_{3,4} = 2.1$ Hz, 1H, H-3), 5.03 (s, 1H, H-1), 4.15 (dd, $J_{4,5} = 8.6$ Hz, $J_{5,6'} = 3.2$ Hz, 1H, H-5), 3.99 (m, 1H, H-4), 3.93-3.85 (m, 1H, H-7), 3.71 (m, 1H, H-7'), 3.54-3.46 (m, 4H, H-6, H-6', H-8, H-8'), 2.35 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3), δ ppm : 144.0 (C-1 Tr), 133.7 (C-2 Tr), 129.1 (C-2), 128.4 (C-3 Tr), 127.6 (C-3), 126.1 (C-4 Tr), 94.9 (C-1), 87.4 (CPh_3), 79.5 (C-8), 67.5 (C-4), 66.5 (C-5), 65.4 (C-6), 51.2 (C-7).

IR (cm^{-1}) : 3434 (v OH), 2924 et 2874 (v CH_2 aliphatiques), 2101 (v N_3).

ESI-HRMS [$\text{M}+\text{Na}$] m/z = 480.1893 valeur trouvée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$; valeur calculée 480.1896

1-(2-Azido-éthyl) 4-O-propargyl-6-O-trityl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (112).



Formule brute : $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$

Masse molaire : $495.57 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme jaune

$R_f = 0,62$ (H/A, 1:1)

$[\alpha]_D = +3,6$ (c=0,7; CHCl_3)

2.437 g (5.326 mmol) du composé **111** sont dissous dans 45 mL de THF à 0°C . On ajoute à la solution obtenue 0.319 g de NaH à 60% dans une suspension huileuse (7.989 mmol, 1.5 éq.). Après 1 heure d'agitation, on ajoute goutte à goutte à l'aide d'une seringue 1.15 mL de bromure de propargyle à 80% stabilisé dans du toluène (10.653 mmol, 2 éq.). La réaction suivie par ccm (H/A, 1:1) est finie après 6 h d'agitation vigoureuse sous une température inférieure à 4°C .

Le traitement consiste à ajouter dans le milieu réactionnel 5 mL de MeOH, à laisser agiter pendant 15 minutes supplémentaires. La suspension obtenue est extraite au DCM (75 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NH_4Cl , isolées par décantation puis séchées sur MgSO_4 et finalement concentrées sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice désactivée par de la diisopropylamine (éluant H/A, 3:1) a permis d'obtenir 2.544 g du composé **112** soit un rendement de 96 % sous la forme d'une gomme jaune.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ ppm : 7.64-7.17 (massif, 15H, H-Tr), 6.16 (d, $J_{2,3} = 10.3$ Hz, 1H, H-2), 5.91-5.83 (m, 1H, H-3), 5.17 (s, 1H, H-1), 4.28 (dd, $J_{4,5} = 9.4$ Hz, $J_{1,4} = 1.3$ Hz, 1H, H-4), 4.12 (m, 3H, H-5, H-9, H-9'), 3.99 (m, 1H, H-7), 3.79 (m, 1H, H-7'), 3.61-3.40 (m, 3H,

H-6', H-8, H-8'), 3.27 (dd, $J_{6,6'} = 10.3$ Hz, $J_{5,6} = 5.3$ Hz, 1H, H-6), 2.33 (t, $J_{9,11} = 2.34$ Hz, 1H, H-11)

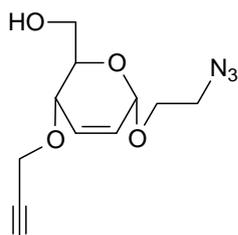
RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3), δ ppm : 144.5 (C-1 Tr), 131.6 (C-2 Tr), 129.3 (C-2), 128.2 (C-3 Tr), 127.4 (C-3), 126.8 (C-4 Tr), 95.2 (C-1), 86.9 (CPh₃), 80.1 (C-11), 74.9 (C-10), 70.8 (C-4), 69.9 (C-5), 67.5 (C-6), 63.5 (C-7), 57.1 (C-9), 51.3 (C-8).

IR (cm^{-1}) : 3053 ($\nu \text{C}\equiv\text{H}$), 2924.35 et 2874 (νCH_2), 2106 (νN_3).

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 518.2050$ valeur trouvée pour $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NaO}_4$, valeur calculée 518.2056

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{K}]^+$ $m/z = 534.1790$ valeur trouvée pour $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{KO}_4$, valeur calculée 534.1795

1-(2-Azido-éthyl) 4-O-propargyl -2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (113).



Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$

Masse molaire : $253.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme incolore

Rf = 0,28 (H/A, 1:1)

$[\alpha]_{\text{D}} = +43.71$ ($c = 1$, CHCl_3)

2.455 g (4.953 mmol) du composé **112** sont dissous dans un mélange de 100 mL d'un mélange (MeOH/DCM, 1:1) anhydre. On ajoute à cette solution une quantité catalytique d'A.P.T.S (~30 mg). L'agitation est maintenue et l'avancement de la réaction est suivie par c.c.m (H/A, 1:1) et au bout de 12 heures, 5ml de Pyr. sont ajoutés au mélange réactionnel qui est agité pendant 15 minutes supplémentaires. Les solvants sont évaporés sous vide jusqu'à prise en masse. Le résidu obtenu est repris au DCM (2 x 100 mL) puis à l'eau. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution de NaHCO_3 (50 mL), séparées par décantation puis séchées par MgSO_4 . Une purification sur une colonne ouverte de silice (H/A, 1:1) livre 0.801 g du diol **113** sous la forme d'une gomme incolore soit 64%.

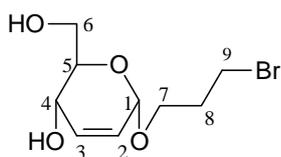
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ ppm: 6.05 (d, $J = 10.20$ Hz, 1H, H-2), 5.76-5.68 (m, 1H, H-3), 4.83 (s, 1H, H-1), 4.19 (d, $J_{9,11} = 2.34$ Hz, 2H, 2 H-9), 4.12 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-4), 3.87-3.66 (m, 4H, H-7, H-7', H-6, OH), 3.37 (m, 4H, H-5, H-6', H-8, H-8'), 2.45 (t, $J = 2.35$ Hz, 1H, H-11).

RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3), δ ppm : 130.2 (C-3), 126.5 (C-2), 95.4 (C-1), 79.7 (C-10), 76.3 (C-11), 70.0 (C-4), 69.6 (C-5), 63.0 (C-7), 61.9 (C-6), 56.5 (C-9), 55.8 (C-8).

IR (cm^{-1}) : 3451 (ν OH), 3289 (ν $\text{C}\equiv\text{H}$), 22902 (ν CH), 2123 (ν N_3).

ESI-HRMS $[\text{M}]^+$ m/z = 254.1141 valeur calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4$; valeur trouvée 254.1129

1-(3-Bromo-propyl) 2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (114).



Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{BrO}_4$

Masse molaire : $267.12 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme

Rf : 0.71 (DCM/MeOH, 8:2)

$[\alpha]_D$: +27.6(c = 0.6, MeOH)

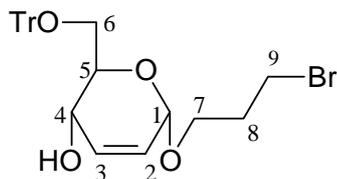
Sous Ar, 2.148 g (8.041 mmol) du composé **54** sont dissous dans du MeOH absolu (125 mL). Nous ajoutons à la solution obtenue, une quantité catalytique de sodium (30 mg) ; la réaction suivie par ccm (DCM/MeOH, 8:2) est finie après 1h30' d'agitation à température ambiante.

Le traitement consiste à neutraliser par la résine acide Dowex 50 (H^+), à filtrer et à concentrer sous vide jusqu'à prise en masse. On obtient 1.567g du composé **114** sous la forme d'une gomme translucide soit un rendement de 96 %.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ ppm : 5.95 (d, $J_{2,3} = 10.2 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.71 (td, $J_{3,4} = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 4.97 (sl, 1H, H-1), 4.20 (d, $J_{4,5} = 10.0 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 3.98-3.75 (m, 3H, H-5, H-7, H-7'), 3.71-3.54 (m, 3H, H-6', H-9, H-9'), 3.50 (t, $J_{5,6} = 6.4 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 3.34-2.32 (m, 2H, 2OH), 2.07 (q, $J_{8,8'} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{7,8} = 5.9 \text{ Hz}$, $J_{8,9} = 5.5 \text{ Hz}$, 2H, H-8, H-8').

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3), δ ppm : 133.8 (C-3), 125.9 (C-2), 94.5 (C-1), 71.7 (C-5), 65.9 (C-4), 64.9 (C-7), 63.8 (C-6), 41.9 (C-8), 32.6 (C-9).

IR (cm^{-1}) : 3381 (ν OH), 2922 (ν CH), 2852(ν CH).

1-(3-Bromo-propyl) 6-O-trityl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (115).Formule brute : $C_{28}H_{29}BrO_4$ Masse molaire : $509.44 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : solide moussieux

Rf : 0,62 (H/A, 1:1)

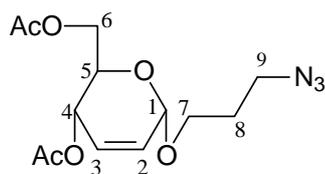
 $[\alpha]_D = -3,9$ ($c = 1,6$; $CHCl_3$)P_f:102°C

1.548 g (5.8 mmol) du diol **114** sont dissous dans 20 mL de Pyridine auxquels nous ajoutons 1.94 g (1.2 éq, 6.96 mmol) de TrCl à 98% en une fois puis une quantité catalytique de DMAP. Le mélange réactionnel est mis sous agitation à t.a. pendant 2 jours. Après évaporation de la Pyr., le brut est repris avec du DCM (150 mL) puis lavé rapidement avec une solution de $NaHCO_3$ sat. puis à l'eau. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice désactivée par la diisopropylamine (éluant H/A, 3:1) permet d'isoler 317 mg du composé **115** avec un rendement de 4 %.

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 7.68-7.12 (m, 15H, H-Tr), 5.95 (d, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, 1H, H-2), 5.75 (td, $J_{3,4} = 2.3$ Hz, 1H, H-3), 4.97 (sl, 1H, H-1), 4.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-4), 4.02-3.78 (m, 2H, H-5, H-7'), 3.72-3.58 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.57-3.47 (m, 2H, H-9, H-9'), 3.35 (ddd, $J_{7,7'} = 9.6$ Hz, $J_{7,8} = 6.0$ Hz, $J_{7,1} = 1.1$ Hz, 1H, H-7), 2.22-1.99 (m, 3H, H-8, H-8', OH).

ESI-HRMS $[M+Na]^+$ $m/z = 531.1141$, valeur trouvée pour $C_{28}H_{29}^{79}BrNaO_4$, valeur calculée 531.1147

ESI-HRMS $[M+K]^+$ $m/z = 547.0881$, valeur trouvée pour $C_{28}H_{29}^{79}BrKO_4$, valeur calculée 547.0886

1-(3-Azido-propyl) 4,6-di-O-acetyl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (116).Formule brute : $C_{13}H_{19}N_3O_6$ Masse molaire : $313.31 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : liquide visqueux

Rf = 0.33 (H/A, 3:1)

 $[\alpha]_D = +84.5$ ($c = 1$, $CHCl_3$)

4.862 g (13.844 mmol) du composé **54** sont dissous dans 50 mL de DMF. Le mélange est porté à 110°C, sous agitation magnétique. 1.8 g (27.688 mmol, 2 éq) d'azidure de sodium sont ajoutés à la solution. L'avancement de la réaction est suivi par c.c.m. (H/A, 1:1). La réaction est achevée après 2 heures. Le brut réactionnel est concentré par évaporation puis repris à l'éther (150 mL), lavé avec une solution saturée de NH₄Cl (30 mL), puis avec de l'eau (50 mL). Les phases sont séparées par décantation et la phase organique est séchée par du MgSO₄, filtrée sous vide puis concentrée. Le brut est purifié par simple filtration sur célite et on obtient 4.317 g du composé **116** sous forme d'un liquide visqueux soit 89%.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ ppm : 5.89 (d, $J_{2,3} = 10.5$ Hz, 1H, H-3), 5.85-5.77 (m, 1H, H-2), 5.30 (dd, $J_{4,5} = 9.6$ Hz, $J_{1,4} = 1.4$ Hz, 1H, H-4), 5.02 (s, 1H, H-1), 4.28-4.17 (m, 2H, H-6, H-6'), 4.10-3.98 (m, 1H, H-5), 3.87 (td, $J_{7,7'} = 9.9$ Hz, $J_{7,8} = 6.1$ Hz, 1H, H-7), 3.57 (td, 1H, H-7'), 3.41 (t, $J_{8,9} = 6.6$ Hz, 2H, H-9, H-9'), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 1H, CH₃), 1.95-1.80 (m, 2H, H-8, H-8').

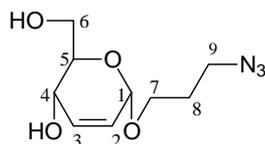
RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm : 170.7 (C=O), 170.2 (C=O), 129.2 (C-3), 127.6 (C-2), 94.4 (C-1), 67.0 (C-5), 65.3 (C-4), 65.2 (C-7), 63.0 (C-6), 48.3 (C-9), 29.1 (C-8), 20.9 (CH₃), 20.7 (CH₃).

IR (cm⁻¹) : 2943 (ν CH), 2879 (ν CH), 2097 (ν N₃), 1742 (ν C=O).

ESI-HRMS [M+Na]⁺ m/z = 336.1166, valeur trouvée pour C₁₃H₁₉N₃NaO₆, valeur calculée 336.1172

ESI-HRMS [M+K]⁺ m/z = 352.0905, valeur trouvée pour C₁₃H₁₉KN₃O₆, valeur calculée 352.0911

1-(3-Azido-propyl) 2,3-didésoxy-α-D-érythro-hex-2-énopyranoside (117)



Formule brute : C₉H₁₅N₃O₄

Masse molaire : 229.24 g.mol⁻¹

Aspect : gomme translucide

R_f = 0.13 pour (H/A, 1:1)

[α]_D = +38 (c = 0,83 ; CHCl₃)

Sous Ar, 4.18 g (13.341 mmol) du composé **116** sont dissous dans le MeOH absolu (100 mL) auquel nous ajoutons une quantité catalytique de sodium (30 mg) ; la réaction suivie par ccm

(DCM/MeOH, 9:1) est finie après 2 heures d'agitation à température ambiante. Le traitement consiste à neutraliser par la résine acide Dowex H⁺, à filtrer et à concentrer sous vide jusqu'à prise en masse. Un séchage supplémentaire à l'aide de la pompe à palette livre le composé **117** sous la forme d'une gomme translucide (3.139 g) soit un rendement de 90%.

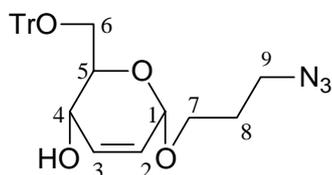
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆), δ ppm : 5.97 (d, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, 1H, H-2), 5.79-5.70 (m, 1H, H-3), 5.02 (s, 1H, H-1), 4.86 (s, 2H, 2OH), 4.08 (d, $J_{4,5} = 7.8$ Hz, 1H, H-4), 3.93 (m, 2H, H-7, H-7'), 3.76-3.52 (m, 3H, H-6, H-6'), 3.46 (dd, $J_{9,9'} = 11.5$ Hz, $J_{8,9} = 5.8$ Hz, 2H, H-9, H-9'), 1.95-1.73 (m, 2H, H-8, H-8').

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆), δ ppm : 135.0 (C-3), 127.2 (C-2), 95.8 (C-1), 73.8 (C-5), 66.4 (C-4), 64.3 (C-7), 62.9 (C-6), 49.8 (C-9), 30.4 (C-8).

IR (cm⁻¹) : 3391(v OH), 2938 et 2879 (v CH aliphatiques), 2097 (v N₃).

ESI-HRMS [M+Na]⁺ m/z = 252.0955, valeur trouvée pour C₉H₁₅N₃NaO₄, valeur calculée 252.0960

1-(3-Azido-propyl) 6-O-trityl-2,3-didésoxy-α-D-érythro-hex-2-énopyranoside (118)



Formule brute : C₂₈H₂₉N₃O₄

Masse molaire : 471.56 g.mol⁻¹

Aspect : gomme

Rf : 0, 58 (H/A, 1:1)

[α]_D = +3,61 (c = 0,7 ; CHCl₃)

Methode A :

3.05 g (11.408 mmol) du diol **117** sont dissous dans 40 mL de Pyr. auxquels nous ajoutons 4.922 g (1.5 éq, 17.127 mmol) de TrCl à 98% en une fois puis une quantité catalytique de DMAP. Le mélange réactionnel est mis sous agitation à t.a. pendant 12 heures. Après évaporation de la Pyr., le brut est repris avec du DCM (150 mL) puis lavé rapidement avec une solution de NaHCO₃ sat. puis à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice désactivée par la diisopropylamine (éluant H/A, 4:1) permet d'isoler 5.311 g de produit **118** sous forme d'une gomme translucide avec un rendement de 98 %.

Methode B :

0.136 g (0.267 mmol) du composé **115** sont dissous dans 10 mL de DMF. Le mélange est porté à 110°C, sous agitation magnétique. 35 mg (0.538 mmol, 2 éq) d'azidure de sodium sont ajoutés à la solution. L'avancement de la réaction est suivi par c.c.m. (H/A, 1:1). La réaction est achevée après 2 heures. Le brut réactionnel est concentré par évaporation puis repris à l'éther (3 x 10 mL), lavé avec une solution saturée de NH₄Cl (10 mL), puis avec de l'eau (10 mL). Les phases sont séparées par décantation et la phase organique est séchée par du MgSO₄, filtrée sous vide puis concentrée. Le brut est purifié par simple filtration sur célite et on obtient 98 mg du composé **118** sous forme d'une gomme translucide soit 78%.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ ppm : 7.65-7.13 (m, 15H, H-Tr), 5.96 (d, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, 1H, H-2), 5.77 (td, $J_{3,4} = 2.3$ Hz, 1H, H-3), 4.99 (sl, 1H, H-1), 4.14 (d, $J_{4,5} = 8.8$ Hz, 1H, H-4), 3.97-3.75 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.65-3.33 (m, 5H, H-5, H-7, H-7', H-9, H-9'), 2.42 (s, 1H, OH), 1.92 (q, $J_{8,9} = 6.4$ Hz, 2H, H-8, H-8').

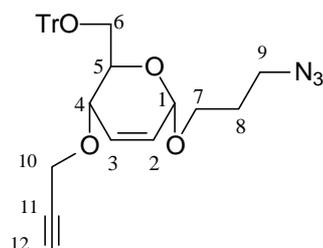
RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm : 143.7 (C-1 Tr), 133.1 (C-2 Tr), 128.8 (C-2), 128.1 (C-3 Tr), 127.4 (C-3), 126.0 (C-4 Tr), 94.4 (C-1), 87.5 (CPh₃), 70.2 (C-5), 66.4 (C-4), 65.3 (C-7), 65.2 (C-6), 48.6 (C-9), 29.3 (C-8).

IR (cm⁻¹) : 3441(v OH), 3065(v CH_{Ar}), 3033(v CH_{Ar}), 2922 et 2880 (v CH aliphatiques), 2097 (v N₃).

ESI-HRMS [M+Na]⁺ $m/z = 494.2050$, valeur trouvée pour C₂₈H₂₉N₃NaO₄, valeur calculée 494.2056

ESI-HRMS [M+K]⁺ $m/z = 510.1790$, valeur trouvée pour C₂₈H₂₉KN₃O₄, valeur calculée 510.1795

1-(3-Azido-propyl) 4-O-propargyl-6-O-trityl-2,3-didésoxy-α-D-érythro-hex-2-énopyranoside (119)



Formule brute : C₃₁H₃₁N₃O₄

Masse molaire : 509.60 g.mol⁻¹

Aspect : gomme translucide

Rf : 0.78 (H/A, 2 :1)

[α]_D: +34.5 (c = 1.9, CHCl₃)

2.925 g (6.202 mmol) du composé **118** sont mis en solution dans 30 mL de toluène. Le réacteur est baigné dans un bain de glace, on ajoute 30 mL de NaOH aqueux à 50 % mélangés à 3.223 g (2 éq, 9.493 mmol) de Bu₄NHSO₄, puis à l'aide d'une seringue goutte à goutte 1.38 mL (12.405, 2 éq) de bromure de propargyle à 80% stabilisé dans du toluène et préalablement lavé par une solution saturée de NaHCO₃. La réaction suivie par ccm (H/A, 2:1) est achevée après 4 heures d'agitation vigoureuse sous une température proche de 0°C. Le traitement consiste à diluer avec de l'eau glacée (40 mL), à isoler ensuite la phase organique par décantation, à extraire la phase aqueuse au DCM (3 × 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NH₄Cl jusqu'à pH = 7 puis une dernière fois à l'eau, séchées sur MgSO₄ puis finalement concentrées sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice désactivée par la diisopropylamine (éluant H/A, 6:1) a permis d'obtenir 2.401 g (73 %) du composé **119** sous forme d'une gomme translucide.

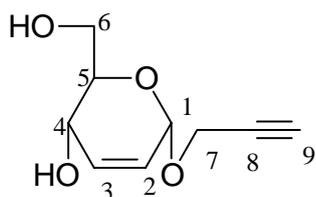
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ ppm : 7.59-7.16 (m, 15H, H-Tr), 6.11 (d, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, 1H, H-2), 5.86-5.77 (m, 1H, H-3), 5.09 (sl, 1H, H-1), 4.24 (d, $J_{4,5} = 9.4$ Hz, 1H, H-4), 4.07-3.85 (m, 4H, H-7, H-7', H-10, H-10'), 3.64 (td, $J_{5,6} = 6.1$ Hz, 1H, H-5), 3.55-3.34 (m, 3H, H-6', H-9, H-9'), 3.25 (dd, $J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 1H, H-6), 2.30 (t, $J_{10,12} = 2.3$ Hz, 1H, H-12), 2.00-1.82 (m, 2H, H-8, H-8').

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃), δ ppm : 144.2 (C-1 Tr), 131.0 (C-2 Tr), 128.9 (C-2), 128.0 (C-3 Tr), 127.9 (C-3), 127.4 (C-4 Tr), 94.6 (C-1), 86.6 (CPh₃), 79.9 (C-11), 74.6 (C-12), 70.6 (C-5), 69.6 (C-4), 65.1 (C-6), 63.2 (C-7), 56.8 (C-10), 48.7 (C-9), 29.3 (C-8).

IR (cm⁻¹) : 3299 (ν C≡H), 3057 (ν CH_{Ar}), 2927 (ν CH), 2879 (ν CH), 2097 (ν N₃)

ESI-HRMS [M+Na]⁺ m/z = 532.2207, valeur trouvée pour C₃₁H₃₁N₃NaO₄, valeur trouvée 532.2212

1-(Prop-3-yne) 2,3-didésoxy-α-D-érythro-hex-2-énopyranoside (120)



Formule brute : C₉H₁₂O₄

Masse molaire : 184.07 g.mol⁻¹

Aspect : gomme translucide

R_f : 0.23 (H/A, 1:1)

[α]_D: +64.1 (c = 1.3, MeOH)

[α]_D: +133.0 (c = 0.39, CHCl₃) litt.^[303]

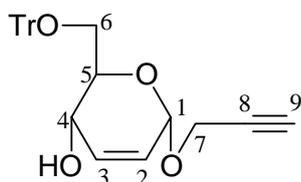
A une solution de 9.779g du composé **55** (36.453 mmol) dans 100 mL de MeOH absolu sous atmosphère contrôlée d'argon, est ajoutée en une fois 30 mg de sodium métallique. La réaction suivie par ccm (DCM/MeOH, 7:1) est finie après 2 heures d'agitation à température ambiante. Le traitement consiste à neutraliser par 3 g de la résine acide Dowex 50 (H⁺), à filtrer et à concentrer sous vide jusqu'à prise en masse. Un séchage à la pompe à palette livre 6.314 g du composé **120** sous la forme d'une gomme translucide (6.314 g) soit un rendement de 94 %.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD), δ ppm : 6.01 (dd, $J_{2,3} = 10.3\text{Hz}$, $J_{3,4} = 8.2\text{ Hz}$, 1 H, H-3), 5.77 (dt, $J_{1,2} = J_{2,4} = 2.5\text{ Hz}$, 1 H, H-2), 5.20 (sl, 1 H, H-1), 4.31 (d, $J_{7,9} = 2.4\text{ Hz}$, 2 H, H-7), 4.25 (ddd, $J_{4,5} = 9.3\text{ Hz}$, 1 H, H-4), 3.88 (d, $J_{5,6} = 4.2\text{ Hz}$, 2 H, H-6), 3.72 (dt, 1 H, H-5), 2.46 (t, 1 H, H-9), 2.21-2.13 (m, 2 H, 2 OH).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CD₃OD), δ ppm : 133.8(C-3), 125.8 (C-2), 92.8 (C-1), 79.4 (C-9), 74.7 (C-8), 71.7 (C-5), 64.3 (C-4), 62.7 (C-6), 55.1 (C-7).

IR (cm⁻¹) 3375 (ν OH), 3294 (ν C≡H), 2927 (ν CH), 2889.84 (νCH).

1-(Prop-3-yne) 6-O-trityl-2,3-didésoxy-α-D-érythro-hex-2-énopyranoside (121)



Formule brute : C₂₈H₂₆O₄

Masse molaire : 426.50 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

R_f : 0.74 (H/A, 1 :1)

[α]_D: +22.7 (c = 1.6, CHCl₃)

P_f : 70°C

6.314 g (34.279 mmol) du diol **120** sont dissous dans 100 mL de Pyr. Sous atmosphère contrôlée. On ajoute 14.334 g (1.5 éq, 51.419 mmol) de TrCl à 98% en une fois puis une quantité catalytique de DMAP. Le mélange réactionnel est mis sous agitation à t.a. pendant 18 heures. Après évaporation de la Pyr., le brut est repris avec du DCM (150 mL) puis lavé rapidement avec une solution de NaHCO₃ sat (50 mL), puis à l'eau (70 mL). Après séparation des phases par décantation, la phase organique est séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice désactivée par la diisopropylamine (éluant H/A, 3:1) permet d'isoler 12.994 g de produit tritylé **121** avec un rendement de 89 %.

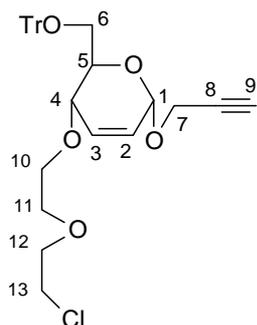
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm : 7.54-7.24 (massif, 15H, H-Ar), 5.98 (d, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, 1H, H-2), 5.78 (dt, $J_{3,4} = 2.4$ Hz, 1H, H-3), 5.19 (s, 1H, H-1), 4.33 (d, $J_{1,7} = 2.3$ Hz, 2H, H-7, H-7'), 4.16 (d, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-4), 3.88-3.80 (m, 1H, H-5), 3.50 (dd, $J_{6,6'} = 9.7$ Hz, $J_{5,4} = 5.4$ Hz, 1H, H-6), 3.39 (dd, 1H, H-6'), 2.42 (t, $J_{7,9} = 2.4$ Hz, 1H, H-9), 2.37 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm : 143.7 (C-1 Tr), 133.7 (C-3), 128.7 (C-3 Tr), 128.1 (C-2 Tr), 127.4 (C-2), 125.6 (C-4 Tr), 92.6 (C-1), 87.4 (CPh₃), 79.5 (C-9), 74.7 (C-8), 70.3 (C-4), 66.3 (C-5), 65.0 (C-6), 54.9 (C-7).

IR (cm⁻¹) : 3418 (ν OH), 3062 (ν C≡H).

ESI-HRMS [M+Na] *m/z* = 449.1729 valeur calculée pour C₂₈H₂₆O₄Na ; trouvée 449.1710

1-(Prop-3-yne) 4-O-[(2-chloroéthoxy)-éthyl]-6-O-trityl-2,3-didésoxy-α-D-érythro-hex-2-énopyranoside (122)



Formule brute : C₃₂H₃₃ClO₅

Masse molaire : 533.05 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc.

R_f : 0.48 (H/A, 2 : 1)

[α]_D : +66.04 (c = 1.8, CHCl₃)

P_f : : 82-84°C

Dans un réacteur baigné dans de l'eau glacée, 8.941 g (19.667 mmol) du produit **121** sont mis en solution dans 200 mL de D.D.E. On ajoute en une fois 13.767 g de NBu₄HSO₄ à 97% (39.334 mmol, 2 éq) et 60 mL de NaOH aqueux à 50%. La réaction suivie par ccm (H/A, 2:1) est finie après 18 heures d'agitation vigoureuse sous une température de 0°C. Le traitement consiste à diluer avec de l'eau glacée (40 mL), à isoler ensuite la phase organique par décantation, à extraire la phase aqueuse au DCM (3 × 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NH₄Cl jusqu'à pH=7 puis une dernière fois à l'eau, séchées sur MgSO₄ puis finalement concentrées sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice désactivée par de la diisopropylamine (éluant H/A, 3:1) a permis d'obtenir 8.941g du composé **122** (soit 85%) sous la forme d'un solide blanc.

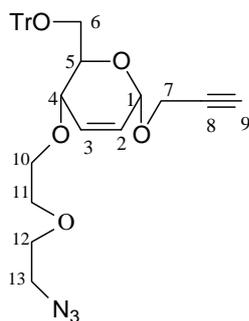
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm : 7.62-7.18 (massif, 15H, H-Tr), 6.11 (d, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, 1H, H-2), 5.86-5.79 (m, 1H, H-3), 5.30 (s, 1H, H-1), 4.42 (d, $J_{1,7} = 2.4$ Hz, 2H, H-7, H-7'), 4.08 (dd, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{1,4} = 1.3$ Hz, 1H, H-4), 3.98-3.91 (m, 1H, H-13), 3.81 (t, $J_{12,13'} = 5.8$ Hz, 1H, H-13'), 3.70-3.56 (m, 3H, H-6', H-12, H-12'), 3.53-3.39 (m, 5H, H-5, H-10, H-10', H-11, H-11'), 3.23 (dd, $J_{6,6'} = 10.2$ Hz, $J_{5,6} = 5.5$ Hz, 1H, H-6), 2.46 (t, $J_{7,9} = 2.4$ Hz, 1H, H-9).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃), δ ppm : 144.2 (C-1 Tr), 132.0 (C-3), 128.9 (C-3 Tr), 127.9 (C-2 Tr), 127.1 (C-2), 126.3(C-4), 92.7 (C-1), 86.5 (CPh₃), 79.6 (C-9), 74.6 (C-8), 71.8 (C-4), 71.4 (C-12), 70.8 (C-11), 69.8 (C-5), 68.6 (C-10), 63.1 (C-6), 54.7 (C-7), 42.8 (C-13).

IR (cm⁻¹) : 3288 (ν CH), 3089 (ν CH), 3057. (ν CH), 3035 (νCH), 2916 (ν CH), 2873 ((ν CH).

ESI-HRMS [M+Na] *m/z* = 555.1914, valeur calculée pour C₃₂H₃₃O₅Na³⁵Cl; valeur trouvée 555.1910

1-(Prop-3-yne) 4-O-[(2-azidoéthoxy)-éthyl]-6-O-trityl-2,3-didésoxy-α-D-érythro-hex-2-énopyranoside (123)



Formule brute : C₃₂H₃₃N₃O₅

Masse molaire : 539.62 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc amorphe

R_f : 0.53 (H/A, 2 :1)

[α]_D = +47.64 (c = 1.08, CHCl₃)

P_f : 96-97°C

5.87 g (11.012 mmol) du substrat **122** sont dissous dans 30 mL de DMF sous atmosphère contrôlée à l'argon. Le mélange est chauffé à 110°C, sous agitation magnétique. 1.446 g (22.024 mmol, 2 éq) d'azidure de sodium sont ajoutés à la solution. L'avancement de la réaction est suivi par c.c.m. (H/A, 1:1). La réaction est achevée après 50 minutes. Le brut réactionnel est concentré par évaporation puis repris à l'éther (100mL), lavée avec une solution saturée de NH₄Cl (30 mL), puis avec de l'eau (50 mL). Les phases sont séparées par décantation et la phase organique est séchée par du MgSO₄, filtrée sous vide puis concentrée. Une purification sur colonne ouverte de silice éluant (H/A, 3 :1) donne 4.751 g soit 80% du composé **123** sous la forme d'un solide blanc.

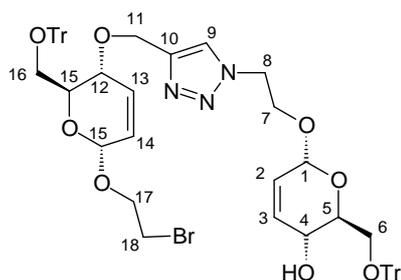
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm : 7.68-7.06 (m, 15H, H-Tr), 6.11 (d, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, 1H, H-2), 5.87-5.78 (m, 1H, H-3), 5.30 (s, 1H, H-1), 4.41 (d, $J_{7,9} = 2.4$ Hz, 2H, H-7, H-7'), 4.08 (d, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 3.99-3.87 (m, 1H, H-13), 3.75-3.55 (m, 2H, H-6', H-13'), 3.53-3.47 (m, 6H, H-12, H-12', H-10, H-10', H-11, H-11'), 3.43 (dd, $J_{5,6} = 7.4$ Hz, $J_{5,6'} = 3.3$ Hz, 2H, H-5, H-6), 3.30-3.17 (m, 1H, H-6'), 2.46 (t, 1H, H-9).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm : 144.2 (C-1 Tr), 132(C-3), 128.9 (C-3 Tr), 127.9 (C-2 Tr), 127.1 (C-2), 126.2 (C-4), 92.7 (C-1), 86.5 (CPh₃), 79.6 (C-9), 74.6 (C-8), 71.8 (C-4), 70.7 (C-12), 70.1 (C-11), 69.8 (C-5), 68.6 (C-10), 63.1 (C-6), 54.6 (C-7), 50.7 (C-13).

IR (cm⁻¹) : 3288 (ν C≡H), 3062 (ν CH_{Ar}), 2922 (ν CH), 2108 (ν N₃).

ESI-HRMS [M+Na] $m/z = 562.2318$ valeur calculée pour C₃₂H₃₃N₃O₅Na ; valeur trouvée 562.2290

Composé (124)



Formule brute : C₅₇H₅₆BrN₃O₈

Masse molaire : 990.99 g.mol⁻¹

Aspect : mousse blanche

R_f : 0.31 (H/A, 2:1)

[α]_D = +18.6 (c = 1.19, CHCl₃)

P_f : 80°C

A une solution 6.10⁻³ M constituée de 1.749g de **103** (3.278 mmol, 1 éq.) et 1.5g de **102** (3.278 mmol, 1 éq.) dans du toluène sous atmosphère d'argon et à température ambiante, sont ajoutés successivement 20 éq. de DBU, puis 1.2 éq. de CuI soit 0.936g. Le mélange vire de l'incolore au bleu-gris. L'avancement de la réaction est suivi par ccm (H/A, 1:2) et la disparition complète du substrat de 103 indique la fin de la réaction. On filtre le mélange réactionnel sur célite pour isoler les insolubles. Le filtrat obtenu est concentré sous vide puis repris au DCM puis lavé à l'eau (3 fois). On rassemble les phases organiques qui sont lavées par NH₄Cl jusqu'à neutralisation. Après séparation des phases, la phase organique est filtrée sous vide, séchée par du MgSO₄ puis concentrée sous vide. Une purification sur colonne ouverte de silice (H/A, 5:1) livre 1.104g d'une mousse blanche soit 34%

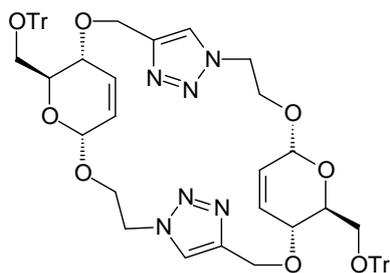
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm : 7.71-7.11 (m, 31H, 1 H-triazole, 30 H-Tr), 6.15 (d, $J_{2,3} = 10.3$ Hz, 2H, H-2, H-13), 5.95-5.82 (m, 2H, H-3, H-14), 5.16 (s, 2H, 2 H-1), 4.94 (s, 2H, H-11, H-11'), 4.60 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-4), 4.52 (t, $J = 5.95, 5.95$ Hz, 2H, H-8, H-8', H-7, H-7', H-18, H-18'), 4.43 (d, $J = 11.62$ Hz, 2H, H-17, H-17'), 4.26-4.05 (m, 1H, H-12), 4.00-3.85 (m, 2H, H-6, H-16), 3.75 (t, $J = 5.76, 5.76$ Hz, 2H, H-18, H-18'), 3.59 (d, $J = 9.67$ Hz, 2H, H-6', H-16'), 3.47 (dd, $J = 9.8, 5.33$ Hz, 1H, H-5), 3.40 (dd, $J = 9.88, 4.76$ Hz, 1H, H-15).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm: 144.1 (C-4 Tr), 143.6 (C-10), 133.5 (C-3), 130.8 (C-13), 129.0 (C-3 Tr), 128.7 (C-3 Tr'), 128.1 (C-2 Tr), 127.9 (C-2 Tr'), 127.3 (C-9), 127.1 (C-4 Tr), 126.5 (C-14), 125.4 (C-2), 94.8 (C-12), 94.5 (C-1), 87.4 (CPh₃), 86.5 (CPh₃), 70.9 (C-4), 70.4 (C-5), 69.6 (C-15), 68.5 (C-12), 66.1 (C-11), 65.8 (C-17), 64.8 (C-7), 63.7 (C-6), 62.1 (C-16), 50.3 (C-8), 43.1 (C-18).

IR (cm⁻¹) : 3423 (ν OH), 3056 (ν CH_{Ar}), 3024 (ν CH_{Ar}), 2921 (ν CH), 2878 (ν CH).

Procédure Générale de la Cyclodimérisation des alcyne-azides par réaction de Huisgen catalysée par Cu(I).

A une solution 6.10^{-3} M de l'alcyne-azide dans du toluène sous atmosphère d'argon et à température ambiante, sont ajoutés successivement 20 éq. de DBU, puis 1.2 éq. de CuI. Le mélange vire de l'incolore au bleu-gris. L'avancement de la réaction est suivi par ccm (H/A, 1:2) et la disparition complète du substrat de départ indique la fin de la réaction. On filtre le mélange réactionnel sur célite pour isoler les insolubles. Le filtrat obtenu est concentré sous vide puis repris au DCM puis lavé à l'eau (3 fois). On rassemble les phases organiques qui sont lavées par NH₄Cl jusqu' à neutralisation. Après séparation des phases, la phase organique est filtrée sous vide, séchée par du MgSO₄ puis concentrée sous vide. Une purification par flash chromatographie en utilisant comme éluant (A/H, dans un gradient de 50 :50 à 25 : 75) livre le macrocycle.

Composé (129)Formule brute : C₆₀H₅₈N₆O₈Masse molaire : 991.14 g.mol⁻¹

Aspect : mousse blanche

R_f : 0.81 (DCM/MeOH, 9:1)[α]_D: +1.26 (c = 1.3, CHCl₃)P_f: 108-110°C

Ce macrocycle est obtenu par la procédure générale de la Cyclodimérisation des alcyne-azides par réaction de Huisgen catalysée par Cu(I) après 2 jours de réaction en utilisant 2.544g (5.133 mmol) de l'alkyne-azide **112** avec 1.173g (6.160 mmol, 1.3 éq.) de CuI et 15.67 mL (102.669 mmol, 20 éq.) de DBU. Nous avons obtenu après purification 1.817g d'une mousse blanche soit 71%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm : 7.59-6.93 (m, 32H, 2 H-triazole, 30 H-Tr), 6.01 (d, *J*_{2,3} = 10.2 Hz, 2H, 2 H-2), 5.73-5.62 (m, 2H, 2 H-3), 5.04 (s, 2H, 2 H-1), 4.73-4.47 (m, 6H, 2 H-4, 2 H-9, 2 H-9'), 4.41 (d, *J*_{7,7'} = 11.9 Hz, 2H, 2 H-7), 4.26 (d, *J*_{5,6} = 9.0 Hz, 2H, 2 H-5), 4.13 (dt, *J*_{7,8} = 7.0 Hz, *J*_{8,8'} = 3.0 Hz, 2H, 2 H-8), 3.98-3.82 (m, 2H, 2 H-8'), 3.60-3.45 (m, 2H, 2 H-7'), 3.25 (d, *J*_{6,6'} = 10.3 Hz, 2H, 2 H-6), 3.00 (dd, *J*_{5,6'} = 4.0 Hz, 2H, 2 H-6').

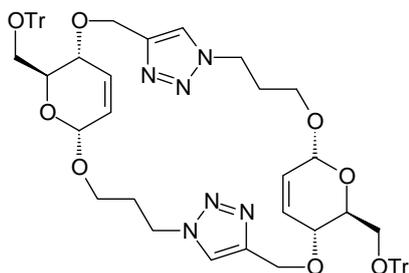
RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm : 146.0 (C-1 Tr), 143.9 (C-4 triazole), 131.2 (C-3), 128.7 (C-5 Triazole), 127.9 (C-3 Tr), 127.1 (C-2 Tr), 125.9 (C-2), 95.9 C-1), 86.5 (C (Ph)₃), 71.4 (C-5), 70.3 (C-4), 67.4 (C-9), 64.4 (C-7), 62.2 (C-6), 50.9 (C-8).

IR (cm⁻¹) : 3057 (ν CH_{Ar}), 3927 (ν CH), 2873 (ν CH), 1640 (ν C=C).

ESI-HRMS [M+H]⁺ *m/z* = 991.4389 valeur trouvée pour C₆₀H₅₉N₆O₈; valeur calculée 991.4394

ESI-HRMS [M+Na]⁺ *m/z* = 1013.4208 valeur trouvée pour C₆₀H₅₈N₆NaO₈; valeur calculée 1013.4214

ESI-HRMS [M+K]⁺ *m/z* = 1029.3948 valeur trouvée pour C₆₀H₅₈N₆KO₈; valeur calculée 1029.3953

Composé (130)Formule brute : $C_{62}H_{62}N_6O_8$ Masse molaire : $1019.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : mousse

R_f : 0.78 (DCM/MeOH, 9:1)[α]_D: +23.6 (c = 0.8, CHCl₃)P_f: 88-90°C

Ce macrocycle est obtenu par la procédure générale de la Cyclodimérisation des alcyne-azides par réaction de Huisgen catalysée par Cu(I) en utilisant 2.051g (4.024 mmol) de l'alcyne-azide **119**

avec 0.919g (4.829 mmol, 1.2 éq.) de CuI et 12.28 mL (80.494 mmol, 20 éq.) de DBU. Nous avons obtenu après purification 1.228 g d'une mousse blanche soit 60%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm : 7.71-7.29 (m, 32H, 30 H-Tr, 2H-Triazole), 6.14 (d, $J_{2,3} = 10.4 \text{ Hz}$, 2H, H-2), 5.95-5.86 (m, 2H, H-3), 5.20 (s, 2H, H-1), 4.76 (d, $J_{4,5} = 12.4 \text{ Hz}$, 2H, 2H-4), 4.63-4.46 (m, 6H, 2H-10', 2 H-10, 2H-5), 4.30 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H, 2H-6'), 4.18-3.99 (m, 4H, 2H-9, 2H-9'), 3.78-3.62 (m, 2H, 2H-7'), 3.57 (d, $J_{7,8} = 9.7 \text{ Hz}$, 2H, 2H-7), 3.38 (dd, $J_{6,6'} = 10.1$, $J_{5,6} = 5.2 \text{ Hz}$, 2H, 2H-6), 2.46-2.21 (m, 4H, 2H-8, 2H-8').

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm : 145.2 (C-1 Tr), 144.0 (C-4 Triazole), 131.1 (C-3), 128.8 (C-3 Tr), 127.9 (C-2 Tr), 127.2 (C-2), 126.5 (C-5 Triazole), 122.7 (C-4 Tr), 94.7 (C-1), 86.6 (CPh₃), 71.4 (C-5), 70.0 (C-4), 64.9 (C-10), 63.7 (C-7), 63.2 (C-6), 47.7 (C-9), 30.7 (C-8).

IR (cm⁻¹) : 3051 (ν CH), 2927 (ν CH), 2867 (ν CH).

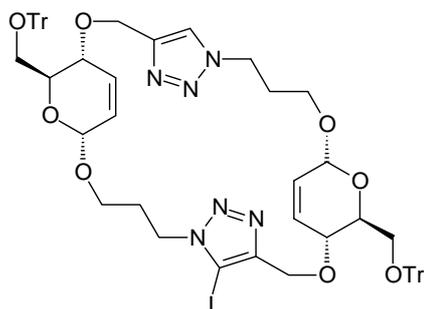
ESI-HRMS [M+Na]⁺ $m/z = 1041.4521$, valeur trouvée pour $C_{62}H_{62}N_6NaO_8$, valeur calculée 1041.4526

ESI-HRMS [M+K]⁺ $m/z = 1057.4261$, valeur trouvée pour $C_{34}H_{39}N_3KO_6$, valeur calculée 1057.4266

Maldi HRMS [M+H+Na]⁺ $m/z = 1041.45214$, valeur trouvée pour $[C_{62}H_{62}N_6O_8Na+1]$; valeur calculée 1041.45213

Maldi HRMS [M+H]⁺ $m/z = 1019.47019$, valeur trouvée pour $[C_{62}H_{63}N_6O_8+1]$; valeur calculée 1019.47019

Composé (131)



Formule brute : C₆₂H₆₁IN₆O₈

Masse molaire : 1145.11 g.mol⁻¹

Aspect : mousse

Rf : 0.66 (DCM/MeOH, 9:1)

[α]_D: +37.74 (c = 1.16, CHCl₃)

P_f : 108-110°C

C'est le second produit formé lors de la cyclodimérisation du composé **119**. Nous avons obtenu 0.54g de **131** soit un rendement de 23%.

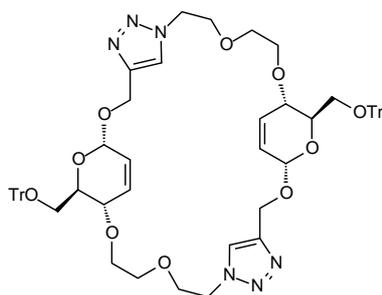
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7.71-7.29 (m, 32H, 30 H-Tr, 2H-triazole), 6.14 (d, *J*_{2,3} = 10.4 Hz, 2H, H-2), 5.95-5.86 (m, 2H, H-3), 5.20 (s, 2H, H-1), 4.76 (d, *J*_{4,5} = 12.4 Hz, 2H, 2H-4), 4.63-4.46 (m, 6H, 2H-10', 2 H-10, 2H-5), 4.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, 2H-6'), 4.18-3.99 (m, 4H, 2H-9, 2H-9'), 3.78-3.62 (m, 2H, 2H-7'), 3.57 (d, *J*_{7,8} = 9.7 Hz, 2H, 2H-7), 3.38 (dd, *J*_{6,6'} = 10.1, *J*_{5,6} = 5.2 Hz, 2H, 2H-6), 2.46-2.21 (m, 4H, 2H-8, 2H-8').

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm: 145.6 (C-1 Tr), 144.0 (C-4 triazole), 131.6 (C-5' triazole), 131.1 (C-3), 129.1 (C-4' triazole), 128.8 (C-5' triazole), 127.9 (C-3 Tr), 127.4 (C-4 Tr), 127.1 (C-2 Tr), 126.4 (C-2), 123.3 (C-5 Triazole), 94.5 (C-1), 86.5 (CPh₃), 71.7 (C-5), 70.4 (C-4), 65.3 (C-10'), 64.4 (C-10), 63.0 (C-7), 62.8 (C-7'), 49.7 (C-9), 48.1 (C-9'), 30.7 (C-8'), 29.9 (C-8)

IR (cm⁻¹) : 3057 (v CH), 2933 (vCH), 2873 (v CH).

ESI-HRMS [M+Na]⁺ *m/z* = 1167.3488, valeur trouvée pour C₆₂H₆₁N₆INaO₈, valeur calculée 1167.3493

ESI-HRMS [M+K]⁺ *m/z* = 1183.3227, valeur trouvée pour C₆₂H₆₁N₆IKO₈, valeur calculée 1183.3232

Composé (132)Formule brute : C₆₄H₆₆N₆O₁₀Masse molaire : 1079.24 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc moussieux

R_f : 0.66 (DCM/MeOH, 9.5 :0.5)[α]_D: +43.19 (c = 0.8, CHCl₃)P_f : 108°C

Ce macrocycle est obtenu par la procédure générale de la Cyclodimérisation des alcyne-azides par réaction de Huisgen catalysée par Cu(I) en utilisant 2.019 g (3.741 mmol) de l'alcyne-azide **123** avec 0.854 g (4.484 mmol, 1.2 éq.) de CuI et 11.49 mL (78.399 mmol, 20 éq.) de DBU. Nous avons obtenu après purification 1.221 g d'une mousse blanche soit 60%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm : 7.73 (s, 2H, 2 H-triazole), 7.57-7.11 (m, 30H, 30 H-Tr), 5.90 (d, *J*_{2,3} = 10.50 Hz, 2H, 2 H-2), 5.83-5.73 (m, 2H, 2 H-3), 5.21 (s, 2H, 2 H-1), 4.85 (m, *J*_{7,7'} = 12.7 Hz, 6H, 2 H-4, 2 H-7, 2 H-7'), 4.57-4.24 (m, 6H, 2 H-12', 2 H-12, 2 H-11'), 4.10 (dd, *J*_{11,11'} = 12.35 Hz, *J*_{11,12} = 5.4 Hz, 4H, 2 H-11, 2 H-13'), 3.97-3.80 (m, 2H, 2 H-6'), 3.77-3.65 (m, 2H, 2 H-13), 3.46-3.28 (m, 6H, 2 H-5, 2 H-10, 2 H-10'), 3.21 (dd, *J*_{6,6'} = 10.1 Hz, *J*_{5,6} = 4.4 Hz, 2H, 2 H-6).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃), δ ppm : 145.4 (C-1 Tr), 144.1 (C-4 triazole), 131.8 (C-3), 128.9 (C-3 Tr), 127.9 (C-5 triazole), 127.2 (C-2 Tr), 127.1 (C-2), 127.0 (C-4 Tr), 93.8 (C-1), 86.4 (CPh₃), 71.7 (C-4), 70.6 (C-5), 69.7 (C-9), 69.3 (C-8), 68.6 (C-10), 62.9 (C-7), 61.47 (C-6), 50.23 (C-11).

IR (cm⁻¹) 3078 (ν CH), 3078 (ν CH), 3057 (ν CH), 3024 (ν CH), 2927 (νCH), 2873(ν CH).

Maldi HRMS [M+H]⁺ *m/z* = 1079.49132, valeur trouvée pour [C₆₄H₆₇N₆O₁₀+1], valeur calculée 1079.49187

Maldi HRMS [M+Na+H]⁺ *m/z* = 1101.47327, valeur trouvée pour [C₆₄H₆₆N₆O₁₀Na+1], valeur calculée 1101.47326

Maldi HRMS [M+H+K]⁺ *m/z* = 1117.44720, valeur trouvée pour [C₆₄H₆₆N₆O₁₀K+1], valeur calculée 1117.44720

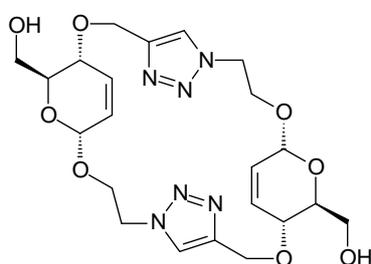
ESI-HRMS [M+Na]⁺ *m/z* = 1101.4733, valeur trouvée pour C₆₄H₆₆N₆NaO₁₀, valeur calculée 1101.4738

ESI-HRMS $[M+K]^+$ $m/z = 1117.4472$ valeur trouvée pour $C_{64}H_{66}N_6KO_{10}$, valeur calculée 1117.4477

Deprotection des ethers de trityles

L'ether de trityle est dissous dans un mélange (DCM/MeOH, 1:1). On ajoute à la solution obtenue une quantité catalytique de CSA (acide camphorsulfonique). On ajoute rigoureusement et l'on suit l'avancement de la réaction par ccm (DCM/MeOH, 9:1) jusqu'à disparition complète du produit de départ. La solution est neutralisée par addition de 0.07 mmol de Et_3N puis concentrée sous vide. Le brut est repris au DCM puis lavé à l'eau. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau, séchées par du $MgSO_4$, filtrée sous vide et évaporées. Le brut est purifié par flash chromatographie en utilisant comme éluant un mélange (DCM/MeOH, dans un gradient 95:5 à 80:20).

Composé (133).



Formule brute : $C_{22}H_{30}N_6O_8$

Masse molaire : $506.51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme

Rf : 0.22 (DCM/MeOH, 9.5 :0.5)

$[\alpha]_D$: +51.05 (c = 1.12, MeOH)

En utilisant la procédure générale de déprotection des trityles, nous avons obtenu 0.575 g de composé **133** en partant de 1.185 g (1.195 mmol) de composé **129** soit un rendement de 95%.

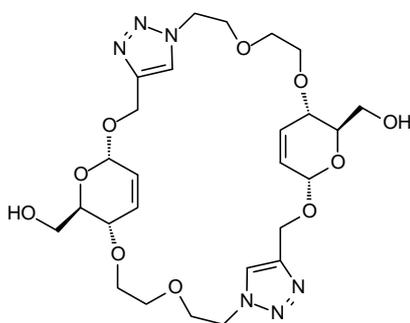
RMN 1H (400 MHz, CD_3OD), δ ppm : 7.99 (s, 2H, 2H triazole), 6.01 (d, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, 2H, 2 H-2), 5.78-5.74 (m, 2H, 2 H-3), 5.03 (s, 2H, 2 H-1), 4.76-4.47 (m, 8H, 2 H-4, 2 H-9, 2 H-9', 2 OH), 4.41 (d, $J_{7,7'} = 11.9$ Hz, 2H, 2 H-7), 4.26 (d, $J_{5,6} = 9.0$ Hz, 2H, 2 H-5), 4.13 (dt, $J_{7,8} = 7.0$ Hz, $J_{8,8'} = 3.0$ Hz, 2H, 2 H-8), 3.98-3.82 (m, 2H, 2 H-8'), 3.60-3.45 (m, 2H, 2 H-7'), 3.25 (d, $J_{6,6'} = 10.3$ Hz, 2H, 2 H-6), 3.00 (dd, $J_{5,6'} = 4.0$ Hz, 2H, 2 H-6').

RMN ^{13}C (100.6 MHz, CD_3OD), δ ppm : 144.2 (C-4 triazole), 131.2 (C-3), 128.7 (C-2), 125.9 (C-2 triazole), 95.9 (C-1), 71.4 (C-5), 70.3 (C-4), 67.4 (C-7), 64.4 (C-9), 62.2 (C-6), 50.9 (C-8).

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z = 507.2198, valeur trouvée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_8$, valeur calculée 507.2203

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z = 529.2017, valeur trouvée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{NaO}_8$, valeur calculée 529.2023

Composé (135).



Formule brute : $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_{10}$

Masse molaire : $594.61 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme translucide

Rf : 0.12 (DCM/MeOH, 9.5 :0.5)

$[\alpha]_{\text{D}}$: +18.98 (c = 1.2, MeOH)

En utilisant la procédure générale de déprotection des trityles, nous avons obtenu 0.310 g de composé **135** en partant de 0.66g (0.612 mmol) de composé **129** soit un rendement de 85%.

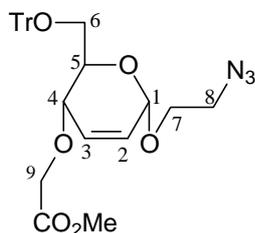
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD), δ ppm : 7.73 (s, 2H, 2 H-triazole), 6.05 (d, $J_{2,3} = 10.5 \text{ Hz}$, 2H, 2 H-2), 5.77-5.74 (m, 2H, 2 H-3), 4.90 (s, 2H, 2 H-1), 4.85 (m, 8H, $J_{7,7'} = 12.7 \text{ Hz}$, 2 H-4, 2 H-7, 2 H-7', 2 OH), 4.57-4.24 (m, 6H, 2 H-12', 2 H-12, 2 H-11'), 4.10 (dd, $J_{11,11'} = 12.35 \text{ Hz}$, $J_{11,12} = 5.4 \text{ Hz}$, 4H, 2 H-11, 2 H-9'), 3.97-3.80 (m, 2H, 2 H-6'), 3.77-3.65 (m, 2H, 2 H-9), 3.46-3.28 (m, 6H, 2 H-5, 2 H-10, 2 H-10'), 3.21 (dd, $J_{6,6'} = 10.1 \text{ Hz}$, $J_{5,6} = 4.4 \text{ Hz}$, 2H, 2 H-6).

RMN ^{13}C (100.6 MHz, CD_3OD), δ ppm : 144.1 (C-4 triazole), 131.8 (C-3), 127.9 (C-2), 127.1 (C-5 triazole), 93.8 (C-1), 71.7 (C-4), 70.6 (C-5), 69.7 (C-9), 69.3 (C-8), 68.6 (C-10), 62.9 (C-7), 61.47 (C-6), 50.23 (C-11).

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z = 595.2722, valeur trouvée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_{10}$, valeur trouvée 595.2728

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{K}]^+$ m/z = 617.2542, valeur trouvée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{NaO}_{10}$, valeur trouvée 617.2547

1-(2-Azidoéthyl) 4-O-(métoxycarbonylméthyl)-6-O-trityl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (140).



Formule brute : $C_{30}H_{31}N_3O_6$

Masse molaire : $529.58 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : solide blanc

R_f : 0.63 (H/A, 2:1)

$[\alpha]_D$: +15.08 (c = 1.9, $CHCl_3$)

P_f : 94-96°C

C'est le produit qui s'est formé majoritairement lorsque l'on a arrêté la réaction d'*O*-alkylation par ajout de MeOH dans le milieu réactionnel au lieu de NH_4Cl (92%).

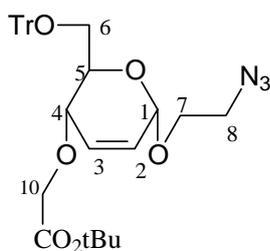
RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 7.60-7.22 (m, 15H, H-Tr), 6.20 (d, $J_{2,3} = 10.2 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.88 (dt, $J_{3,4} = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 5.17 (s, 1H, H-1), 4.22 (dd, $J_{4,5} = 9.4 \text{ Hz}$, $J_{1,4} = 1.4 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.14-3.96 (m, 4H, H-5, H-9, H-9', H-7), 3.84-3.65 (m, 4H, H-7', CH_3), 3.63-3.44 (m, 3H, H-8, H-8' H-6'), 3.25 (dd, $J_{6,6'} = 10.4 \text{ Hz}$, $J_{5,6} = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, H-6).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 170.8 (C=O) 144.0 (C-1 Tr), 131.7 (C-2 Tr), 128.9 (C-1), 127.9 (C-2), 127.1 (C-3), 126.8 (C-4 Tr), 94.9 (C-1), 86.6 (CPh_3), 72.3 (C-4), 69.6 (C-5), 67.2 (C-6), 66.9 (C-7), 63.0 (C-9), 51.9 (CH_3), 50.9 (C-8).

IR (cm^{-1}) : 2913 (ν CH), 2101 (ν N_3), 1751 (ν C=O).

ESI-HRMS $[M+Na]^+$ m/z = 552.2111 valeur calculée pour $C_{30}H_{31}N_3O_6Na$; valeur trouvée 552.2114

1-(2-Azidoéthyl) 4-O-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)-6-O-trityl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (141).



Formule brute : $C_{33}H_{37}N_3O_6$

Masse molaire : $571.66 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : gomme translucide.

R_f : 0.83 (H/A, 2:1)

$[\alpha]_D$: +10.66 (c = 1.13, $CHCl_3$)

2.387 g (5.217 mmol) du composé **111** sont dissous dans 30 mL de THF sous atmosphère contrôlée d'argon à 0°C. On ajoute à la solution obtenue 0.27g de NaH à 60% dans une suspension huileuse. Après 1h d'agitation, on ajoute goutte à goutte à l'aide d'une seringue 1.54 mL de bromoacetate de tertiobutyle. La réaction suivie par ccm (H/A, 2:1) est finie après 2h d'agitation vigoureuse sous une température proche de 0°C.

Le traitement consiste à ajouter dans le milieu réactionnel 10 mL d'une solution saturée de NH₄Cl, à laisser agiter pendant 15 minutes supplémentaires. La suspension obtenue est extraite au DCM (3x25 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (50mL), isolées par décantation puis séchées sur MgSO₄ et finalement concentrées sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice désactivée par de la diisopropylamine (éluant H/A, 3:1) a permis d'obtenir 2.593g du produit **141** soit un rendement de 87 % sous la forme d'une gomme translucide.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ ppm : 7.35 (m, 15H, H-Tr), 6.20 (d, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, 1H, H-2), 5.83 (dt, $J_{3,4} = 2.3$ Hz, 1H, H-3), 5.13 (sl, 1H, H-1), 4.24-4.11 (m, 1H, H-4), 4.05 (m, 1H, H-5), 3.94 (ddd, $J_{7,7'} = 12.5$ Hz, $J_{7,8} = 6.2$ Hz, $J_{7,8'} = 4.7$ Hz, 1H, H-7), 3.81 (d, $J_{10,10'} = 2.9$ Hz, 2H, H-10), 3.74 (m, 1H, H-6'), 3.60-3.38 (m, 1H, H-6), 3.21 (1H, H-7'), 2.39 (d, 1H, H-8'), 2.07 (m, 1H, H-8), 1.48 (s, 9H, CH₃).

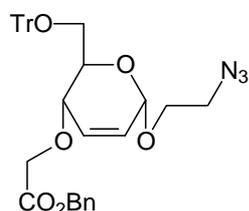
RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃), δ ppm : 169.9 (C=O), 144.3 (C-1 Tr), 132.6 (C-2 Tr), 129.2 (C-2), 128.2 (C-3 Tr), 127.4 (C-3), 126.8 (C-4 Tr), 95.2 (C-1), 86.9 (CPh₃), 82.1 (O-C(CH₃)), 72.3 (C-4) 70.1 (C-5), 67.8 (C-10), 67.5 (C-7), 63.3 (C-6), 51.2 (C-8), 30.1 (CH₃), 30.0 (CH₃), 28.5 (CH₃).

IR (cm⁻¹) : 2921 (ν CH), 2921 (ν CH), 2102 (ν N₃), 1747 (ν C=O).

ESI-MS [M+Na]⁺ m/z = 594.19 (55%)

ESI-HRMS [M+Na]⁺ m/z = 594.2580 valeur calculée pour C₃₃H₃₇N₃O₆Na; valeur trouvée 594.2551

1-(2-Azidoéthyl) 4-O-(benzyloxycarbonylméthyl)-6-O-trityl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (142).



Formule brute : $C_{36}H_{35}N_3O_6$

Masse molaire : $605.69 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : gomme translucide

Rf : 0.49 (H/A, 2:1)

$[\alpha]_D$: +14.2 (c = 1.3, $CHCl_3$)

A une solution à 0°C de 2,323 g du composé **111** (5,077 mmoles) dans 40 mL de THF anhydre sont ajoutés 0,406 g de NaH (60%) dans une suspension huileuse. Après 1h d'agitation, 1,683 mL de bromoacétate de benzyle sont additionnés goutte à goutte au mélange réactionnel. La réaction est suivie par ccm éluant (H/A, 2 :1) et le tout est laissé sous agitation à température ambiante pendant 1 jour. La solution est neutralisée par environ 40 mL de NH_4Cl , concentrée sous vide, reprise à l'éther, lavée à l'eau et du NaCl saturé, séché sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Le mélange est séparé sur colonne ouverte de silice (H/A dans un gradient de 9:1 à 8:2) et on obtient une masse de 0,751 g du composé **142**, soit un rendement 25 %.

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 7.56-7.18 (m, 20H , 15 H-Tr, 5 H-Ar), 6.15 (d, $J_{2,3} = 10.3$ Hz, 1H, H-2), 5.82 (td, $J_{3,4} = 2.4$ Hz, 1H, H-3), 5.11 (s, 3H, H-10, H-10', H-1), 4.27-4.11 (m, 1H, H-4), 4.10-3.89 (m, 4H, H-7, H-7', H-9, H-9'), 3.74 (ddd, $J_{8,8'} = 10.9$ Hz, $J_{8',7} = 7.0$ Hz, $J_{8,7'} = 4.17$ Hz, 1H, H-8'), 3.62-3.34 (m, 3H, H-5, H-6', H-8), 3.21 (dd, $J_{6,6'} = 10.4$ Hz, $J_{5,6} = 4.9$ Hz, 1H, H-6).

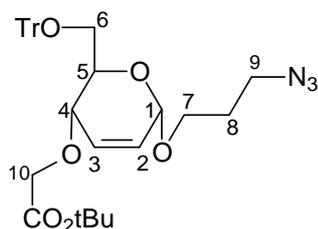
RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 170.2 (C=O), 144.0 (C-1 Tr), 135.4 (C-1 Ar), 131.8 (C-3), 128.8 (C-3 Tr), 128.7 (C-3), 128.5 (C-3 Ar), 128.5 (C-2 Tr), 128.0 (C-2 Ar), 127.9 (C-2), 127.1 (C-4 Ar), 126.9 (C-4 Tr), 94.8 (C-1), 86.6 (CPh₃), 72.2 (C-4), 69.6 (C-5), 67.2 (C-10), 66.9 (C-9), 66.6 (C-7), 62.9 (C-6), 50.9 (C-8)

IR (cm^{-1}) : 3062 (v CH_{Ar}), 2922 (v CH), 2100 (v N_3), 1755 (v C=O).

ESI-HRMS $[M+Na]^+$ $m/z = 628.2418$, valeur trouvée pour $C_{36}H_{35}N_3NaO_6$, valeur calculée 628.2423

ESI-HRMS $[M+K]^+$ $m/z = 644.2157$, valeur trouvée pour $C_{36}H_{35}N_3KO_6$, valeur calculée 644.2162

1-(3-Azidopropyl) 4-O-(tert-butoxycarbonylméthyl)-6-O-trityl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (143).



Formule brute : $C_{34}H_{39}N_3O_6$

Masse molaire : $585.70 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : gomme translucide

Rf : 0.81 (H/A, 2:1)

$[\alpha]_D$: +8.31 (c = 2.77, $CHCl_3$)

2.228 g (4.724 mmol) du composé **118** sont mis en solution dans 20 mL de toluène. Le réacteur est baigné dans un bain de glace, on ajoute 20 mL de NaOH aqueux à 30 % mélangés à 2 éq de Bu_4NHSO_4 . Après 1h d'agitation, on ajoute goutte à goutte à l'aide d'une seringue 1.405 mL (9.449 mmol, 2 éq.) de bromoacetate de tertio-butyle. La réaction suivie par ccm (H/A, 2:1) est finie après 3h d'agitation vigoureuse sous une température proche de $0^\circ C$. Le traitement consiste à ajouter dans le milieu réactionnel 10 mL d'une solution saturée de NH_4Cl , à laisser agiter pendant 15 minutes supplémentaires. La suspension obtenue est extraite au DCM (3x25 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (50mL), isolées par décantation puis séchées sur $MgSO_4$ et finalement concentrées sous pression réduite. Une purification sur colonne de silice désactivée par de la diisopropylamine (éluant H/A, 3:1) a permis d'obtenir 2.598g d'une gomme translucide soit 94%.

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 7.73-7.10 (m, 15H, H-Tr), 6.17 (d, $J_{2,3} = 10.2 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.78 (td, $J_{4,3} = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 5.1 (s, 1H, H-1), 4.17 (d, $J_{4,5} = 9.9 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.11 (s, 2H, H-10, H-10'), 4.01-3.82 (m, 1H, H-5), 3.79 (s, 1H, H-6'), 3.71-3.47 (m, 1H, H-8'), 3.39 (q, $J_{8,9} = 6.7 \text{ Hz}$, $J_{8,9'} = 6.5 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 3.18 (dd, $J_{6,6'} = 10.4 \text{ Hz}$, $J_{6,5} = 4.7 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 2.37 (d, $J_{7,8} = 5.7 \text{ Hz}$, 2H, H-7, H-7'), 1.49 (s, 9H, $3CH_3$), 1.46 (d, $J_{9,9'} = 1.5 \text{ Hz}$, 2H, H-9, H-9').

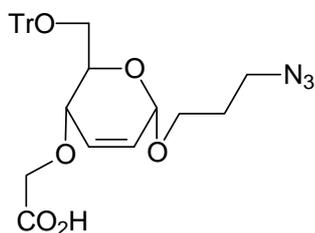
RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$), δ ppm: 169.7 (C=O), 144.0 (C-1 Tr), 132.1 (C-3), 128.9 (C-3 Tr), 128.1 (C-2 Tr), 127.9(C-2), 127.3 (C-4 Tr), 94.7 (C-1), 86.5 (CPh_3) 81.8 ($C(CH_3)$), 72.0 (C-4), 69.7 (C-5), 68.6 (C-10), 67.6 (C-7), 62.9 (C-6), 48.6 (C-9), 32.0 (C-8), 29.8 (CH_3).

IR (cm^{-1}) : 2970 (v CH), 2927 (v CH), 2102 (v N_3), 1747 (v C=O), 1723 (v C=O).

ESI-HRMS $[M+Na]^+$ $m/z = 608.2731$, valeur trouvée pour $C_{34}H_{39}N_3NaO_6$, valeur trouvée 608.2736

ESI-HRMS $[M+K]^+$ $m/z = 624.2470$, valeur trouvée pour $C_{34}H_{39}N_3KO_6$, valeur trouvée 624.2475

1-(3-Azidopropyl) 4-O-(carboxyméthyl)-6-O-trityl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (144)



Formule brute : $C_{30}H_{31}N_3O_6$

Masse molaire : $529.59 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : gomme

R_f : 0.53 (H/A, 2:1)

$[\alpha]_D$: +1.74 (c = 1.15, $CHCl_3$)

C'est le second produit isolé à la suite de la synthèse du composé **143** (6%).

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 7.70-7.06 (m, 15H, H-Tr), 5.94 (d, $J_{2,3} = 10.2 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.80-5.70 (td, $J_{4,3} = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 4.97 (s, 1H, H-1), 4.17-4.07 (m, 2H, H-10, H-10'), 3.97-3.77 (m, 2H, H-4, H-6'), 3.63-3.31 (m, 6H, H-5, H-6, H-7, H-7', H-9, H-9'), 1.90 (q, $J_{7,8} = 6.4 \text{ Hz}$, $J_{8,9} = 6.4 \text{ Hz}$, 2H, H-8, H-8')

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 173.7 (C=O), 143.7 (C-1 Tr), 133.1 (C-3), 128.8 (C-3 Tr), 128.1 (C-2 Tr), 127.4 (C-2), 126.0 (C-4 Tr), 94.4 (C-1), 87.5 (CPh₃), 70.2 (C-4), 66.4 (C-5), 65.3 (C-10), 65.2 (C-7, C-6), 48.6 (C-9), 29.4 (C-8).

IR (cm^{-1}) : 3456(v OH), 2927(v CH), 2097 (v N₃), 1720(v C=O).

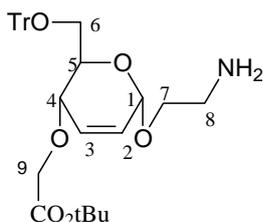
ESI-HRMS [M-N₂+H]⁻ $m/z = 502.2235$, valeur trouvée pour $C_{30}H_{32}NO_6$, valeur calculée 502.2230

Procédure de la réduction de la fonction azide

A la solution de l'azido-sucre (0.1M) dans du THF fraîchement distillé sous atmosphère d'argon, est ajoutée de la triphenylphosphine (1.1 éq.). Le mélange est agité pendant 24 heures à la température ambiante. Puis l'on ajoute de l'eau (11.1 éq.) et une autre portion de PPh₃ (0.11 éq.), et la solution obtenue est encore agitée pendant 24 heures supplémentaires. Le traitement consiste à évaporer les solvants et à purifier par flash chromatographie sur gel de silice (DCM/MeOH) dans un gradient (97:3 à 90:10).

Procédure de saponification

L'ester-sucré est ajouté dans 100 ml d'une solution méthanolique de KOH (2M) à 0°C . On laisse agiter cette solution qui est sous atmosphère d'argon à température ambiante, l'avancement de la réaction est suivi par ccm (H/A, 2:1). La disparition complète du produit de départ marque la fin de la réaction. Le traitement consiste à évaporer sous vide les solvants, à reprendre le résidu obtenu à l'acétate d'éthyle (100 mL), à extraire avec de l'eau (3×50 mL), à rassembler les phases organiques, à les sécher par du MgSO₄, à filtrer puis à concentrer sous vide. Une simple filtration par de l'alumine neutre livre l'acide-sucré

1-(2-Aminoéthyl) 4-O-(tert-butoxycarbonylméthyl)-6-O-trityl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (145).Formule brute : C₃₃H₃₉NO₆Masse molaire : 545.68 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc moussieux

R_f : 0.33 (DCM/MeOH, 9:1)[α]_D: +15.63 (c = 0.22, CHCl₃)P_f: 54-56°C

Ce produit a été obtenu selon la procédure de réduction de l'azide décrite ci-dessus en utilisant 1.015 g du composé **141** (1.775 mmol) et 0.564 g (2.130 mmol, 1.2 éq.) de PPh₃. Il a été obtenu sous forme de mousse blanche avec un rendement de 86% soit 0.831 g.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ ppm : 7.56-7.16 (m, 15H, H-Tr), 6.16 (d, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, 1H, H-2), 5.80 (td, $J_{3,4} = 2.3$ Hz, 1H, H-3), 5.10 (s, 1H, H-1), 4.18 (dd, $J_{4,5} = 9.3$ Hz, $J_{1,4} = 1.15$ Hz, 1H, H-4), 3.96-3.82 (m, 2H, H-5, H-6'), 3.78 (s, 2H, H-9, H-9'), 3.63-3.47 (m, 2H, H-7, H-7'), 3.17 (dd, $J_{6,6'} = 10.4$ Hz, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, 1H, H-6), 2.98-2.82 (m, 2H, H-8, H-8'), 1.58 (s, 2H, NH₂), 1.41 (s, 9H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm : 169.6 (C=O), 144.0 (C-1 Tr), 132.1 (C-3), 128.9 (C-3 Tr), 127.9 (C-2 Tr), 127.1 (C-2), 126.8 (C-4 Tr), 94.8 (C-1), 86.6 (C(Ph)₃), 81.6 (OC(CH₃)₃), 72.0 (C-4), 70.8 (C-5), 69.8 (C-7), 67.7 (C-9), 63.0 (C-6), 42.16 (C-8), 28.20 (CH₃).

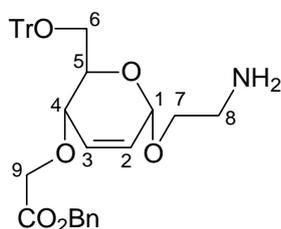
IR (cm⁻¹): 3062 (v CH_{Ar}), 2981 (v CH), 2927 (v CH), 1747 (v C=O).

ESI-HRMS $[M+H]^+$ $m/z = 546.2850$, valeur trouvée pour $C_{33}H_{40}NO_6$, valeur calculée 546.2856

ESI-HRMS $[M+Na]^+$ $m/z = 568.2670$, valeur trouvée pour $C_{33}H_{39}NNaO_6$, valeur calculée 568.2675

ESI-HRMS $[M+K]^+$ $m/z = 584.2409$, valeur trouvée pour $C_{33}H_{39}KNO_6$, valeur calculée 584.2414

1-(2-Aminoéthyl) 4-O-(benzyloxycarbonylméthyl)-6-O-trityl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (146).



Formule brute : $C_{36}H_{37}NO_6$

Masse molaire : $579.68 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : gomme translucide

Rf : 0.53 (DCM/MeOH, 9:1)

$[\alpha]_D$: +22.94 (c = 1.07, $CHCl_3$)

Ce produit a été obtenu selon la procédure de réduction de l'azide décrite ci-dessus en utilisant 0.47 g du composé **142** (0.776 mmol) et 0.226 g (0.861 mmol, 1.1 équ.) de PPh_3 . Il a été obtenu sous forme d'une gomme translucide avec un rendement de 85% soit 0.382 g.

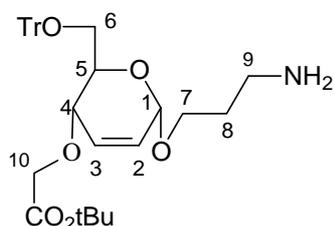
RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 7.62-6.95 (m, 20H, 15 H-Tr, 5 H-Ar), 6.09 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-2), 5.73 (td, 1H, H-3), 5.06 (s, 2H, H-11, H-11'), 4.67 (s, 1H, H-1), 4.20-4.00 (m, 1H, H-4), 3.96-3.72 (m, 4H, H-9, H-9', H-7, H-7'), 3.64-3.41 (m, 1H, H-6), 3.26-3.04 (m, 1H, H-5), 2.97-2.77 (m, 1H, H-6'), 2.11 (ddd, $J_{8,8'} = 8.6$ Hz, $J_{8,7} = 6.3$ Hz, $J_{8',7'} = 2.6$ Hz, 2H, H-8, H-8'), 1.23 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 170.1 (C=O), 143.9 (C-4 Tr), 135.4 (C-1 Ar), 131.5 (C-3), 128.7 (C-3 Tr), 128.4 (C-3 Ar), 127.8 (C-2 Tr & C-2), 127.1 (C-2 Ar), 127.0 (C-4 Ar), 126.9 (C-4 Tr), 94.6 (C-1), 86.5 (CPh_3), 72.2 (C-4), 69.5 (C-5), 67.0 (C-7), 66.5 ($-OCH_2Bn$), 64.8 (C-9), 62.7 (C-6), 38.9 (C-8).

IR (cm^{-1}) : 3429 (NH), 2923 (ν CH), 2873 (ν CH), 1754 (ν C=O), 1678 (C=C)

ESI $[M+H]^+$ $m/z = 580.19$ (70%), $[M+Na]^+$ $m/z = 602.09$ (100%)

1-(3-Aminopropyl) 4-O-(tert-butoxycarbonylméthyl)-6-O-trityl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (147).



Formule brute : $C_{34}H_{41}NO_6$

Masse molaire : $559.70 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : gomme translucide

Rf : 0.63 (DCM/MeOH, 9:1)

$[\alpha]_D$: +13.82 (c = 1.02, $CHCl_3$)

Ce produit a été obtenu selon la procédure de réduction de l'azide décrite ci-dessus en utilisant 2.157 g du composé **143** (3.682 mmol) et 1.17 g (4.419 mmol, 1.2 éq.) de PPh_3 . Il a été obtenu sous forme d'une gomme translucide avec un rendement de 92% soit 1.896 g

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 7.60-7.11 (m, 15H, H-Tr), 6.14 (d, $J_{2,3} = 10.4 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.82-5.74 (m, 1H, H-3), 5.06 (s, 1H, H-1), 4.16 (dd, $J_{4,5} = 9.2 \text{ Hz}$, $J_{1,4} = 1.5 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.00-3.82 (m, 2H, H-7, H-7'), 3.78 (s, 2H, H-10, H-10'), 3.68-3.44 (m, 2H, H-5, H-6'), 3.18 (dd, $J_{6,6'} = 10.3 \text{ Hz}$, $J_{5,6} = 4.8 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 2.80 (d, $J_{8,9} = 6.7 \text{ Hz}$, 2H, H-9, H-9'), 2.03 (s, 2H, NH_2), 1.89-1.65 (m, 2H, H-8, H-8'), 1.41 (s, 9H, 3 CH_3).

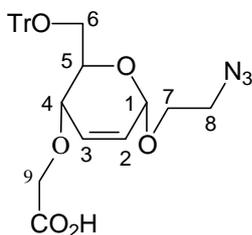
RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 169.6 (C=O), 144.1 (C-1 Tr), 132.0 (C-3), 128.9 (C-3 Tr), 127.9 (C-2 Tr), 127.1 (C-2), 126.9 (C-4 Tr), 94.60 (C-1), 86.5 (C-Ph₃), 81.6 (C-CH₃), 72.1 (C-10), 69.7 (C-5), 67.6 (C-4), 66.5 (C-7), 63.0 (C-6), 39.6 (C-9), 29.8 (C-8), 28.2 (CH₃).

IR (cm^{-1}) : 3364 (v NH), 2927 (v CH), 1747 (v C=O).

ESI-HRMS $[M+H]^+$ $m/z = 560.3007$, valeur trouvée pour $C_{34}H_{42}NO_6$, valeur calculée 560.3012

ESI-HRMS $[M+Na]^+$ $m/z = 582.2826$, valeur trouvée pour $C_{34}H_{41}NNaO_6$, valeur calculée 582.2832

1-(2-Azidoéthyl) 4-O-(carboxyméthyl)-6-O-trityl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (148).



Formule brute : $C_{29}H_{29}N_3O_6$

Masse molaire : $515.57 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : solide

Rf : 0.60 (DCM/MeOH, 9:1)

$[\alpha]_D$: +12.51 (c = 2.1, $CHCl_3$)

Pf : $76-78^\circ C$

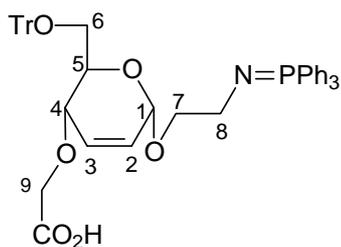
Ce produit a été obtenu selon la procédure de transformation de la fonction ester en fonction acide décrite ci-dessus en utilisant 1.421 g du composé **140** (2.487 mmol) et 11.222 g (200 mmol, 80.418 éq.) de KOH. Il a été obtenu sous forme d'un solide avec un rendement de 50 % soit 0.622 g.

RMN 1H (250 MHz, CD_3OD), δ ppm : 7.51-7.14 (m, 15H, H-Tr), 6.13 (d, $J_{2,3} = 10.3 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.83-5.71 (m, 1H, H-3), 5.09 (s, 1H, H-1), 4.10-3.97 (m, 2H, H-5, H-6'), 3.92 (d, $J_{9,9'} = 6.8 \text{ Hz}$, 2H, H-9, H-9'), 3.72 (ddd, $J_{7,7'} = 9.6 \text{ Hz}$, $J_{7',8} = 7.2 \text{ Hz}$, $J_{7',8'} = 4.1 \text{ Hz}$, 1H, H-7'), 3.50 (dd, $J_{4,5} = 10.3 \text{ Hz}$, $J_{1,4} = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 3.46-3.37 (m, 1H, H-7), 3.28 (td, 2H, H-8, H-8'), 3.16 (dd, $J_{6,6'} = 10.3 \text{ Hz}$, $J_{5,6} = 5.3 \text{ Hz}$, 1H, H-6).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CD_3OD), δ ppm : 173.7 (C=O), 145.4 (C-1 Tr), 132.3 (C-3), 129.9 (C-3 Tr), 129.3 C-2 Tr), 128.8 (C-2), 127.7 (C-4 Tr), 96.1 (C-1), 87.8 ($C(Ph)_3$), 73.3 (C-9), 71.0 (C-4), 68.5 (C-5), 67.5 (C-7), 64.3 (C-6), 52.0 (C-8).

IR (cm^{-1}) : 3402 (v OH), 2927 (v CH), 2873 (v CH), 2097 (v N_3), 1725 (v C=O).

ESI-HRMS $[M-H]^-$ m/z = 514.1984, valeur trouvée pour $C_{29}H_{28}N_3O_6$, valeur calculée 514.1978

Composé (149).Formule brute : $C_{47}H_{44}NO_6P$ Masse molaire : $749.84 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : gomme

Rf : 0.87 (DCM/MeOH, 8:2)

 $[\alpha]_D$: +67.79 (c = 0.42, $CHCl_3$)

Ce produit a été obtenu selon la procédure de transformation de la fonction azide en fonction amine décrite ci-dessus en utilisant 0.546 g du composé **148** (1.059 mmol) et 0.337 g (1.284 mmol, 1.2 éq.) de PP_3 . Il a été obtenu sous forme de gomme translucide avec un rendement de 55 % soit 0.433g après 12 heures de réaction.

RMN 1H (250 MHz, CD_3OD), δ ppm : 7.77-7.36 (m, 30H, 15 H-Tr, 15 H-Ar), 6.13 (d, $J_{2,3} = 10.3 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.83-5.71 (m, 1H, H-3), 5.09 (s, 1H, H-1), 4.10-3.97 (m, 2H, H-5, H-6'), 3.92 (d, $J_{9,9'} = 6.8 \text{ Hz}$, 2H, H-9, H-9'), 3.72 (ddd, $J_{7,7'} = 9.6 \text{ Hz}$, $J_{7',8} = 7.2 \text{ Hz}$, $J_{7',8'} = 4.1 \text{ Hz}$, 1H, H-7'), 3.50 (dd, $J_{4,5} = 10.3 \text{ Hz}$, $J_{1,4} = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 3.46-3.37 (m, 1H, H-7), 3.16 (dd, $J_{6,6'} = 10.3 \text{ Hz}$, $J_{5,6} = 5.3 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 1.56 (td, 2H, H-8, H-8').

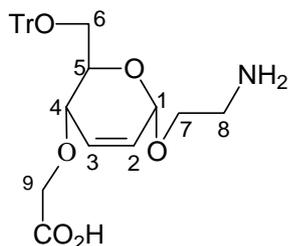
RMN ^{13}C (62.9 MHz, CD_3OD), δ ppm : 175.2 (C=O), 145.4 (C-1 Tr), 132.8 (C-1 Ar), 136.6 (C-2 Ar), 131.6 (C-3), 131.2 (C-4 Ar), 129.2 (C-3 Tr), 128.7 (C-3 Ar), 128.2 (C-2 Tr), 126.7 (C-2), 127.7 (C-4 Tr), 95.3 (C-1), 87.4 ($C(Ph)_3$), 73.3 (C-9), 71.0 (C-4), 68.5 (C-5), 67.5 (C-7), 64.3 (C-6), 77.4 (C-8).

IR (cm^{-1}) : 3337 (ν OH), 3362 (ν CH_{Ar}), 2916 (ν CH), 1739 (ν C=O), 1669 (ν C=C).

ESI-HRMS $[M-H]^-$ $m/z = 748.2798$, valeur trouvée pour $C_{47}H_{43}NO_6P$, valeur calculée 748.2828

ESI-HRMS $[M+H]^+$ $m/z = 750.2979$, valeur trouvée pour $C_{47}H_{45}NO_6P$, valeur calculée 750.2984

1-(2-Aminoéthyl) 4-O-(carboxyméthyl)-6-O-trityl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (150).



Formule brute : $C_{29}H_{31}NO_6$

Masse molaire : $489.57 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : gomme

Rf : 0.43 (DCM/MeOH, 8:2)

$[\alpha]_D$: +23.75 (c = 1.02, $CHCl_3$)

Méthode A:

Ce produit a été obtenu selon la procédure de transformation de la fonction azide en fonction amine décrite ci-dessus en utilisant 0.205 g du composé **149** (0.205 mmol) mmol dans 20 mL d'un mélange (THF/ H_2O , 1:1). Il a été obtenu sous forme de gomme translucide avec un rendement de 82 % soit 0.084g après 24 heures de réaction.

Méthode B:

Ce produit a été obtenu selon la procédure de transformation de la fonction ester en fonction acide décrite ci-dessus en utilisant 0.524g du composé **145** (0.961 mmol) et 1.122 g (1.986 mmol, 2.067 éq.) de KOH. Il a été obtenu sous d'un solide avec un rendement de 46 % soit 0.216 g.

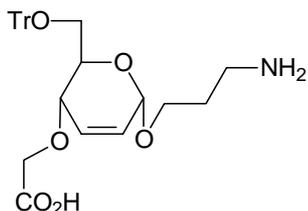
RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 7.48-7.20 (m, 15H, H-Tr), 6.13 (d, $J_{2,3} = 10.2 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.78 (td, $J_{3,4} = 2.3 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 5.08 (s, 1H, H-1), 4.23 (dd, $J_{4,5} = 9.3 \text{ Hz}$, $J_{1,4} = 1.15 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 3.96-3.82 (m, 2H, H-5, H-6'), 3.78 (s, 2H, H-9, H-9'), 3.63-3.47 (m, 2H, H-7, H-7'), 3.17 (dd, $J_{6,6'} = 10.4 \text{ Hz}$, $J_{5,6} = 4.7 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 2.95-2.82 (m, 2H, H-8, H-8'), 1.70 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 170.6 (C=O), 144.0 (C-1 Tr), 132.1 (C-3), 128.9 (C-3 Tr), 127.9 (C-2 Tr), 127.1 (C-2), 126.8 (C-4 Tr), 94.8 (C-1), 86.6 (C(Ph) $_3$), 72.0 (C-9), 70.8 (C-4), 69.8 (C-5), 67.7 (C-7), 63.2 (C-6), 42.3 (C-8).

IR (cm^{-1}) : 2913.16 (v CH), 2100.84 (v N_3), 1751.04 (v C=O).

ESI-HRMS $[M-H]^-$ m/z = 488.2079, valeur trouvée pour $C_{29}H_{30}NO_6$, valeur calculée 488.2073

1-(3-Aminopropyl) 4-O-(carboxyméthyl)-6-O-trityl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (151).



Formule brute : $C_{30}H_{33}NO_6$

Masse molaire : $503.60 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme

Rf : 0.41 (DCM/MeOH, 8:2)

$[\alpha]_D$: +13.04 (c = 1.13, $CHCl_3$)

Méthode A :

Ce produit a été obtenu selon la procédure de transformation de la fonction ester en fonction acide décrite ci-dessus en utilisant 1.5 g de **147** (2.680 mmol) et 0.30 g (5.36 mmol, 80.418 éq.) de KOH. Il a été obtenu sous forme de gomme translucide avec un rendement de 40 % soit 0.539 g.

Méthode B :

Ce produit a été obtenu selon la procédure de transformation de la fonction azide en fonction amine décrite ci-dessus en utilisant 0.539g du composé **144** (1.017 mmol) et 0.312g (1.17 mmol, 1.1 éq.) de PPh_3 . Il a été obtenu sous forme de gomme translucide avec un rendement de 80 % soit 0.41 g.

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 7.64-7.18 (m, 15H, H-Tr), 6.12 (d, $J_{2,3} = 10.4 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.82-5.69 (m, 1H, H-3), 5.02 (s, 1H, H-1), 4.13 (dd, $J_{4,5} = 9.2 \text{ Hz}$, $J_{1,4} = 1.5 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.00-3.82 (m, 2H, H-7, H-7'), 3.78 (s, 2H, H-10, H-10'), 3.68-3.44 (m, 2H, H-5, H-6'), 3.18 (dd, $J_{6,6'} = 10.3 \text{ Hz}$, $J_{5,6} = 4.8 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 2.80 (d, $J_{8,9} = 6.7 \text{ Hz}$, 2H, H-9, H-9'), 2.03 (s, 2H, NH_2), 1.89-1.65 (m, 2H, H-8, H-8').

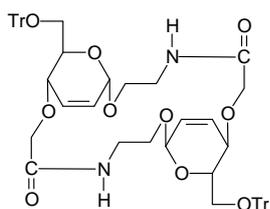
RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 169.5 (C=O), 144.1 (C-1 Tr), 132.0 (C-3), 128.9 (C-3 Tr), 127.9 (C-2 Tr), 127.1 (C-2), 126.9 (C-4 Tr), 94.60 (C-1), 86.5 (CPh_3), 72.09 (C-4), 69.7 (C-5), 67.6 (C-10), 66.5 (C-7), 63.0 (C-6), 39.6 (C-9), 29.3 (C-8).

ESI HRMS $[M-H]^-$ $m/z = 502.2235$, valeur trouvée pour $C_{30}H_{32}NO_6$, valeur calculée 502.2230

Procédure générale de couplage peptidique au HATU :

Dans un tricol, sous atmosphère d'argon, l'acide amine sucre est dissout dans du DMF ($0.67 \times 10^{-3} \text{M}$), puis 1.5 éq. d'agent de couplage HATU préalablement dilué dans un minimum de DMF. La solution prend une teinte rosée. On additionne goutte à goutte 4 éq. de (DIPEA), le milieu réactionnel prend alors une teinte jaune. L'agitation est maintenue pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite, le résidu est repris avec du dichlorométhane puis lavé avec une solution saturée de carbonate de sodium (3 fois le volume de dichlorométhane), avec une solution saturée de chlorure de sodium et à l'eau. La phase organique est ensuite séchée et concentrée sous vide. Le brut est purifié par flash chromatographie sur gel de silice.

Composé (152).



Formule brute : $\text{C}_{58}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_{10}$

Masse molaire : $943.09 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : gomme

Rf : 0.22 (DCM/MeOH, 8:2)

$[\alpha]_{\text{D}}$: +2.44 ($c = 2.02$, MeOH)

Ce produit a été obtenu selon la procédure générale de couplage peptidique au HATU décrite ci-dessus en utilisant 0.189 g du composé **150** (0.386 mmol), 0.222g de HATU (0.579 mmol, 1.5 éq.) et 0.3 mL de DIPEA (1.544 mmol, 4 éq.). Il a été obtenu sous forme de gomme translucide avec un rendement de 68 % soit 0.123 g.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ ppm : 7.98 (m, 2H, NH), 7.42-7.18 (m, 30H, 30 H-Tr), 6.14 (d, $J_{2,3} = 10.4 \text{ Hz}$, 2H, 2 H-2), 5.82-5.74 (m, 2H, 2 H-3), 5.06 (s, 2H, 2 H-1), 4.31 (dd, $J_{9,9'} = 12.2 \text{ Hz}$, 2H, 2 H-9), 4.21 (m, 2H, 2 H-9'), 4.16 (dd, $J_{4,5} = 9.2 \text{ Hz}$, $J_{1,4} = 1.5 \text{ Hz}$, 2H, 2 H-4), 4.00-3.82 (m, 4H, 2 H-7, 2 H-7'), 3.68-3.44 (m, 4H, 2 H-5, 2 H-6'), 3.39-3.36 (m, 4H, 2 H-8, 2 H-8'), 3.18 (dd, $J_{6,6'} = 10.3 \text{ Hz}$, $J_{5,6} = 4.8 \text{ Hz}$, 2H, 2 H-6).

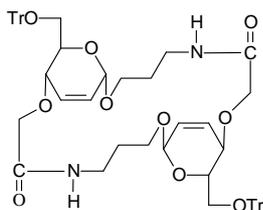
RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3), δ ppm : 169.6 (C=O), 144.1 (C-1 Tr), 132.0 (C-3), 128.9 (C-3 Tr), 127.9 (C-2 Tr), 127.1 (C-2), 126.9 (C-4 Tr), 94.60 (C-1), 86.5 (CPh_3), 81.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)$), 75.1 (C-4), 72.4 (C-9), 69.9 (C-5), 66.5 (C-7), 63.0 (C-6), 44.2 (C-8).

IR (cm⁻¹) : 3394 (ν NH), 2925 (ν CH), 2853 (ν CH), 1664 (ν C=O).

ESI HRMS [M+Na] m/z = 965.3984, valeur trouvée pour C₅₈H₅₈N₂NaO₁₀, valeur calculée 965.3989

ESI HRMS [M+K] m/z = 981.3784, valeur trouvée pour C₅₈H₅₈N₂KO₁₀, valeur calculée 981.3729

Composé (153).



Formule brute : C₆₀H₆₂N₂O₁₀

Masse molaire : 971.16 g.mol⁻¹

Aspect : gomme

Rf : 0.18 (DCM/MeOH, 8:2)

[α]_D : +2.06 (c = 1.60, MeOH)

Ce produit a été obtenu selon la procédure générale de couplage peptidique au HATU décrite ci-dessus en utilisant 0.103 g du composé **151** (0.204 mmol), 0.118g de HATU (0.306 mmol, 1.5 éq.) et 0.138 mL de DIPEA (0.816 mmol, 4 éq.). Il a été obtenu sous forme de gomme translucide avec un rendement de 71 % soit 0.07 g.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ ppm : 7.68 (m, 2H 2 NH) 7.60-7.11 (m, 30H, 30 H-Tr), 6.14 (d, $J_{2,3}$ = 10.4 Hz, 2H, 2 H-2), 5.82-5.74 (m, 2H, 2 H-3), 5.06 (s, 2H, 2 H-1),), 4.36 (dd, $J_{10,10'}$ = 12.2 Hz, 2H, 2 H-10),), 4.23 (m, 2H, 2 H-10'), 4.13 (dd, $J_{4,5}$ = 9.2 Hz, $J_{1,4}$ = 1.5 Hz, 2H, 2 H-4), 4.00-3.82 (m, 4H, 2 H-7, 2 H-7'), 3.68-3.44 (m, 4H, 2 H-5, 2 H-6'), 3.24-3.21 (m, 4H, 2 H-8, 2 H-8'), 3.18 (dd, $J_{6,6'}$ = 10.3 Hz, $J_{5,6}$ = 4.8 Hz, 2H, 2 H-6), 1.89-1.65 (m, 4H, 2 H-8, 2 H-8').

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃), δ ppm : 168.7 (C=O), 143.9 (C-1 Tr), 131.6 (C-3), 129.2 (C-3 Tr), 128.2 (C-2 Tr), 126.7 (C-2), 126.2 (C-4 Tr), 91.1 (C-1), 86.5 (CPh₃), 75.0 (C-4), 72.1 (C-10), 69.7 (C-5), 66.5 (C-7), 63.2 (C-6), 43.1 (C-9), 32.8 (C-8).

IR (cm⁻¹) : 3386 (ν NH), 3202 (ν NH), 2927 (ν CH), 1664 (ν C=O).

MS-ES⁺: m/z = 751.4878:[M-3(C₆H₅)+Na], m/z = 892.5167: [M-C₆H₅]

BIBLIOGRAPHIE

- [1] C. S. Wilcox, M. D. Cowart, *Carbohydr. Res.* **1987**, 171, 141-160.
- [2] D. J. Cram, H. Steinberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73(12), 5691-5704.
- [3] J. M. Coteron, C. Vicent, C. Bosso, S. Penadés, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115(22), 10066-10076.
- [4] T. Belghiti, These de l'U.H.P. Nancy 1 (Nancy), **2003**.
- [5] R. L. Juliano, *Drug Delivery Systems: Characteristics of Biomedical Applications*, Oxford University Press: New York, **1980**.
- [6] F. Sallas, *These de l'U.H.P. Nancy 1* **1996**.
- [7] F. Chast, "*Histoire contemporaine des médicaments*", Ed. La Découverte, **1995**.
- [8] S. Menuel, J.-P. Joly, B. Courcot, J. Elysee, N.-E. Ghermani, A. Marsura, *Tetrahedron* **2007**, 63(7), 1706-1714.
- [9] M. S. Wadhwa, K. G. Rice, *J. Drug Targeting* **1995**, 3(2), 111-127.
- [10] B. Dietrich, P. Viout, J.-M. Lehn, *Aspect de la chimie des composés macrocycliques*, InterEditions / Editions du CNRS, **1991**.
- [11] J.-M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* **1978**, 50(9-10), 871-892.
- [12] J.-M. Lehn, *Structure and Bonding (Berlin, Germany)* **1973**, 16, 1-69.
- [13] H. Stetter, E. E. Roos, *Chem. Ber.* **1955**, 88, 1390-1395.
- [14] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89(26), 7017-7036.
- [15] J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27(1), 89-112.
- [16] U. Olsher, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104(14), 4006-4007.
- [17] M. Garric, *Chimie Générale, Dunod Université, Bordas Paris* **1976**, p 45
- [18] D. J. Cram, M. T. Blanda, K. Paek, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114(20), 7765-7773.
- [19] N.-S. Gábor, *J. Mol. Recognit.* **1993**, 6(4), 205-210.
- [20] W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108(2), 352-354.
- [21] R. S. Mulliken, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74(3), 811-824.
- [22] C. Sirlin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984**(1-2, Pt. 2), 5-40.
- [23] F. Zhou, L. Huang, *J. Drug Targeting* **1995**, 3(2), 91-109.
- [24] G. Bram, H. P. Husson, "La chimie biométique", in *Encyclopedia Universalis France S. A.*, Vol. 17, **1980**, p. 460.
- [25] J. C. Bailar, Jr., *Reinhold Publishing Corp., New York, N.Y.* **1956**, 834 pp.
- [26] D. J. Cram, K. N. Trueblood, *Top. Curr. Chem.* **1981**, 98, 43-106.
- [27] H. J. Schneider, F. Hacket, V. Rudiger, H. Ikeda, *Chem. Rev.* **1998**, 98(5), 1755-1786.
- [28] M. Inouye, J. Chiba, H. Nakazumi, *J. Org. Chem.* **1999**, 64(22), 8170-8176.
- [29] M. Garric, *Chimie Générale, Dunod Université, Bordas Paris* **1976**, p 90.
- [30] A. Poveda, J. Jiménez-Barbero, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27(2), 133-143.
- [31] G. Wenz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33(8), 803-822.
- [32] E. P. Kyba, R. C. Helgeson, K. Madan, G. W. Gokel, T. L. Tarnowski, S. S. Moore, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99(8), 2564-2571.
- [33] J. Ferraris, D. O. Cowan, V. Walatka, J. H. Perlstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95(3), 948-949.
- [34] F. Cramer, W. Saenger, H. C. Spatz, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89(1), 14-20.
- [35] R. Q. Xie, Y. C. Liu, X. G. Lei, *Res. Chem. Intermed.* **1991**, 16(1), 71-95.

- [36] R. J. Clarke, J. H. Coates, S. F. Lincoln, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1988**, *46*, 205-249.
- [37] Y. Yamamoto, M. Onda, M. Kitagawa, Y. Inoue, R. Chujo, *Carbohydr. Res.* **1987**, *167*, C11-C16.
- [38] D. Crowfoot, *Annu. Rev. Biochem.* **1948**, *17*, 115-146.
- [39] K. S. S. P. Rao, S. M. Hubig, J. N. Moorthy, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*(22), 8098-8104.
- [40] A. Hybl, R. E. Rundle, D. E. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*(13), 2779-2788.
- [41] K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.* **1998**, *98*(5), 2045-2076.
- [42] A. Villiers, *Compt. Rend.* **1891**, *112*, 536.
- [43] F. Scharndinger, *Z. Unters. Nahr. Genussm.* **1903**, *6*, 865-880.
- [44] F. Scharndinger, *Wien. Klin. Wochenschr.* **1904**, *17*, 207-209.
- [45] W. Saenger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha, *Chem. Rev.* **1998**, *98*(5), 1787-1802.
- [46] A. Mele, R. Mendichi, A. Selva, *Carbohydr. Res.* **1998**, *310*(4), 261-267.
- [47] H. Pringsheim, in *Chemistry of the Saccharides*, Ed. McGraw-Hill, Neww-York, **1932**, p. 280.
- [48] K. Freudenberg, G. Blomquist, L. Ewald, K. Soff, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1936**, *69*, 1258.
- [49] K. Freudenberg, F. Cramer, H. Plieninger, *German Patent 895769* **1953**.
- [50] A. P. Croft, R. A. Bartsch, *Tetrahedron* **1983**, *39*(9), 1417-1474.
- [51] K. Ziegler, A. Luttringhaus, K. Wohlgemuth, *Ann. Chem* **1937**, *528*, 162-180.
- [52] D. J. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*(8), 1009-1020.
- [53] D. J. Cram, J. M. Cram, *Science (Washington, DC, U. S.)* **1974**, *183*(4127), 803-809.
- [54] E. Bacon, L. Jung, J. M. Lehn, *J. Chem. Res., Synop.* **1980**(4), 136-137.
- [55] E. B. Kyba, K. Koga, L. R. Sousa, M. G. Siegel, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*(8), 2692-2693.
- [56] F. Wudl, F. Gaeta, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**(2), 107.
- [57] L. Kaplan, L. R. Sousa, D. H. Hoffman, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*(22), 7100-7101.
- [58] R. C. Helgeson, J. M. Timko, P. Moreau, S. C. Peacock, J. M. Mayer, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*(21), 6762-6763.
- [59] L. Rossa, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1983**, *113*(1), 1-86.
- [60] S. R. Cooper, Editor, *Crown Compounds: Toward Future Applications*, VCH Publishers, Inc., New York, **1992**.
- [61] J.-M. Lehn, *Science (Washington, DC, U. S.)* **1985**, *227*(4689), 849-856.
- [62] J.-M. Lehn, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*(2), 49-57.
- [63] J. Jazwinski, A. J. Blacker, J. M. Lehn, M. Cesario, J. Guilhem, C. Pascard, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*(48), 6057-6060.
- [64] J. P. Gisselbrecht, M. Gross, *Adv. Chem. Ser.* **1982**, *201*, 109-137.
- [65] J. R. Moran, S. Karbach, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*(21), 5826-5828.
- [66] A. Jasat, J. C. Sherman, *Chem. Rev.* **1999**, *99*(4), 931-968.
- [67] D. J. Cram, I. B. Dicker, M. Lauer, C. B. Knobler, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*(23), 7150-7167.
- [68] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, S. B. Brown, C. B. Knobler, E. Maverick, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*(12), 3645-3657.
- [69] G. M. Lein, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*(2), 448-455.

- [70] B. H. Huisman, D. M. Rudkevich, A. Farrán, W. Verboom, F. C. J. M. Van Veggel, D. N. Reinhoudt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**(2), 269-274.
- [71] D. J. Cram, S. Karbach, Y. H. Kim, L. Baczynskyj, K. Marti, R. M. Sampson, G. W. Kallemeyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*(8), 2554-2560.
- [72] W. Ralf, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*(3), 423-437.
- [73] D. J. Cram, R. Jaeger, K. Deshayes, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*(22), 10111-10116.
- [74] J. R. Fraser, B. Borecka, J. Trotter, J. C. Sherman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*(5), 1207-1213.
- [75] R. Warmuth, J. Yoon, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*(2), 95-105.
- [76] Y.-S. Byun, O. Vadhat, M. T. Blanda, C. B. Knobler, D. J. Cram, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**(17), 1825-1827.
- [77] J. Yoon, D. J. Cram, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **1997**(5), 497-498.
- [78] C. Floriani, D. Jacoby, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *Angew. Chem.* **1989**, *101*(10), 1430-1431.
- [79] C. D. Gutsche, *Calixarenes Revisited, Monographs in Supramolecular Chemistry* (Ed.: J. F. Stoddart), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1998**.
- [80] C. D. Gutsche, J. S. Rogers, D. Stewart, K. A. See, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*(3), 485-491.
- [81] C. Wieser, C. B. Dieleman, D. Matt, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *165*, 93-161.
- [82] L. H. Baekeland, *US Patent 942699* **1909**.
- [83] A. Zinke, F. Hanus, E. Ziegler, F. Sperk, H. Troger, E. Weinhardt, *Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig)* **1939**, *152*, 126-144.
- [84] A. Zinke, E. Ziegler, E. Martinowitz, H. Pichelmayer, M. Tomio, H. Wittmann-Zinke, S. Zwanziger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1944**, *77B*, 264-272.
- [85] G. D. Andreetti, R. Ungaro, A. Pochini, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**(22), 1005-1007.
- [86] D. R. Stewart, C. D. Gutsche, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*(17), 4136-4146.
- [87] C. Jaime, J. De Mendoza, P. Prados, P. M. Nieto, C. Sanchez, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*(10), 3372-3376.
- [88] J. D. van Loon, L. C. Groenen, S. S. Wijmenga, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*(7), 2378-2384.
- [89] C. D. Gutsche, M. Iqbal, I. Alam, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*(14), 4314-4320.
- [90] A. Ikeda, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*(7), 3102-3110.
- [91] R. Rathore, S. V. Lindeman, K. S. S. P. Rao, S. Duoli, J. K. Kochi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*(12), 2123-2127.
- [92] C. O. Dietrich-Buchecker, A. Khemiss, J. P. Sauvage, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**(17), 1376-1378.
- [93] C. O. Dietrich-Buchecker, J. Guilhem, A. K. Khemiss, J. P. Kintzinger, C. Pascard, J. P. Sauvage, *Angew. Chem.* **1987**, *99*(7), 711-714.
- [94] C. O. Dietrich-Buchecker, C. Hemmert, A. K. Khemiss, J. P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*(22), 8002-8008.
- [95] Y. Tong, D. G. Hamilton, J. C. Meillon, J. K. M. Sanders, *Org. Lett.* **1999**, *1*(9), 1343-1346.
- [96] A. Collet, J. Jacques, *Tetrahedron Lett.* **1978**(15), 1265-1268.
- [97] J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*(24), 6993-6996.
- [98] J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*(14), 4230-4232.

- [99] J. Canceill, M. Cesario, A. Collet, J. Guilhem, C. Riche, C. Pascard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**(4), 339-341.
- [100] D. J. Cram, M. E. Tanner, S. J. Keipert, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*(23), 8909-8916.
- [101] C. J. Easton, S. F. Lincoln, *Modified Cyclodextrins: Scaffolds and Templates for Supramolecular Chemistry*, Imperial College Press, **1999**.
- [102] R. C. Petter, J. S. Salek, C. T. Sikorski, G. Kumaravel, F. T. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*(10), 3860-3868.
- [103] R. Breslow, E. Anslyn, D.-L. Huang, *Tetrahedron* **1991**, *47*(14-15), 2365-2376.
- [104] L. Szenté, K. Mikuni, H. Hashimoto, J. Szejtli, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **1998**, *32*(1), 81-89.
- [105] H. J. Buschmann, E. Schollmeyer, *J. Cosmet. Sci.* **2002**, *53*(3), 185-191.
- [106] J. Shen, S. Zhao, *Journal of Chromatography A* **2004**, *1059*(1-2), 209-214.
- [107] C. Nicolazzi, S. Abdou, J. Collomb, A. Marsura, C. Finance, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*(2), 275-282.
- [108] M. R. Craig, T. D. W. Claridge, H. L. Anderson, M. G. Hutchings, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **1999**(16), 1537-1538.
- [109] C. J. Brown, A. C. Farthing, *Nature (London, U. K.)* **1949**, *164*, 915-916.
- [110] R. A. Pascal, L. Barnett, X. Qiao, D. M. Ho, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*(23), 7711-7717.
- [111] P. C. Kearney, L. S. Mizoue, R. A. Kumpf, J. E. Forman, A. McCurdy, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*(22), 9907-9919.
- [112] I. Tabushi, K. Yamamura, *Top. Curr. Chem.* **1983**, *113*(Cyclophanes 1), 145-182.
- [113] F. D. Blake R. Peterson, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*(15-16), 1625-1628.
- [114] S. Apel, M. Czugler, V. J. Griffith, L. R. Nassimbeni, E. Weber, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**(10), 1949-1953.
- [115] R. Behm, G. W. Gokel, C. Gloeckner, M. A. Grayson, M. L. Gross, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2000**(23), 2377-2378.
- [116] R. R. Bukownik, C. S. Wilcox, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*(3), 463-471.
- [117] J. Jimenez-Barbero, E. Junquera, M. Martin-Pastor, S. Sharma, C. Vicent, S. Penadés, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*(45), 11198-11204.
- [118] J. C. Morales, D. Zurita, S. Penadés, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*(25), 9212-9222.
- [119] P. B. Savage, W. D. Thomas, N. K. Dalley, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1997**, *29*(3-4), 335-346.
- [120] Y. Wang, J. Mao, M. Cai, *Synth. Commun.* **1999**, *29*(12), 2093-2097.
- [121] T. Belghiti, J.-P. Joly, C. Didierjean, S. Dahaoui, Y. Chapleur, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*(8), 1441-1443.
- [122] J. Alzeer, C. Cai, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*(1), 242-264.
- [123] R. Bürlí, A. Vasella, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*(17), 1852-1853.
- [124] T. Velasco-Torrijos, P. V. Murphy, *Org. Lett.* **2004**, *6*(22), 3961-3964.
- [125] K. D. Bodine, D. Y. Gin, M. S. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*(6), 1638-1639.
- [126] A. Dondoni, X. Hu, A. Marra, H. D. Banks, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*(19), 3295-3298.
- [127] N. Moufid, *These de l'U.H.P. Nancy I* **1990**.
- [128] C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422-424.

- [129] A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 50-56.
- [130] A. Baeyer, L. Landsberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 57-61.
- [131] A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 674-681.
- [132] H. H. Schlubach, V. Wolf, W. Justus, C. H. Kohncke, *Ann. Chem.* **1950**, *568*, 141-159.
- [133] F. Sondheimer, Y. Amiel, R. Wolovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*(23), 6263-6267.
- [134] A. d. Meijere, S. Kozhushkov, C. Puls, T. Haumann, R. Boese, J. M. Cooney, T. L. Scott, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*(8), 869-871.
- [135] L. Camici, P. Dembech, A. Ricci, G. Seconi, M. Taddei, *Tetrahedron* **1988**, *44*(13), 4197-4206.
- [136] G. Eglinton, A. R. Galbraith, *Chem. Ind. (London)* **1956**, 737-738.
- [137] B. Hoffmann, D. Zanini, I. Ripoche, R. Burli, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*(6), 1862-1888.
- [138] A. S. Hay, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*(9), 3320-3321.
- [139] Z. Gan, R. Roy, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*(8), 1155-1158.
- [140] W. Chodkiewicz, P. Cadiot, *Compt. rend.* **1955**, *241*, 1055-1057.
- [141] J. M. J. Tronchet, A. Bonenfant, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*(3), 892-895.
- [142] J. M. J. Tronchet, A. P. Bonenfant, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*(6), 1893-1901.
- [143] M. Alami, F. Ferri, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*(16), 2763-2766.
- [144] U. Fritzsche, S. Hunig, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*(47), 4831-4834.
- [145] K. E. Knol, L. W. Van Horsen, G. Challa, E. E. Havinga, *Polym. Commun.* **1985**, *26*(3), 71-73.
- [146] G. Eglinton, W. McCrae, *J. Chem. Soc.* **1963**, 2295-2299.
- [147] A. L. Klebansky, L. V. Grachev, O. M. Kuznestova, *J. Gen. Chem. USSR* **1957**, *27*, 3008.
- [148] A. A. Clifford, W. A. Waters, *J. Chem. Soc.* **1963**, 3056-3062.
- [149] F. Bohlmann, H. Schoenowsky, E. Inhoffen, G. Grau, *Chem. Ber.* **1964**, *97*(3), 794-800.
- [150] M. Yamaguchi, H. J. Park, M. Hirama, K. Torisu, S. Nakamura, T. Minami, H. Nishihara, T. Hiroka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*(6), 1717-1725.
- [151] P. Quayle, S. Rahman, J. Herbert, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*(44), 8087-8088.
- [152] W. Lu, G. Zheng, A. A. Haji, J. Cai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*(51), 9521-9522.
- [153] S. Y. Mhaskar, G. Lakshminarayana, *Synth. Commun.* **1990**, *20*(13), 2001-2009.
- [154] R. Jente, F. Bosold, J. Bauerle, T. Anke, *Phytochemistry (Elsevier)* **1985**, *24*(3), 553-559.
- [155] P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*(15), 2632-2657.
- [156] S. Claude, J. M. Lehn, F. Schmidt, J. P. Vigneron, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**(17), 1182-1185.
- [157] A. Lorente, M. Fernandez-Saiz, J.-M. Lehn, J.-P. Vigneron, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*(45), 8279-8282.
- [158] P. Ruggli, *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *392*, 92-100.
- [159] A. Baehr, A. S. Droz, M. Puentener, U. Neidlein, S. Anderson, P. Seiler, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*(11), 1931-1963.
- [160] D. O'Krongly, S. R. Denmeade, M. Y. Chiang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*(19), 5544-5545.
- [161] R. Bürli, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*(4), 1027-1052.
- [162] E. Fischer, C. Zach, *Sitzb. kgl. preuss. Akad.* **1913**, 311-317.
- [163] R. W. Jeanloz, P. J. Stoffyn, *Methods. Carbohydr. Chem.* **1962**, *1*, 221-227.
- [164] R. U. Lemieux, *Methods. Carbohydr. Chem.* **1963**, 221-222.
- [165] W. Roth, W. Pigman, *Methods. Carbohydr. Chem.* **1963**, 405-408.

- [166] K. Bischofberger, R. H. Hall, *Carbohydr. Res.* **1976**, 52(1), 223-227.
- [167] R. E. Ireland, S. Thaisrivongs, N. Vanier, C. S. Wilcox, *J. Org. Chem.* **1980**, 45(1), 48-61.
- [168] S. J. Eitelman, R. H. Hall, A. Jordaan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**(6), 595-600.
- [169] L. Somsak, I. Nemeth, *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, 12(4-5), 679-684.
- [170] J. H. P. Pollon, G. Llewellyn, J. M. Williams, *Synthesis* **1989**(10), 758-759.
- [171] P. de Pouilly, A. Chenede, J. M. Mallet, P. Sinay, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130(3), 256-265.
- [172] C. L. Forbes, R. W. Franck, *J. Org. Chem.* **1999**, 64(4), 1424-1425.
- [173] K. P. R. Kartha, R. A. Field, *Tetrahedron* **1997**, 53(34), 11753-11766.
- [174] A. Fernandez-Mayoralas, A. Marra, M. Trumtel, A. Veyrieres, P. Sinay, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30(19), 2537-2540.
- [175] B. K. Shull, Z. Wu, M. Koreeda, *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, 15(8), 955-964.
- [176] E. Wieczorek, J. Thiem, *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, 17(4-5), 785-809.
- [177] G. Descotes, J.-C. Martin, *Carbohydr. Res.* **1977**, 56(1), 168-172.
- [178] R. J. Ferrier, N. Prasad, *J. Chem. Soc. C* **1969**(4), 570-575.
- [179] R. N. De Oliveira, J. R. D. F. Filho, R. M. Srivastava, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43(12), 2141-2143.
- [180] G. Gryniewicz, W. Priebe, A. Zamojski, *Carbohydr. Res.* **1979**, 68(1), 33-41.
- [181] B. S. Babu, K. K. Balasubramanian, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40(31), 5777-5778.
- [182] C. Masson, J. Soto, M. Bessodes, *Synlett* **2000**(9), 1281-1282.
- [183] B. S. Babu, K. K. Balasubramanian, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41(8), 1271-1274.
- [184] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, C. V. S. R. Murthy, G. M. Kumar, *Synlett* **2000**(10), 1450-1451.
- [185] D. R. Kelly, M. R. Picton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**(10), 1559-1569.
- [186] G. V. M. Sharma, K. Venkata Ramanaiiah, K. Krishnudu, *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, 5(10), 1905-1908.
- [187] R. J. Ferrier, *Methods. Carbohydr. Chem.* **1965**, 20, 67.
- [188] S. Hanessian, P. C. Tyler, Y. Chapleur, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22(46), 4583-4586.
- [189] N. Moufid, Y. Chapleur, P. Mayon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**(8), 999-1007.
- [190] G. Zemplén, E. Pacsu, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, 62, 1613-1614.
- [191] B. Helferich, *Adv. Carbohydr. Chem* **1948**, 3, 79-111.
- [192] B. Das, G. Mahender, V. Sunil Kumar, N. Chowdhury, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45(36), 6709-6711.
- [193] P. D. Cesare, B. Gross, *Carbohydr. Res.* **1976**, 48(2), 271-276.
- [194] P. Caubère, *Le transfert de phase et son utilisation en synthèse organique*, Masson Paris, **1982**.
- [195] T. Belghiti, J.-P. Joly, H. Alem, Y. Chapleur, *C. R. Chimie.* **2003**, 6(5-6), 553-564.
- [196] M. Srinivasan, S. Sankararaman, H. Hopf, I. Dix, P. G. Jones, *J. Org. Chem.* **2001**, 66(12), 4299-4303.
- [197] K. Ziegler, *Methoden der Organischen (Houben Weyl)*, Georg Thieme, Verlag, Stuttgart, 4/2, **1955**, p. 729.
- [198] R. T. Blickenstaff, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82(14), 3673-3676.
- [199] A. Ichihara, M. Ubukata, S. Sakamura, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18(39), 3473-3476.
- [200] G. Hoefle, W. Steglich, H. Vorbrueggen, *Angew Chem (Int Ed Engl)* **1978**, 17(8), 569-570, 573.
- [201] F. Toda, Y. Tokumaru, *Chem. Lett.* **1990**(6), 987-990.
- [202] Y. Wang, T. Ikeda, H. Ikeda, A. Ueno, F. Toda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67(6), 1598-1607.

- [203] O. Hayashida, I. Hamachi, *J. Org. Chem.* **2004**, 69(10), 3509-3516.
- [204] Y. Chapleur, These de l'U.H.P. Nancy 1 (Nancy), **1976**.
- [205] B. Castro, C. Selve, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**(12), 4368-4373.
- [206] B. Castro, C. Selve, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**(6), 2296-2298.
- [207] A. Dubes, G. Degobert, H. Fessi, H. Parrot-Lopez, *Carbohydr. Res.* **2003**, 338(21), 2185-2193.
- [208] D. J. Chambers, G. R. Evans, A. J. Fairbanks, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14(13), 1767-1769.
- [209] A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1893**, 48, 94.
- [210] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, 75(13), 604-637.
- [211] R. Huisgen, R. Knorr, L. Moebius, G. Szeimies, *Chem. Ber.* **1965**, 98(12), 4014-4021.
- [212] K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98(2), 863-910.
- [213] L. F. Tietze, G. Kettschau, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 189(Stereoselective Heterocyclic Synthesis I), 1-120.
- [214] H. Waldmann, *Synthesis* **1994**(6), 535-551.
- [215] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, 67(9), 3057-3064.
- [216] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41(14), 2596-2599.
- [217] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40(11), 2005-2021.
- [218] S. Chassaing, M. Kumarraja, A. S. S. Sido, P. Pale, J. Sommer, *Org. Lett.* **2007**, 9(5), 883-886.
- [219] L. D. Pachón, J. H. van Maarseveen, G. Rothenberg, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347(6), 811-815.
- [220] S. Kamijo, T. Jin, Z. Huo, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2004**, 69(7), 2386-2393.
- [221] V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**(1), 51-68.
- [222] W. G. Lewis, F. G. Magallon, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126(30), 9152-9153.
- [223] E. H. Ryu, Y. Zhao, *Org. Lett.* **2005**, 7(6), 1035-1037.
- [224] J. H. van Maarseveen, W. S. Horne, M. R. Ghadiri, *Org. Lett.* **2005**, 7(20), 4503-4506.
- [225] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127(1), 210-216.
- [226] F. Perez-Balderas, M. Ortega-Munoz, J. Morales-Sanfrutos, F. Hernandez-Mateo, F. G. Calvo-Flores, J. A. Calvo-Asin, J. Isac-Garcia, F. Santoyo-Gonzalez, *Org. Lett.* **2003**, 5(11), 1951-1954.
- [227] M. Malkoch, K. Schleicher, E. Drockenmuller, C. J. Hawker, T. P. Russell, P. Wu, V. V. Fokin, *Macromolecules* **2005**, 38(9), 3663-3678.
- [228] P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Frechet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43(30), 3928-3932.
- [229] P. Appukkuttan, W. Dehaen, V. V. Fokin, E. Van Der Eycken, *Org. Lett.* **2004**, 6(23), 4223-4225.
- [230] G. Molteni, C. L. Bianchi, G. Marinoni, N. Santo, A. Ponti, *New J. Chem.* **2006**, 30(8), 1137-1139.
- [231] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127(46), 15998-15999.
- [232] T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, 6(17), 2853-2855.
- [233] S. S. Gupta, J. Kuzelka, P. Singh, W. G. Lewis, M. Manchester, M. G. Finn, *Bioconjugate Chem.* **2005**, 16(6), 1572-1579.
- [234] B. F. Straub, *Chem. Commun.* **2007**(37), 3868-3870.
- [235] C. Nolte, P. Mayer, B. F. Straub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46(12), 2101-2103.

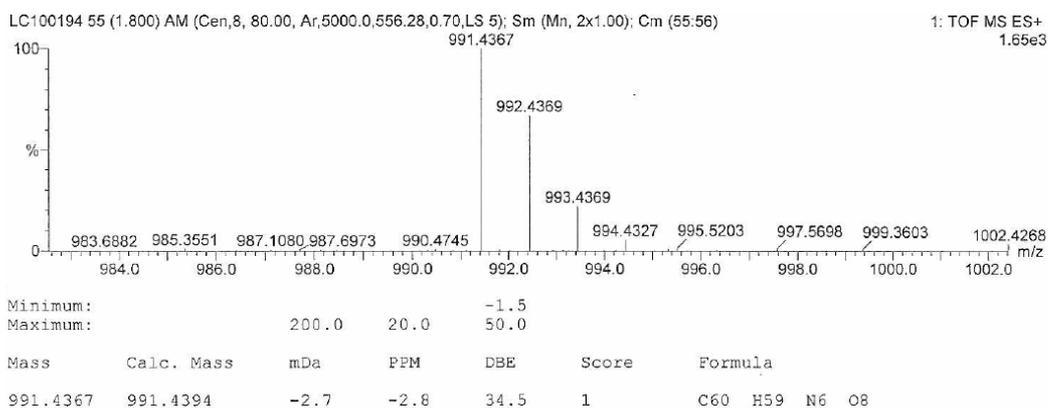
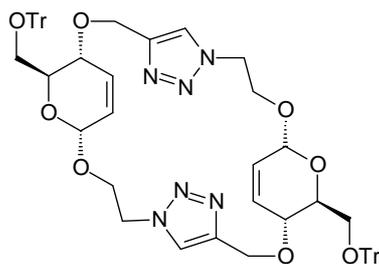
- [236] H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today* **2003**, 8(24), 1128-1137.
- [237] P. Wu, V. V. Fokin, *Aldrichimica Acta* **2007**, 40(1), 7-17.
- [238] J. E. Moses, A. D. Moorhouse, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36(8), 1249-1262.
- [239] D. Alessandro, *Chemistry - An Asian Journal* **2007**, 2(6), 700-708.
- [240] S. Dedola, S. A. Nepogodiev, R. A. Field, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5(7), 1006-1017.
- [241] R. Perion, V. Ferrieres, M. Isabel Garcia-Moreno, C. Ortiz Mellet, R. Duval, J. M. Garcia Fernandez, D. Plusquellec, *Tetrahedron* **2005**, 61(38), 9118-9128.
- [242] K. A. Connors, *Binding Constants: The Measurements of Molecular Complex Stability*, **1987**.
- [243] J. Nishijo, M. Nagai, *J. Pharm. Sci.* **1991**, 80(1), 58-62.
- [244] J. F. Billing, U. J. Nilsson, *J. Org. Chem.* **2005**, 70(12), 4847-4850.
- [245] S. Punna, J. Kuzelka, Q. Wang, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44(15), 2215-2220.
- [246] K. Oh, Z. Guan, *Chem. Commun.* **2006**(29), 3069-3071.
- [247] K. C. Chang, I. H. Su, A. Senthilvelan, W. S. Chung, *Org. Lett.* **2007**, 9(17), 3363-3366.
- [248] A. Casnati, D. Sciotto, G. Arena, *Calixarenes* **2001**, 440-456.
- [249] S. a. Jarosz, B. Lewandowski, A. Listkowski, *Synthesis* **2008**(6), 913-916.
- [250] O. Hernandez, S. K. Chaudhary, R. H. Cox, J. Porter, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22(16), 1491-1494.
- [251] J. Marco-Contelles, *J. Org. Chem.* **1996**, 61(22), 7666-7670.
- [252] W. Lwowski, 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, Vol. 1, **1984**, p. 559.
- [253] B. Hoffmann, B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta.* **2002**, 85(1), 265-287.
- [254] B. Dumont-Hornebeck, *These de l'U.H.P. Nancy 1* **1997**.
- [255] P. Di Cesare, B. Gross, *Synthesis* **1979**(6), 458-461.
- [256] Y. M. Wu, J. Deng, Y. Li, Q. Y. Chen, *Synthesis* **2005**(8), 1314-1318.
- [257] V. D. Bock, R. Perciaccante, T. P. Jansen, H. Hiemstra, J. H. vanMaarseveen, *Org. Lett.* **2006**, 8(5), 919-922.
- [258] K. D. Bodine, D. Y. Gin, M. S. Gin, *Org. Lett.* **2005**, 7(20), 4479-4482.
- [259] B. L. Wilkinson, L. F. Bornaghi, S.-A. Poulsen, T. A. Houston, *Tetrahedron* **2006**, 62(34), 8115-8125.
- [260] J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, 98(5), 1743-1754.
- [261] A. R. Khan, P. Forgo, K. J. Stine, V. T. D'Souza, *Chem. Rev.* **1998**, 98(5), 1977-1996.
- [262] H. Ikeda, M. Nakamura, N. Ise, N. Oguma, A. Nakamura, T. Ikeda, F. Toda, A. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118(45), 10980-10988.
- [263] P. R. Ashton, R. Koniger, J. F. Stoddart, D. Alker, V. D. Harding, *J. Org. Chem.* **1996**, 61(3), 903-908.
- [264] F. Djedaini-Pilard, J. Desalos, B. Perly, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34(15), 2457-2460.
- [265] D. T. Bong, T. D. Clark, J. R. Granja, M. R. Ghadiri, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40(6), 988-1011.
- [266] D. Seebach, J. L. Matthews, A. Meden, T. Wessels, C. Baerlocher, L. B. McCusker, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80(1), 173-182.
- [267] T. D. Clark, L. K. Buehler, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120(4), 651-656.
- [268] J. R. Granja, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116(23), 10785-10786.
- [269] D. D. Long, N. L. Hungerford, M. D. Smith, D. E. A. Brittain, D. G. Marquess, T. D. W. Claridge, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40(11), 2195-2198.

- [270] E. Graf von Roedern, E. Lohof, G. Hessler, M. Hoffmann, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*(42), 10156-10167.
- [271] R. M. van Well, H. S. Overkleeft, M. Overhand, E. Vang Carstensen, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*(48), 9331-9335.
- [272] E. Locardi, M. Stockle, S. Gruner, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*(34), 8189-8196.
- [273] J. Lehmann, E. Kleinpeter, J. Krechl, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1991**, *10*(2), 233-239.
- [274] J. P. Behr, J. M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*(7), 1743-1747.
- [275] R. Rymden, J. Carlfors, P. Stilbs, *Journal of Inclusion Phenomena* **1983**, *1*(2), 159-167.
- [276] A. Gafni, Y. Cohen, R. Katakay, S. Palmer, D. Parker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**(1), 19-24.
- [277] M. Ménand, J. C. Blais, L. Hamon, J. M. Valéry, J. Xie, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*(11), 4423-4430.
- [278] J. F. Billing, U. J. Nilsson, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*(6), 991-993.
- [279] J. F. Billing, U. J. Nilsson, *Tetrahedron* **2005**, *61*(4), 863-874.
- [280] M. Andreini, C. Taillefumier, B. Fernette, Y. Chapleur, *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 360-364.
- [281] T. K. Chakraborty, P. Srinivasu, E. Bikshapathy, R. Nagaraj, M. Vairamani, S. K. Kumar, A. C. Kunwar, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*(16), 6257-6263.
- [282] G. Haberhauer, F. Rominger, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*(36), 6335-6338.
- [283] T. K. Chakraborty, S. Tapadar, S. Kiran Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*(7), 1317-1320.
- [284] L. Somogyi, G. Haberhauer, J. Rebek, *Tetrahedron* **2001**, *57*(9), 1699-1708.
- [285] E. M. Zubin, D. A. Stetsenko, T. S. Zatsepin, M. J. Gait, T. S. Oretskaya, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*(16), 4912-4920.
- [286] B. Fraser-Reid, S. Y.-K. Tam, B. Radatus, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*(13), 2005-2016.
- [287] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*(1), 635-646.
- [288] F. L. Lin, H. M. Hoyt, H. vanHalbeek, R. G. Bergman, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*(8), 2686-2695.
- [289] W. Q. Tian, Y. A. Wang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*(13), 4299-4308.
- [290] V. Theodorou, K. Skobridis, A. G. Tzakos, V. Ragoussis, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*(46), 8230-8233.
- [291] C. Galli, L. Mandolini, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**(4), 251-253.
- [292] X. Shi, J. C. Fettinger, J. T. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*(27), 6738-6739.
- [293] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*(21), 7512-7515.
- [294] P. H. Seeberger, M. T. Bilodeau, S. J. Danishefsky, *Aldrichimica Acta* **1997**, *30*(3), 75-92.
- [295] N. Moufid, Y. Chapleur, P. Mayon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**(8), 991-998.
- [296] P. Crotti, V. Di Bussolo, L. Favero, F. Macchia, M. Pineschi, *Tetrahedron* **2002**, *58*(30), 6069-6091.
- [297] G. Descotes, J.-C. Martin, D. Tachi, *Carbohydr. Res.* **1978**, *62*(1), 61-71.
- [298] J. W. Van Cleve, *Carbohydr. Res.* **1971**, *17*(2), 461-464.
- [299] S. Knapp, P. J. Kukkola, S. Sharma, T. G. M. Dhar, A. B. J. Naughton, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*(22), 5700-5710.
- [300] K. R. Wood, P. W. Kent, D. Fisher, *J. Chem. Soc. C* **1966**(10), 912-915.
- [301] M. Sharma, R. K. Brown, *Can. J. Chem.* **1966**, *44*(23), 2825-2835.
- [302] H. Y. Godage, D. J. Chambers, G. R. Evans, A. J. Fairbanks, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*(21), 3772-3786.

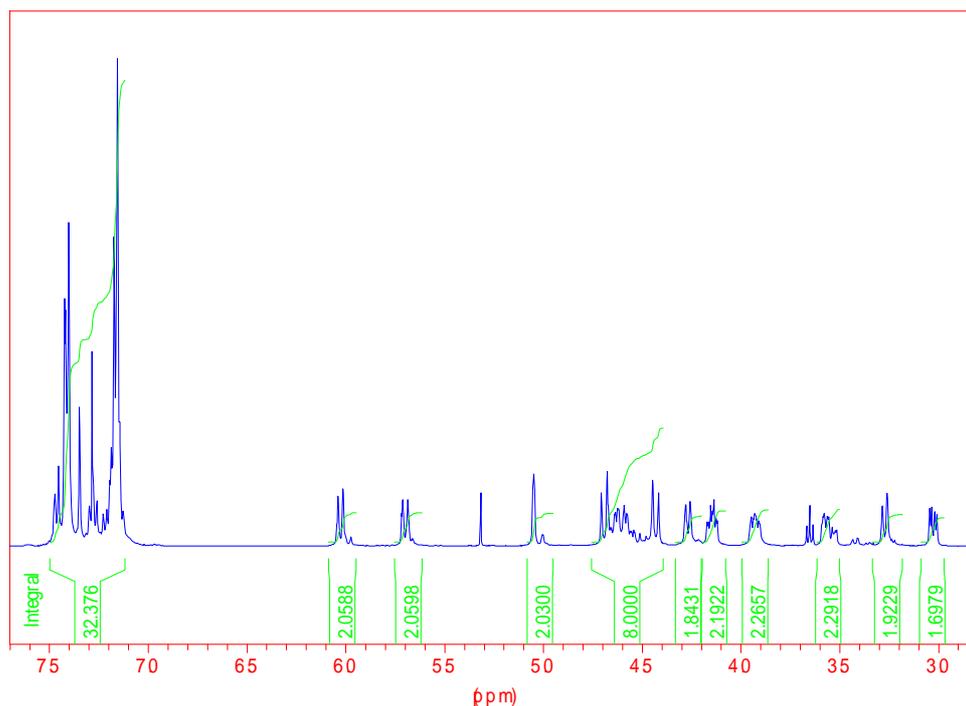
- [303] J. Marco-Contelles, J. Ruiz-Caro, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*(22), 8302-8310.

Annexes

Annexe 1: Spectres HRMS ESI⁺ et RMN ¹H du composé 129

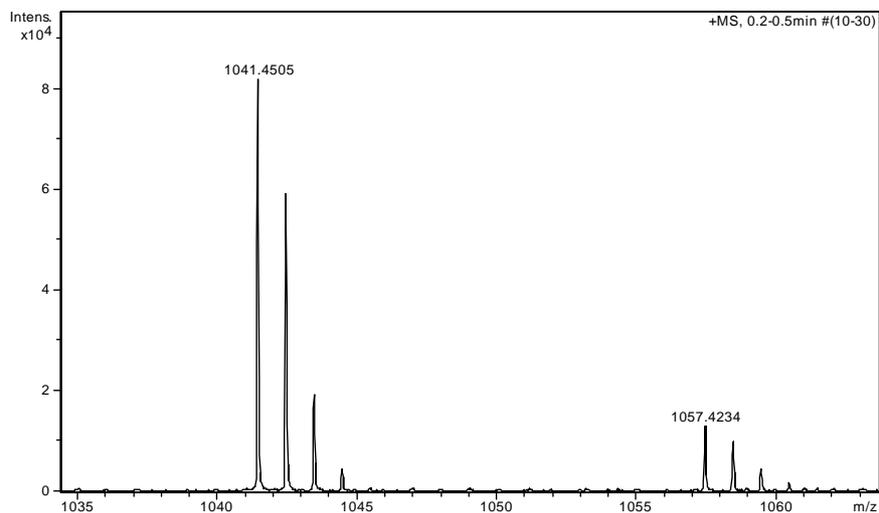
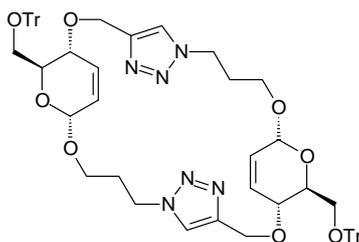


¹H Standard



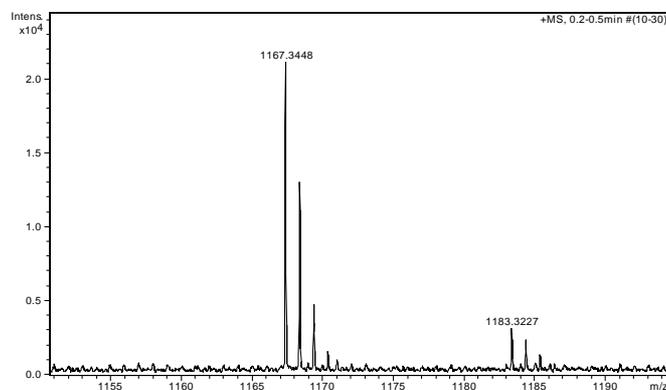
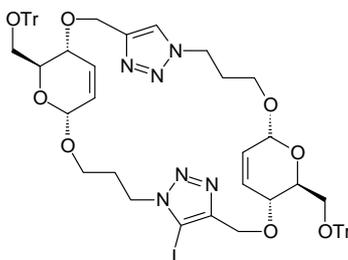
Les protons du triazole se recourent avec le massif des protons du trityle et nous observons la totalité des noyaux.

Annexe 2 : Spectre HRMS ESI⁺ du composé 130



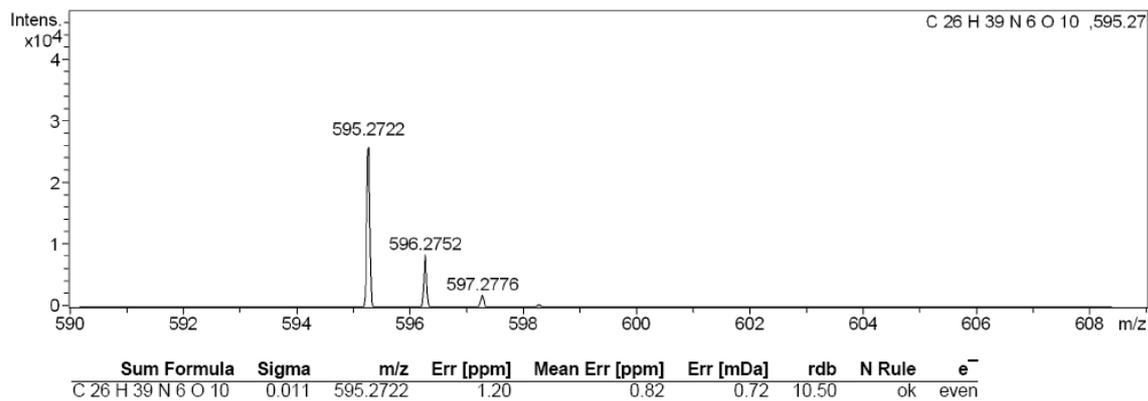
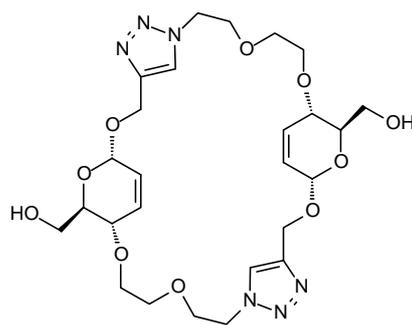
| Sum Formula | Sigma | m/z | Err [ppm] | Mean Err [ppm] | Err [mDa] | rdb | N Rule | e ⁻ |
|-----------------------|-------|-----------|-----------|----------------|-----------|-------|--------|----------------|
| C 62 H 62 K 1 N 6 O 8 | 0.033 | 1057.4261 | 2.50 | 2.25 | 2.64 | 34.50 | ok | even |

Annexe 3: Spectre HRMS ESI⁺ du composé 131

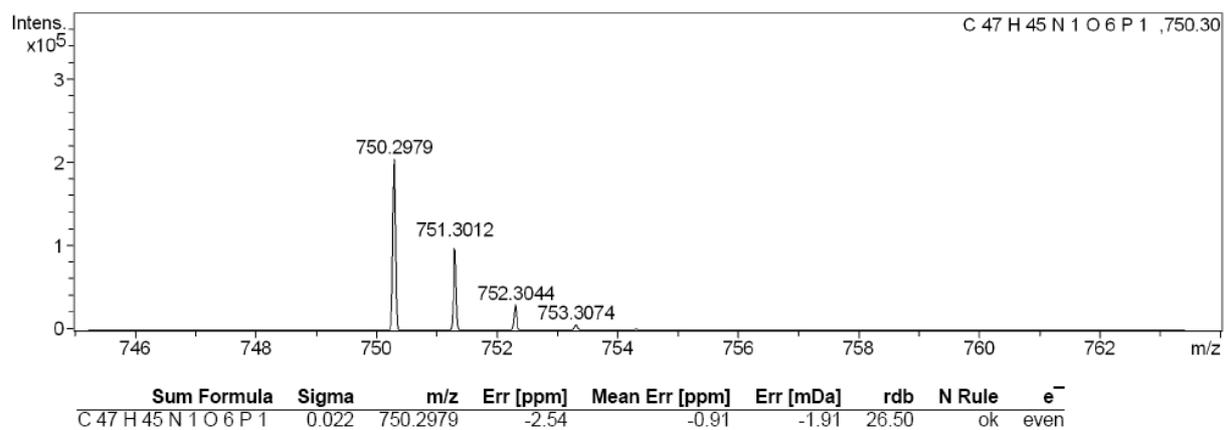
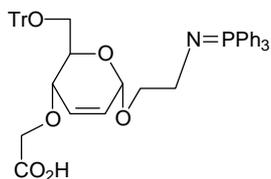


| Sum Formula | Sigma | m/z | Err [ppm] | Mean Err [ppm] | Err [mDa] | rdb | N Rule | e ⁻ |
|----------------------------|-------|-----------|-----------|----------------|-----------|-------|--------|----------------|
| C 62 H 61 I 1 N 6 Na 1 O 8 | 0.051 | 1167.3488 | 3.40 | 1.40 | 3.97 | 34.50 | ok | even |

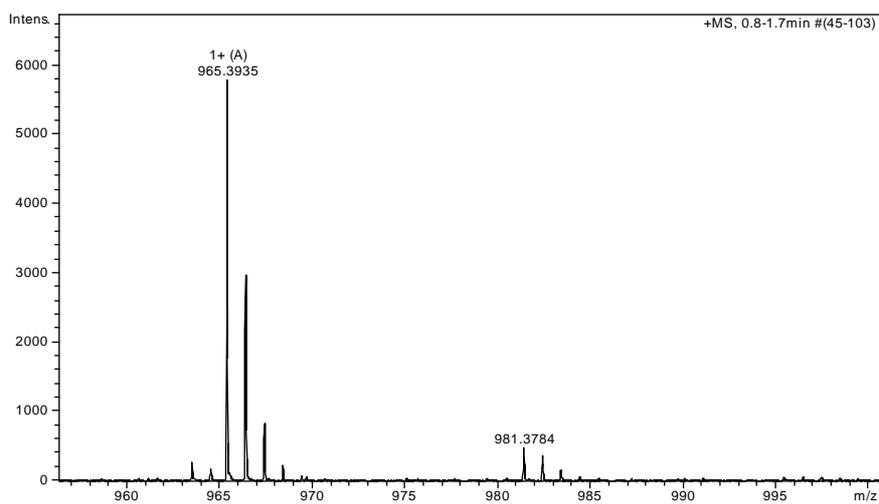
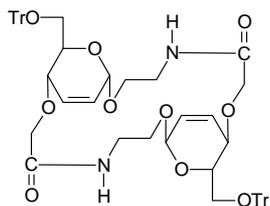
Annexe 4: Spectre HRMS ESI⁺ du composé 135



Annexe 5: Spectre HRMS ESI⁺ du composé 149

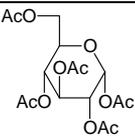
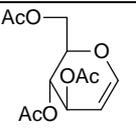
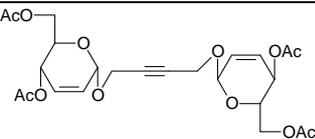
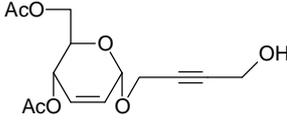
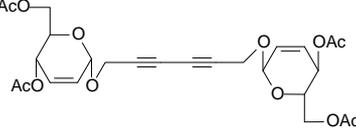
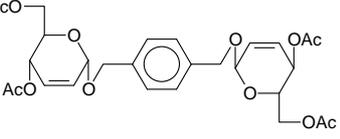
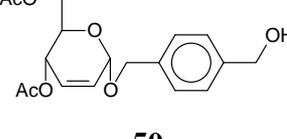
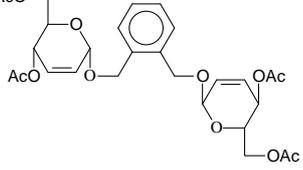
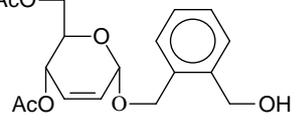
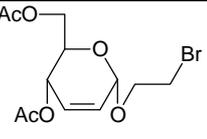
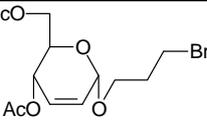
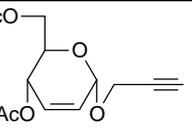
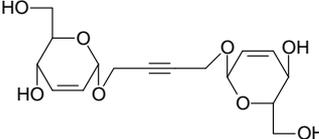
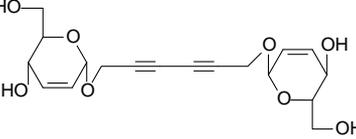
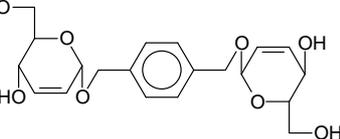
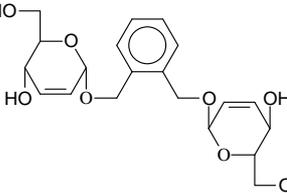
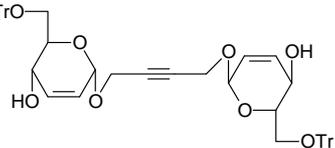
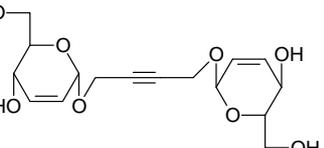
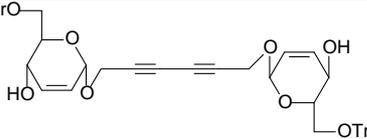
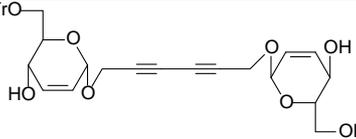
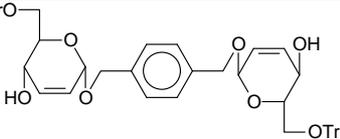


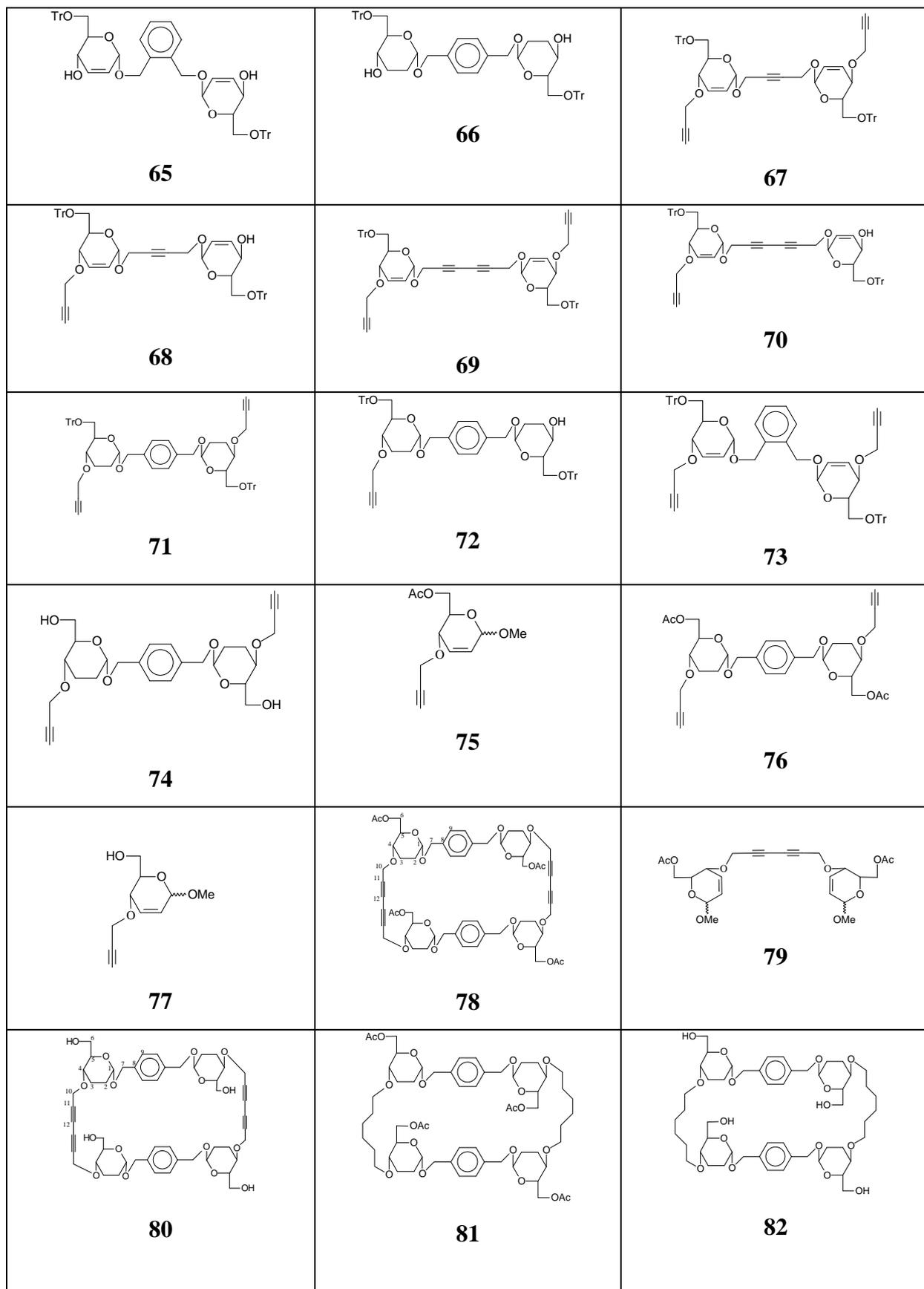
Annexe 6: Spectre HRMS ESI⁺ du composé 152

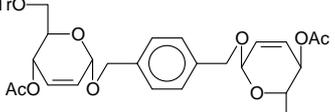
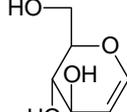
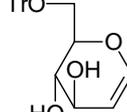
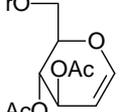
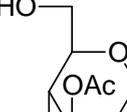
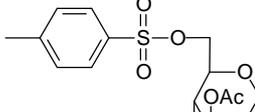
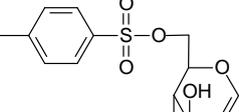
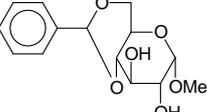
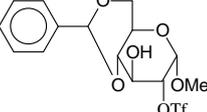
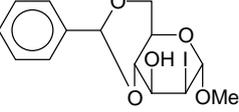
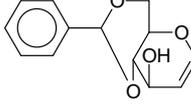
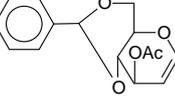
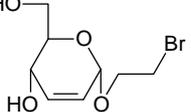
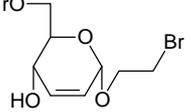
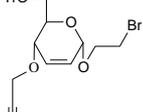
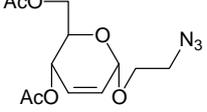
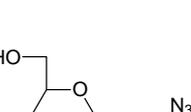
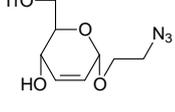
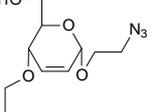
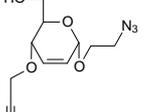
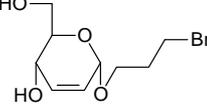
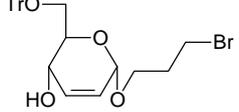
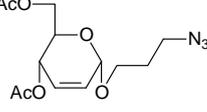


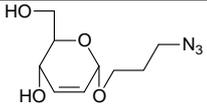
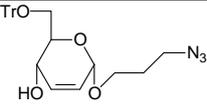
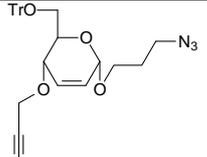
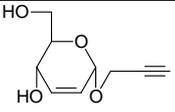
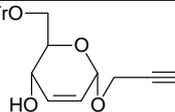
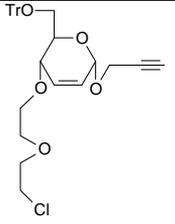
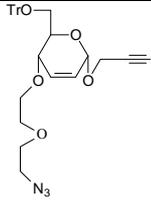
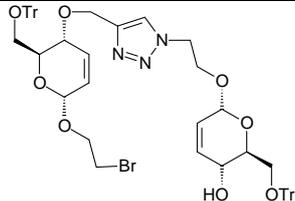
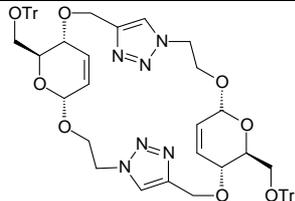
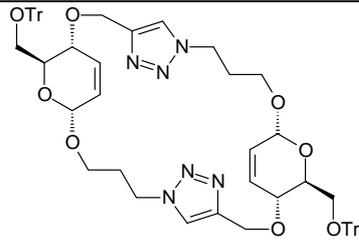
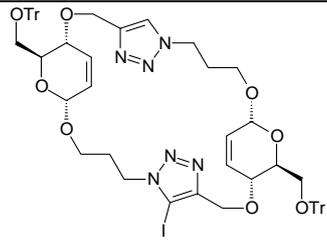
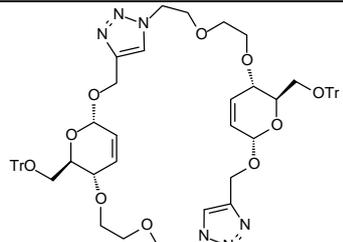
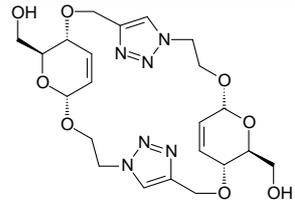
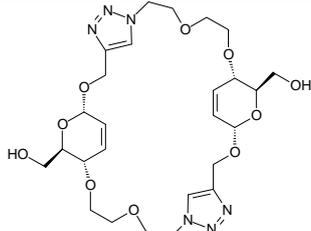
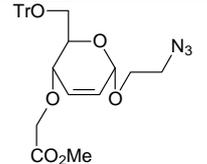
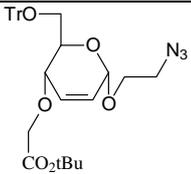
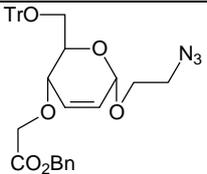
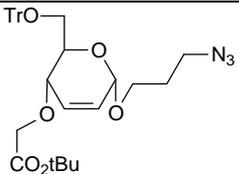
| Sum Formula | Sigma | m/z | Err [ppm] | Mean Err [ppm] | Err [mDa] | rdb | N Rule | e ⁻ |
|--|-------|----------|-----------|----------------|-----------|-------|--------|----------------|
| C ₅₈ H ₅₈ N ₂ Na ₁ O ₁₀ | 0.069 | 965.3984 | 5.09 | 5.47 | 4.92 | 30.50 | ok | even |

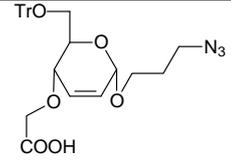
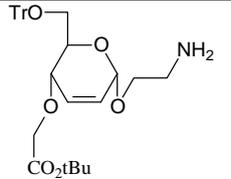
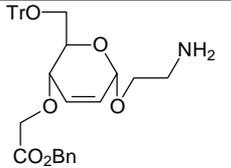
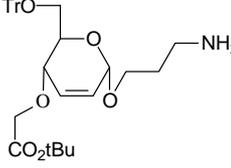
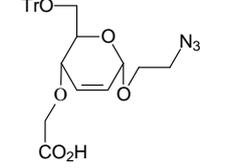
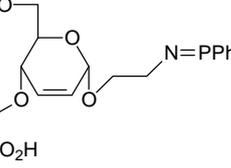
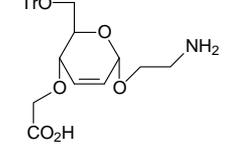
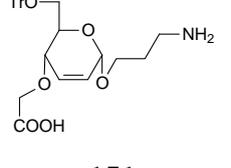
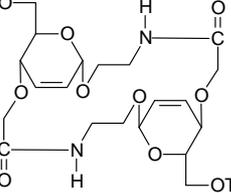
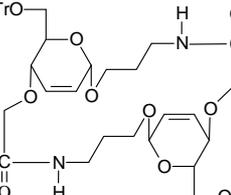
Annexe 7 : Liste des produits synthétisés

| | | |
|--|--|--|
|  <p style="text-align: center;">44</p> |  <p style="text-align: center;">45</p> |  <p style="text-align: center;">46</p> |
|  <p style="text-align: center;">47</p> |  <p style="text-align: center;">48</p> |  <p style="text-align: center;">49</p> |
|  <p style="text-align: center;">50</p> |  <p style="text-align: center;">51</p> |  <p style="text-align: center;">52</p> |
|  <p style="text-align: center;">53</p> |  <p style="text-align: center;">54</p> |  <p style="text-align: center;">55</p> |
|  <p style="text-align: center;">56</p> |  <p style="text-align: center;">57</p> |  <p style="text-align: center;">58</p> |
|  <p style="text-align: center;">59</p> |  <p style="text-align: center;">60</p> |  <p style="text-align: center;">61</p> |
|  <p style="text-align: center;">62</p> |  <p style="text-align: center;">63</p> |  <p style="text-align: center;">64</p> |



| | | |
|---|---|---|
|  <p style="text-align: center;">83</p> |  <p style="text-align: center;">84</p> |  <p style="text-align: center;">85</p> |
|  <p style="text-align: center;">86</p> |  <p style="text-align: center;">87</p> |  <p style="text-align: center;">88</p> |
|  <p style="text-align: center;">89</p> |  <p style="text-align: center;">90</p> |  <p style="text-align: center;">91</p> |
|  <p style="text-align: center;">92</p> |  <p style="text-align: center;">93</p> |  <p style="text-align: center;">94</p> |
|  <p style="text-align: center;">89</p> |  <p style="text-align: center;">101</p> |  <p style="text-align: center;">102</p> |
|  <p style="text-align: center;">103</p> |  <p style="text-align: center;">109</p> |  <p style="text-align: center;">110</p> |
|  <p style="text-align: center;">111</p> |  <p style="text-align: center;">112</p> |  <p style="text-align: center;">113</p> |
|  <p style="text-align: center;">114</p> |  <p style="text-align: center;">115</p> |  <p style="text-align: center;">116</p> |

| | | |
|---|---|---|
|  <p style="text-align: center;">117</p> |  <p style="text-align: center;">118</p> |  <p style="text-align: center;">119</p> |
|  <p style="text-align: center;">120</p> |  <p style="text-align: center;">121</p> |  <p style="text-align: center;">122</p> |
|  <p style="text-align: center;">123</p> |  <p style="text-align: center;">124</p> |  <p style="text-align: center;">129</p> |
|  <p style="text-align: center;">130</p> |  <p style="text-align: center;">131</p> |  <p style="text-align: center;">132</p> |
|  <p style="text-align: center;">133</p> |  <p style="text-align: center;">135</p> |  <p style="text-align: center;">140</p> |
|  <p style="text-align: center;">141</p> |  <p style="text-align: center;">142</p> |  <p style="text-align: center;">143</p> |

| | | |
|--|---|---|
|  <p style="text-align: center;">144</p> |  <p style="text-align: center;">145</p> |  <p style="text-align: center;">146</p> |
|  <p style="text-align: center;">147</p> |  <p style="text-align: center;">148</p> |  <p style="text-align: center;">149</p> |
|  <p style="text-align: center;">150</p> |  <p style="text-align: center;">151</p> |  <p style="text-align: center;">152</p> |
|  <p style="text-align: center;">153</p> | | |

RESUME

Les glycophanes sont des molécules cycliques, chirales contenant des sucres séparés par des segments hydrocarbonés. Ils sont considérés comme des hybrides de cyclophanes et de cyclodextrines. Ce travail concerne la synthèse de glycophanes symétriques à partir du D-glucal. Après la synthèse de *O*-glycosides insaturés et de *bis-O*-glycosides d'alkyle 2,3 insaturés par réarrangement de Ferrier, nous avons préparé des précurseurs bifonctionnels pour différentes réactions de macrocyclisation pour l'obtention de ces macrocycles à savoir les *bis*-ethers de propargyle pour la réaction de Glaser ; les azido-alcynes pour la réaction de Huisgen et les amino-acides de sucres pour le couplage peptidique.

Les conditions de dilution ont permis d'obtenir des molécules-cages de symétrie C_2 que nous avons déprotégées pour des essais de complexation.

Mots-clés: *O*-glycoside insaturé ; azido-alkyne ; amino-acide de sucre ; macrocycle ; glycopane.

ABSTRACT

The aim of this work was the design and synthesis of symmetrical glycophanes from D-glucal. Glycophanes may be considered as sugar-cyclophanes hybrids. Having prepared unsaturated *O*-glycosides and unsaturated alkyl *bis*-2,3-*O*-glycosides by a Ferrier rearrangement, we synthesized bifunctional precursors for various reactions of macrocyclization: propargyl-ethers for the reaction of Glaser; azido-alkynes for the reaction of Huisgen and sugar amino-acids for the peptide coupling.

The conditions of dilution allowed us to obtain C_2 symmetric molecule-cages which were deprotected for complexation purposes.

Keywords: Unsaturated *O*-glycoside; alkyne-azide; sugar amino-acid; macrocycle; glycopane.