

CHIMIE DES SUCRES SANS GROUPEMENTS PROTECTEURS - I - ESTERIFICATION
REGIOSELECTIVE DE L'HYDROXYLE ANOMERE DU LACTOSE, DU MALTOSE ET DU GLUCOSE[†]

Daniel PLUSQUELLEC^{*}, Fabienne ROULLEAU, Françoise BERTHO, Martine LEFEUVRE

E.N.S.C.R., U.A. n° 482, Avenue du Général Leclerc, F-35700 RENNES-BEAULIEU

et Eric BROWN^{*}

Faculté des Sciences, U.A. n° 482, Route de Laval, B.P. 535, F-72017 LE MANS

(Received in France 28 January 1986)

Abstract - Treatment of acyl chlorides 4 with mercaptothiazoline, mercapto-benzothiazole, p-nitrophenol and 8-hydroxyquinoline in the presence of Et₃N, afforded high yields of the corresponding reactive amides 5a-h, S-thioesters 6e-h and aryl esters 7e-h and 8a-h, respectively. The esters 6e-h, 7e-h and 8e-h reacted with excess β-lactose in pyridine, to give the corresponding β-esters 9e-h resulting from esterification of the anomeric hydroxyl of the sugar. The amides 5c, f-h gave the α-lactosyl esters 9c, f-h. The amide 5e and the esters 8b,c,e reacted with β-maltose, thus affording the corresponding β-maltosyl esters 10b,c,e, whereas the compounds 8a-e reacted with β-glucose, yielding the corresponding β-glucosyl esters 11a-e. This appears to be one of the very few selective chemical modifications of sugars known, which do not involve the tedious protection-deprotection methodology. The now commercially available maltosyl and glucosyl esters 10e and 11d-e are new non-ionic, and water-soluble detergents which could be used for studies of cell membrane proteins.

Les monoesters en 1 de mono- et d'oligosaccharides réducteurs sont très courants dans la nature. Le stéviolside, bien connu pour son pouvoir sucrant, et l'asiaticoside sont des dérivés d'acides terpéniques ; les esters les plus fréquents sont cependant dérivés d'acides phénoliques (galloyl-1-O-β-D-glucose ou tannin de la rhubarbe chinoise) ou d'acides éthyléniques (hydroxycinnamiques, oléique, linoléique, etc.). Très recherchés en raison de leurs propriétés physiologiques et de leur intérêt taxonomique, des composés analogues ont été synthétisés au laboratoire, traditionnellement selon deux méthodes principales :

a) La réaction de type KOENIGS-KNORR¹ utilise l'action d'un carboxylate d'argent sur le dérivé bromé en 1 d'un sucre peracétylé. Cette méthode nécessite la préparation préalable du dérivé monobromé du sucre ainsi que celle du sel d'argent de l'acide. La déprotection finale des hydroxyles primaires et secondaires de l'ester formé constitue une étape critique, qui s'accompagne de réactions d'hydrolyse, d'anomérisation et de migration des groupes acyles. Ce type de réaction a été amélioré récemment par TRIVEDI,² qui opère en milieu biphasique et utilise le sel de sodium de

[†] Note préliminaire : F.ROULLEAU, D.PLUSQUELLEC et E.BROWN, *Tetrahedron lett.*, **24**, 719 (1983).

l'acide, mais ne résout en rien le problème posé par la déprotection finale. Par contre, la protection des hydroxyles en 2,3,4 et 6 du glucose par des groupes trifluoroacétyles plus aisément hydrolysables a récemment permis la synthèse du tuliposide,³ inaccessible par les méthodes traditionnelles.

b) Les méthodes dites de "condensation" utilisent l'action d'un réactif acylant convenable sur l'hydroxyle en 1 d'un sucre perbenzylé. Ces réactions sont utilisées dans les synthèses d'esters aliphatiques saturés ou d'esters d'aryle, mais ne sont naturellement pas applicables au cas des esters d'acides éthyléniques car ceux-ci sont susceptibles d'être réduits lors de la déprotection par hydrogénation catalytique.

La méthode la plus courante, dite A.A.E. (accelerated active ester method) est basée sur une transestérification, catalysée par un excès d'imidazole, d'esters de pentachlorophényle et de *p*-nitrophényle.⁴

Les estérifications directes utilisant l'acide libre, nécessitent l'emploi du DCC comme agent de condensation et l'imidazole comme catalyseur.⁵

PFEFFER et coll.⁶ font réagir des chlorures d'acides sur le sel de lithium du tétrabenzyl-2,3,4,6-D-glucopyranose et le choix raisonné du solvant permet d'orienter la réaction vers la formation sélective de l'ester de configuration α ou de son isomère β .

Enfin, l'emploi de tributylstannyléthers en 1 du glucose tétrabenzylé⁷ permet d'accéder aux monoesters avec de bons rendements.

Ces méthodes efficaces de condensation ne peuvent cependant s'affranchir du délicat problème de la protection et de la déprotection alternées des fonctions hydroxyles et des réactions secondaires qui en résultent.⁸

c) Il faut attendre les travaux de PFANDER et coll.⁹ pour rencontrer des acylations régio et stéréosélectives de l'hydroxyle anomère du glucose et du maltose non protégés par des *N*-acylimidazoles et -triazoles. Ces réactions sont souvent complexes sur le plan expérimental car elles utilisent des réactifs coûteux tels que les carbonyldiimidazole et -triazole, et même instables tels que les *N*-acyltriazoles.

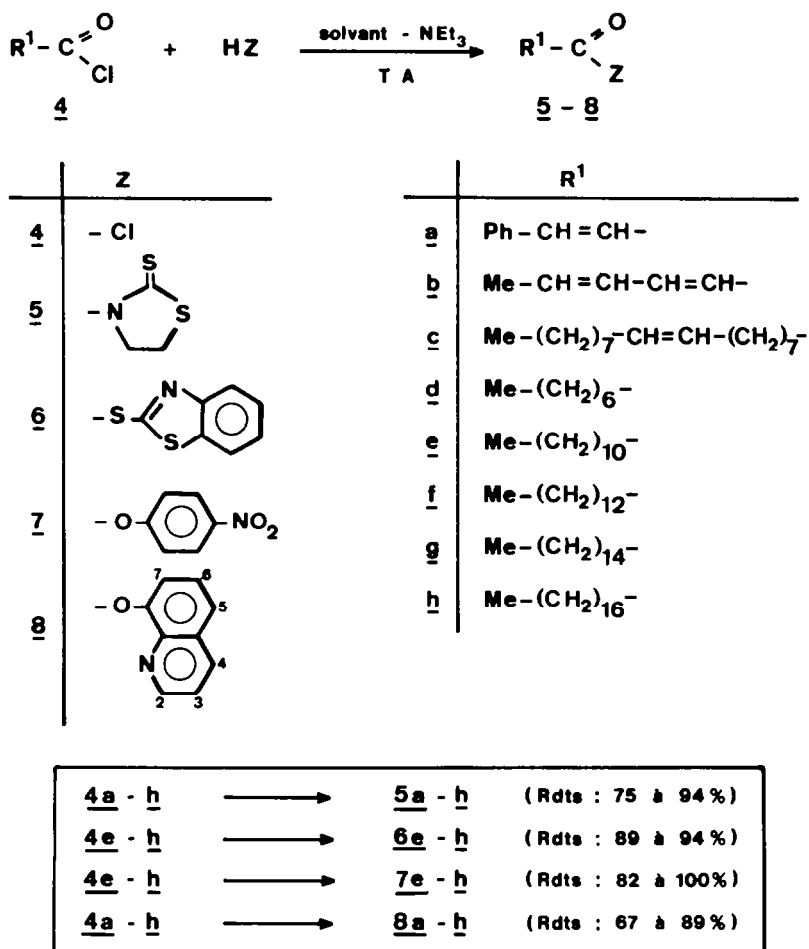
La stratégie que nous avons adoptée dans le présent travail pour la synthèse de monoesters en 1 du lactose 1, du maltose 2 et du glucose 3, repose, pour deux raisons principales, sur l'utilisation directe des sucres non protégés : 1) la recherche de méthodes générales applicables aussi bien en série éthylénique qu'en série aliphatique saturée, et 2) la mise au point de synthèses peu coûteuses, c'est-à-dire utilisant des réactifs économiques ainsi qu'un nombre limité d'étapes.

Ayant constaté que les chlorures d'acides 4 réagissent invariablement sur les mono- et oligosaccharides 1, 2 et 3 pour donner des mélanges de mono-, di- et triesters, nous avons envisagé de les remplacer par des réactifs acylants considérés comme plus sélectifs.

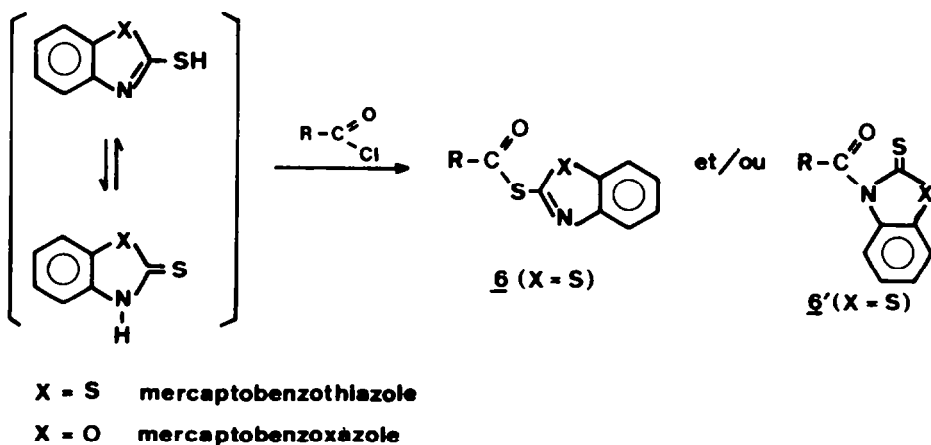
Préparation des réactifs acylants

Les *N*-acylthiazolidinethiones-2 de type 5 ont été utilisées à diverses reprises depuis 1977 par l'un d'entre nous,¹⁰ puis par FUJITA et coll.¹¹ pour acyler, dans des conditions ménagées, des amines fonctionnalisées. Nous avons préparé les thiones 5 selon une méthode peu appliquée en série aliphatique, par action directe de la mercaptothiazoline sur les chlorures d'acides 4 dans le dichlorométhane en présence de NEt_3 , ce qui évite l'utilisation de réactifs coûteux tels que le DCC,¹⁰ ou dangereux tels que les sels de thallium.¹¹ Les *N*-acylthiazolidinethiones 5a-h sont ainsi obtenues avec de bons rendements (voir Fig. 1). Seuls les composés 5a et 5g avaient été signalés jusqu'à présent dans la littérature.^{11c}

Bien que la réactivité des *S*-thioesters, tels que ceux de la mercaptopyridine, ait été largement mise à profit en synthèse peptidique,¹² ils ont été peu utilisés dans l'acylation des alcools, en raison probablement du coût élevé du thiol de départ. Quelques dérivés acylés du mercaptobenzothiazole ont été utilisés récemment pour l'acylation d'amines,¹³ mais ils ne semblent pas avoir été opposés aux alcools. Par action de chlorures d'acides 4 sur le mercaptobenzothiazole, dans le THF et en présence de NEt_3 , nous avons préparé les *S*-thioesters 6e-h correspondants avec de très bons rendements. Ces composés nouveaux sont très stables à l'état cristallisé.

Fig. 1 - Synthèses des réactifs acylants 5-8

En raison du caractère ambident du carbanion qui en dérive, le mercaptobenzothiazole peut conduire par acylation à un S-thioester 6 et/ou à une N-acylthiazolidinethione-2 6' selon le schéma ci-dessous.



UEDA et coll.¹⁴ ont d'ailleurs montré que dans la série du mercaptobenzoxazole, le dérivé *N*-acylé de type 6' ($X = O$) est thermodynamiquement le plus stable et le seul isolable à température ambiante. Nos réactions d'acylation du mercaptobenzothiazole réalisées soit à température ambiante, soit à -30°C , conduisent à un seul type de composés auxquels nous avons attribué la forme thioester 6 à partir d'arguments spectrométriques : l'absence d'absorption $\nu(\text{C-S})$ aux environs de 1350 cm^{-1} est en faveur de la forme thioester.¹⁴ D'autre part, en RMN du ^1H , les protons du cycle aromatique présentent deux massifs centrés respectivement aux environs de $\delta 7,5$ et $\delta 8$ ppm, ce qui confirme, selon HALASA,¹⁵ la forme thioester 6.

Les esters de *p*-nitrophényle ont été utilisés à diverses reprises comme réactifs acylants en synthèse peptidique.¹⁶ Nous avons simplifié les synthèses décrites¹⁷ précédemment en faisant réagir les chlorures d'acides gras 4e-h sur le *p*-nitrophénol en solution dans le THF et à température ambiante pendant une heure, ce qui permet d'améliorer les rendements des synthèses des esters 7e-h correspondants.

Les esters de l'hydroxy-8 quinoléine (de type 8) sont considérés comme de puissants agents acylants des amines,¹⁸ mais sont décrits comme inactifs vis-à-vis des hydroxyles des amino-alcools.¹⁹ Nous avons préparé les esters 8a-h, en simplifiant les méthodes précédemment décrites,¹⁸⁻²⁰ par action de l'hydroxy-8 quinoléine sur les chlorures d'acides 4a-h en solution dans le THF et en présence de triéthylamine. Les réactions sont terminées au bout d'une heure à température ambiante ; les rendements varient de 67 à 89 %.

En conclusion, les réactifs acylants 5, 6, 7 et 8 sont préparés avec de très bons rendements et selon des méthodes simples et peu coûteuses à partir de chlorures d'acides commerciaux. Tous ces composés sont stables à l'état pur et ne nécessitent aucune précaution particulière d'utilisation.

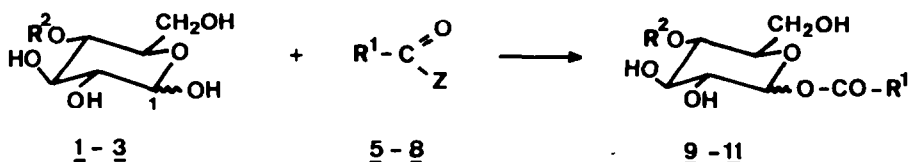
Synthèses de monoesters en 1 du lactose, du maltose et du glucose

Dans cette partie, nous décrivons la synthèse de monoesters en 1 du lactose 1, du maltose 2 et du glucose 3 en employant les réactifs acylants 5 - 8 précédents (voir Fig. 2 et Tableau). Hormis les esters de *p*-nitrophényle du type 7, ces réactifs acylants n'ont pas été utilisés jusqu'à présent dans des estérifications d'alcools ou d'hémiacétals.

Dans nos réactions, nous utilisons soit un mélange d' α et β -lactose obtenu par anomérisation partielle de l' α -lactose anhydre initial dans la pyridine à $100-105^{\circ}\text{C}$ pendant une heure,²¹ soit le β -maltose monohydraté commercial, soit du β -glucose préparé par anomérisation de l' α -glucose anhydre selon la méthode de BEHREND.²²

L'acylation d'un alcool ou d'un hémiacétal par les réactifs 5 - 8 nécessite l'activation de l'hydroxyle par une base. Nous avons essayé trois catalyseurs différents, la *p*-*N,N*-diméthylamino-pyridine (DMAP), le méthylate de sodium et l'hydruide de sodium. L'utilisation de la DMAP (voir Tableau, essai n° 15) conduit au monoester attendu avec de bons rendements mais nécessite un temps de contact très long. Avec le méthylate de sodium, la réaction est plus rapide, mais les rendements sont plus faibles (essai n° 12). Finalement, notre choix s'est porté sur NaH, lequel, introduit en quantité catalytique dans le mélange réactionnel (un sixième d'équivalent par rapport au sucre), fournit de bons rendements en monoesters après un temps de réaction relativement court.

Le choix de NaH comme catalyseur impose un milieu anhydre et un solvant de réaction polaire. Le DMSO, bon solvant des sucres, est difficilement utilisable dans le cas présent, car il est susceptible de donner lieu à des réactions secondaires en présence de NaH. La *N*-méthylpyrrolidone (NMP) est difficile à éliminer en raison de son point d'ébullition élevé (essais n° 5 et 19). Finalement, nous avons utilisé la pyridine qui est facilement éliminée sous pression réduite en fin de réaction, ce qui permet son recyclage. La pyridine est un bon solvant du glucose 3 et du maltose 2 mais ne solubilise le lactose 1 qu'à chaud ($100-105^{\circ}\text{C}$) en provoquant l'anomérisation partielle de l' α -lactose anhydre initial en β -lactose.²¹



Lactose	<u>1</u> (α ou β)	,	<u>9</u> : $\text{R}^2 = \beta$ - galactosyle
Maltose	<u>2</u> (β)	,	<u>10</u> : $\text{R}^2 = \alpha$ - glucosyle
Glucose	<u>3</u> (β)	,	<u>11</u> : $\text{R}^2 = \text{H}$

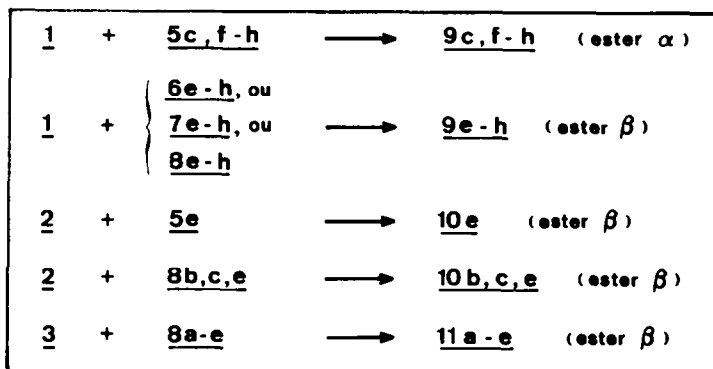


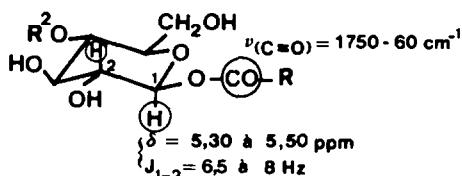
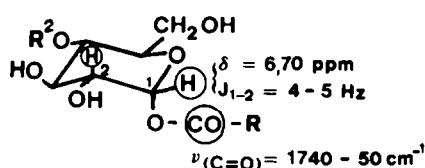
Fig. 2 - Synthèses de monoesters en 1 du lactose, du maltose et du glucose

Pour éviter la formation de di- et triesters (essai n° 21) en plus des monoesters attendus, nous utilisons de 3 à 4 équivalents de sucre par équivalent de réactif acylant. Après dissolution du sucre dans la pyridine, le mélange réactionnel est refroidi à 0-10°C avant introduction du réactif 5 - 8 (solide ou liquide) puis du catalyseur. La réaction, suivie par CCM, est complète au bout de quelques heures.

Que l'agent acylant soit une amide 5, un thioester 6 ou un ester d'aryle 7 ou 8, toutes les réactions conduisent régiosélectivement aux monoesters en 1 du lactose, du maltose ou du glucose, c'est-à-dire respectivement aux composés 9, 10 et 11 (Fig. 2).

L'examen du tableau montre que les rendements en monoesters sont légèrement affectés par la nature des réactifs acylants. Ainsi, l'estérification du lactose 1 par les esters de *p*-nitrophényle 7 n'est complète qu'au bout de quelques jours à TA alors qu'elle est beaucoup plus rapide si le mélange réactionnel est chauffé à 60-70°C. Ceci explique que les *N*-acylthiazolidinethiones 5 et les esters de l'hydroxy-8 quinoléine 8, plus réactifs, aient été plus utilisés que les réactifs 6 et 7 dans nos réactions.

L'étude spectrométrique montre d'autre part que la configuration des esters obtenus dépend à la fois de la nature des réactifs acylants ainsi que de celle des sucres de départ. Les réactions effectuées sur les sucres 1, 2 et 3 à l'aide des thioesters 6 et des esters 7 et 8 conduisent invariablement aux monoesters 9, 10 et 11 de configuration β (Fig. 2). Ces derniers présentent en IR une bande d'absorption $\nu(\text{C=O})$ large située vers 1750-1760 cm^{-1} (dans le cas des composés non conjugués) c'est-à-dire à une fréquence plus élevée que leurs homologues α (*vide infra*). D'autre part, le proton anomère H_1 est fortement blindé (δ 5,30 à 5,50 ppm ; solvant DMSO-d_6) et la constante de couplage entre les protons H_1 et H_2 ($J_{1-2} = 6,5$ à 8 Hz) est caractéristique de deux protons vicinaux en position trans sur un cycle à 6 chaînons.

anomère β anomère α

Le cas des *N*-acylthiazolidinethiones-2 5 est plus complexe. Si l'acylation du maltose 2 par l'amide 5e (essai n° 24) conduit à l'ester 10e de forme β ($H_1-\alpha$), les réactions entre le lactose 1 et les dérivés 5c,f-h (essais n° 1-5) fournissent les monoesters 11c, f-h de forme α que le solvant utilisé soit la pyridine ou la NMP.

En IR, ces esters présentent une absorption $\nu(\text{C}=\text{O})$ vers 1740 cm^{-1} , ce qui confirme, d'après les travaux effectués par NISHIKAWA et coll. ^{7a} dans la série des acyl-1-O-glucopyranose, la configuration α du groupe ester. Cette structure est confirmée par la RMN ^1H en considérant le déplacement chimique du proton anomère (δ 6,70 ppm ; solvant $\text{DMSO}-d_6$) et la constante de couplage ($J_{1-2} = 4-4,5 \text{ Hz}$) entre ce proton et celui du carbone 2 du cycle glucopyranose. Ces valeurs sont en accord avec les constantes publiées pour les monoesters en 1 du glucose. ^{6a, 7a, 9, 23}

Les monoesters 9, 10 et 11 préparés dans le présent travail sont pour la plupart, des composés nouveaux. Notre méthode de synthèse semble particulièrement adaptée pour la préparation de monoesters dérivés d'acides aliphatiques saturés et éthyléniques. A titre d'exemple, l'oléyl-1-O- β -D-glucopyranose 11e a été préparé en 1979 avec un rendement de 1,4 % par rapport au benzylidène-4,6-O-D-glucopyranose ²³ alors que nous l'obtenons avec un rendement de 69,7 % à partir du glucose libre.

Les monoesters 9, 10 et 11 sont insolubles dans les solvants apolaires, mais sont solubles dans les solvants polaires (MeOH, BuOH, etc). Les termes à chaîne hydrocarbonée courte sont solubles dans l'eau, alors que les termes à chaîne longue y sont pratiquement insolubles.

Conclusion

Faciles à préparer et nettement plus sélectifs que les chlorures d'acides dont ils dérivent, les agents acylants 5 à 8 permettent d'obtenir de façon régiospécifique, dans des conditions ménagées, et avec des rendements variables mais souvent très bons, des esters en 1 du lactose, du maltose et du glucose, sans qu'il soit nécessaire de protéger préalablement les autres hydroxyles de ces sucres. Cette méthode de synthèse est particulièrement intéressante pour la préparation d'esters éthyléniques difficilement accessibles par les méthodes traditionnelles.

Les dodécanoates de maltosyle 10e et de glucosyle 11e, ainsi que l'octanoate de glucosyle 11d sont de nouveaux détergents non ioniques, hydrosolubles et biodégradables, susceptibles d'être utilisés dans l'étude des biomembranes. ²⁴ Les esters 10e et 11d,e sont maintenant commerciaux. ²⁵

Remerciements

Nous remercions l'Etablissement Public Régional de Bretagne pour une allocation de recherche au bénéfice de l'une d'entre nous (F.R.), ainsi que M. DESILLE pour la réalisation des analyses élémentaires.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Pye-Unicam, modèle SP 200. Les spectres de RMN ^1H (100 MHz) ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Jeol MH 100 à une température voisine de 25°C . Les spectres de RMN ^{13}C (20,115 MHz) ont été obtenus à l'aide d'un appareil Bruker WP 80. La référence interne est le TMS ; l'échelle des déplacements chimiques est exprimée en unités δ . Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un microscope à point de fusion Reichert. Les analyses élémentaires ont été réalisées par le Service de Microanalyse de l'E.N.S.C.R. Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice Merck 60 F254 prêtes à l'emploi. Les chromatographies "préparatives" sur colonne ont été réalisées à l'aide de gel de silice Merck 60 H.

Abréviations utilisées : TA, température ambiante ; PR, pression réduite ; CCM, chromatographie sur couche mince ; DCC, dicyclohexylcarbodiimide ; DMAP, (*N,N*-diméthylamino)-4 pyridine ; DMSO, diméthylsulfoxyde ; HCB, hexachlorobutadiène ; NMP, *N*-méthylpyrrolidone ; THF, tétrahydrofuranne.

TABLEAU - SYNTHÈSE DE MONOESTERS EN 1
DU LACTOSE, DU MALTOSE ET DU GLUCOSE

Essai n°	Sucre de départ (nombre équiv.)	Réactif acylant (1 équiv.)	Solvant	Catalyseur (1/6 équiv.)	Conditions opératoires	Ester	Rdt (%) [*]
1	<u>1</u> (3 équiv.)	<u>5c</u>	pyridine	NaH	3 h à TA	<u>9c</u> - α	81
2	-id-	<u>5f</u>	-id-	-id-	-id-	<u>9f</u> - α	68
3	-id-	<u>5g</u>	-id-	-id-	-id-	<u>9g</u> - α	70
4	-id-	<u>5h</u>	-id-	-id-	-id-	<u>9h</u> - α	70
5	-id-	-id-	NMP	-id-	-id-	<u>9h</u> - α	57
6	-id-	<u>6e</u>	pyridine	-id-	6 h à TA	<u>9e</u> - β	33
7	-id-	<u>6f</u>	-id-	-id-	-id-	<u>9f</u> - β	41
8	-id-	<u>6g</u>	-id-	-id-	-id-	<u>9g</u> - β	40
9	-id-	<u>6h</u>	-id-	-id-	-id-	<u>9h</u> - β	62
10	-id-	<u>7e</u>	-id-	-id-	5 h à 60-70°C	<u>9e</u> - β	44
11	-id-	<u>7f</u>	-id-	-id-	-id-	<u>9f</u> - β	49
12	-id-	-id-	-id-	MeONa	-id-	<u>9f</u> - β	20
13	-id-	<u>7g</u>	-id-	NaH	-id-	<u>9g</u> - β	71
14	-id-	<u>7h</u>	-id-	-id-	-id-	<u>9h</u> - β	60
15	-id-	-id-	-id-	DMAP	72 h à 60-70°C	<u>9h</u> - β	62
16	-id-	<u>8e</u>	-id-	NaH	4 h à TA	<u>9e</u> - β	54
17	-id-	<u>8f</u>	-id-	-id-	-id-	<u>9f</u> - β	63
18	-id-	<u>8g</u>	-id-	-id-	-id-	<u>9g</u> - β	77,5
19	-id-	-id-	NMP	-id-	-id-	<u>9g</u> - β	60
20	-id-	<u>8h</u>	pyridine	-id-	-id-	<u>9g</u> - β	74
21	<u>1</u> (1 équiv.)	-id-	-id-	-id-	5 jours à TA	<u>9h</u> - β	40 ^{**}
22	<u>2</u> (3 équiv.)	<u>8b</u>	-id-	-id-	6 h à TA	<u>10b</u> - β	28
23	-id-	<u>8c</u>	-id-	-id-	-id-	<u>10c</u> - β	49,4
24	<u>2</u>	<u>5e</u>				<u>10e</u> - β	80
25	-id-	<u>8e</u>				<u>10e</u> - β	60
26	<u>3</u> (3 équiv.)	<u>8a</u>	-id-	-id-	6 h à 35-40°C	<u>11a</u> - β	62
27	-id-	<u>8b</u>	-id-	-id-	4 h à TA	<u>11b</u> - β	40
28	-id-	<u>8c</u>	-id-	-id-	5 h à TA	<u>11c</u> - β	69,7
29	<u>3</u>	<u>8d</u>				<u>11d</u> - β	72
30	-id-	<u>8e</u>				<u>11e</u> - β	49

* Rendements calculés par rapport aux réactifs acylants.

** Le monoester, largement prépondérant, est accompagné, d'après la CCM de di- et de triester.

Synthèse des Acyl-3 thiazolidenethiones-2 5a-h

Nous avons utilisé le mode opératoire général suivant. A une solution de mercaptothiazoline (2,1 g, 17,5 mmol) dans CH_2Cl_2 (40 cm^3), on ajoute la triéthylamine (2 g, 20 mmol) puis goutte-à-goutte à 0-5°C le chlorure d'acide carboxylique 4 (20 mmol), en solution dans CH_2Cl_2 (15 cm^3). Après 3 h à TA, la phase organique est lavée successivement avec une solution de HCl 0,5 N et de NaHCO_3 à 5 % puis est séchée (MgSO_4) et évaporée sous PR. Les acyl-3 thiazolidenethiones-2 5a, b, e-h sont purifiées par recristallisation. Le composé 5c est purifié par chromatographie sur gel de silice, éluant CH_2Cl_2 .

Composé 5a : F = 83°C (benzène-hexane), Rdt = 89 % (lit. ^{11c}) ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1678(C=O), 1615(C=C), 1360(C=S) ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 3,32(t, CH₂-N), 4,52(t, CH₂-S), 7,15 à 7,92(m, C₆H₅).

Composé 5b : F = 106-108°C (toluène), Rdt = 75 % ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1675(C=O), 1630 et 1598 (C=C), 1355(C=S) ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 1,88(d, CH₃), 3,33(t, CH₂-N), 4,48(t, CH₂-S), 6,1 à 6,3 et 7,0 à 7,4(m, -CH=CH-CH=CH-); analyse (C₉H₁₁NOS₂) : Calc. % C 50,67, H 5,20 ; Tr. C 50,88, H 5,25.

Composé 5c : liquide, Rdt = 94 % ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1705(C=O), 1365(C=S) ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 0,87(t, CH₃), 1,27(m, CH₂), 1,61(m, CH₂-CH₂-CO), 1,95(m, CH₂-CH=CH-CH₂), 3,17 et 3,23 (2t, CH₂-CO et CH₂-N), 4,53(t, CH₂-S), 5,31(t, CH=CH).

Composé 5d : Eb₂ = 186°C, Rdt = 78 % ; IR(film liquide) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1700(C=O), 1370(C=S) ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 0,87(t, CH₃), 1,31[m, (CH₂)₄-CH₃], 1,65(m, CH₂-CH₂-CO), 3,32(t, CH₂-CO), 3,37(t, CH₂-N), 4,52(t, CH₂-S) ; analyse (C₁₁H₁₉NOS₂) : Calc. % C 53,83, H 7,80 ; Tr. C 54,42, H 7,90.

Composé 5e : F = 35-36°C (hexane), Rdt = 86,5 % ; IR(HCB) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1700(C=O), 1370(C=S) ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 0,87(t, CH₃), 1,31[m, (CH₂)₆-CH₃], 1,65(m, CH₂-CH₂-CO), 3,32(t, CH₂-CO) ; 3,37(t, CH₂-N), 4,52(t, CH₂-S) ; analyse (C₁₅H₂₇NOS₂) : Calc. % C 59,75, H 9,03 ; Tr. C 60,06, H 9,15.

Composé 5f : F = 57°C (hexane), Rdt = 83 % ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1710(C=O), 1370(C=S) ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 0,88(t, CH₃), 1,28[m, (CH₂)₁₀-CH₃], 1,26(m, CH₂-CH₂-CO), 3,26 et 3,30(2t, CH₂-CO et CH₂-N), 4,60(t, CH₂-S) ; analyse (C₁₇H₃₁NOS₂) : Calc. % C 61,96, H 9,47 ; Tr. C 62,04, H 9,60.

Composé 5g : F = 64-65°C (hexane), Rdt = 75 % (lit. ^{11c}) ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1707(C=O), 1360(C=S) ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 0,88(t, CH₃), 1,28[m, (CH₂)₁₂-CH₃], 1,68(m, CH₂-CH₂-CO), 3,30 et 3,34(2t, CH₂-CO et CH₂-N), 4,64(t, CH₂-S) ; analyse (C₁₉H₃₅NOS₂) : Calc. % C 63,81, H 9,86 ; Tr. 63,70, H 9,99.

Composé 5h : F = 68-69°C (hexane), Rdt = 89 % ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1700(C=O), 1360(C=S) ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 0,87(t, CH₃), 1,30[m, (CH₂)₁₄-CH₃], 1,67(m, CH₂-CH₂-CO), 3,28 et 3,31 (2t, CH₂-CO et CH₂-N), 4,61(t, CH₂-S) ; analyse (C₂₁H₃₉NOS₂) : Calc. % C 65,39, H 10,19 ; Tr. 65,89, H 10,42.

Synthèse des Acylthio-2 benzothiazoles 6e-h

Nous utilisons le mode opératoire général suivant. A une solution de mercaptobenzothiazole (1,67 g, 10 mmol) dans le THF anhydre (40 cm³), on ajoute de la triéthylamine (1,5 g, 15 mmol), puis le chlorure d'acide 4e-h (12 mmol) en solution dans le THF (15 cm³). La réaction est poursuivie pendant 30 mn à TA. Le milieu réactionnel est versé sur un mélange glace/eau. Les S-thioesters 6 ainsi précipités sont filtrés, lavés plusieurs fois à l'eau et séchés sous vide. Ils sont suffisamment purs pour être utilisés tels quels dans la suite.

Thioester 6e : F = 50-53°C, Rdt = 90 % ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1705(C=O) ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 0,88(t, CH₃), 1,28[m, (CH₂)₈-CH₃], 1,76(m, CH₂-CH₂-CO), 2,80(t, CH₂-CO), 7,34 à 7,7 (m, C₆H₄), 7,92 à 8,22(m, C₆H₄) ; analyse (C₁₉H₂₇NOS₂) : Calc. % C 65,29, H 7,78, N 4,01 ; Tr. C 65,30, H 7,90, N 4,16.

Thioester 6f : F = 49-59°C, Rdt = 89 % ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1700(C=O) ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 0,88(t, CH₃), 1,32[m, (CH₂)₁₀-CH₃], 1,72(m, CH₂-CH₂-CO), 2,80(t, CH₂-CO), 7,30 à 7,68 (m, C₆H₄), 7,86 à 8,12 (m, C₆H₄) ; analyse (C₂₁H₃₁NOS₂) : Calc. % C 66,80, H 8,27, N 3,71 ; Tr. C 66,68, H 8,40, N 3,97.

Thioester 6g : F = 58-60°C, Rdt = 94 % ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1705(C=O) ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 0,90(t, CH₃), 1,28[m, (CH₂)₁₂-CH₃], 1,78(m, CH₂-CH₂-CO), 2,82(t, CH₂-CO), 7,26 à 7,54 (m, C₆H₄), 7,80 à 8,06 (m, C₆H₄) ; analyse (C₂₃H₃₅NOS₂) : Calc. % C 68,10, H 8,69, N 3,45 ; Tr. C 68,17, H 8,80, N 3,65.

Thioester 6h : F = 44-47°C, Rdt = 91 % ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1700(C=O) ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 0,88(t, CH₃), 1,28[m, (CH₂)₁₄-CH₃], 1,74(m, CH₂-CH₂-CO), 2,80(t, CH₂-CO), 7,20 à 7,64 (m, C₆H₄), 7,86 à 8,18 (m, C₆H₄) ; analyse (C₂₅H₃₉NOS₂) : Calc. % C 69,24, H 9,06, N 3,23 ; Tr. C 68,95, H 9,24, N 3,40.

Synthèses des esters de p-nitrophényle 7e-h

Nous utilisons le mode opératoire général suivant. A une solution de p-nitrophénol (5 g, 36 mmol) dans le THF anhydre (50 cm³), on ajoute de la triéthylamine (4 g, 40 mmol), puis le chlorure d'acide 4e-h (40 mmol) dans le THF (10 cm³) en maintenant la température à 0°C. La réaction est poursuivie pendant 1 h à TA, le solvant est évaporé, le résidu obtenu est dilué dans du CHCl₃ (40 cm³). La phase organique est lavée successivement avec une solution de HCl 0,5 N, puis de NaHCO₃ à 5 % et enfin à l'eau puis elle est séchée (MgSO₄) et évaporée sous PR. Les esters 7e-h ainsi obtenus sont purifiés par recristallisation dans l'éthanol absolu.

Ester 7e : F = 48°C, Rdt = 92 % (lit. ¹⁷) ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1760(C=O) ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 0,88(t, CH₃), 1,30[m, (CH₂)₈-CH₃], 1,74(m, CH₂-CH₂-CO), 2,62(t, CH₂-CO), 7,30(d, C₆H₄, J = 10 Hz), 8,28(d, C₆H₄, J = 10 Hz).

Ester 7f : F = 58-59°C, Rdt : 100 % (lit. ¹⁷) ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1760(C=O) ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 0,88(t, CH₃), 1,30[m, (CH₂)₁₀-CH₃], 1,74(m, CH₂-CH₂-CO), 2,60(t, CH₂-CO), 7,28(d, C₆H₄, J = 10 Hz), 8,26(d, C₆H₄, J = 10 Hz).

Ester 7g : F = 66-67°C, Rdt = 82 % (lit. ¹⁷) ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1760 ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 0,88(t, CH₃), 1,26[m, (CH₂)₁₂-CH₃], 1,74(m, CH₂-CH₂-CO), 2,58(t, CH₂-CO), 7,26(d, C₆H₄, J = 10 Hz), 8,24(d, C₆H₄, J = 10 Hz).

Ester 7h : F = 66-67°C, Rdt = 100 % (lit. ¹⁷) ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1760 ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 0,90(t, CH₃), 1,30[m, (CH₂)₁₄-CH₃], 1,76(m, CH₂-CH₂-CO), 2,62(t, CH₂-CO), 7,30(d, C₆H₄, J = 10 Hz), 8,28(d, C₆H₄, J = 10 Hz).

Synthèses des acyloxy-8 quinoléines 8a-h

Nous avons utilisé le mode opératoire général suivant. A une solution d'hydroxy-8 quinoléine (2,6 g, 18 mmol) dans le THF anhydre (50 cm³), on ajoute de la triéthylamine (2 g, 20 mmol) et le chlorure d'acide 4a-h (20 mmol) en refroidissant à 0°C. Après 1 h à TA, le solvant est évaporé et le résidu est dilué dans CHCl₃ (40 cm³). La phase organique est lavée avec une solution de NaHCO₃ à 5 % et enfin avec de l'eau, puis elle est évaporée, séchée (MgSO₄). Les esters 8a-h ainsi obtenus sont purifiés par recristallisation ou par distillation sous PR.

Ester 8a : F = 128-129°C (éthanol à 95), Rdt = 73 % (lit. ^{20b}) ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1750(C=O), 1640(C=C) ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 6,82 et 7,91(2d, J = 17 Hz, -CH=CH-), 7,15 à 7,70(m, H arom.), 8,06(dd, H₇), 8,90(dd, H₂).

Ester 8b : F = 95-98°C (acétate d'éthyle/hexane), Rdt = 67 % ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1730(C=O), 1645 et 1615(C=C) ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 1,90(d, CH₃), 6 à 6,25 et 7,10 à 7,70(m, -CH=CH-CH=CH- et H arom.), 7,97(dd, H₇), 8,75(dd, H₂) ; analyse(C₁₅H₁₂NO₂) : Calc. % C 75,61, H 5,08 ; Tr. 74,90, H 5,54.

Ester 8c : liquide, Rdt = 85 % ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1762(C=O), 1598(C=C) ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 0,98(t, CH₃), 1,28 et 1,99(2m, CH₃), 2,80(t, CH₂-CO), 5,34(m, -CH=CH-), 7,20 à 7,76 (m, H arom.), 8,12 (dd, H₇), 8,86(dd, H₂) ; analyse (C₂₇H₃₉NO₂) : Calc. % C 79,17, H 9,52 ; Tr. C 78,99, H 9,84.

Ester 8d : Eb 0,05-168-169°C, Rdt = 89 % (lit. ^{20b}) ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1765(C=O) ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 0,89(t, CH₃), 1,34[m, (CH₂)₄-CH₃], 1,90 (m, CH₂-CH₂-CO), 2,78(t, CH₂-CO), 7,15 à 7,70 (m, H arom.), 8,03 (dd, H₇), 8,78 (dd, H₂).

Ester 8e : Eb 0,2-216°C, Rdt = 86 % (lit. ^{20b}) ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1765 (C=O) ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 0,90(t, CH₃), 1,32[m, (CH₂)₈-CH₃], 1,88(m, CH₂-CH₂-CO), 2,82(t, CH₂-CO), 7,20 à 7,70(m, H arom.), 8,10(dd, H₇), 8,88(dd, H₂).

Ester 8f : F = 44-45°C(hexane), Rdt = 78 % (lit. ^{20c}) ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1765 ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 0,88(t, CH₃), 1,30[m, (CH₂)₁₀-CH₃], 1,86(m, CH₂-CH₂-CO), 2,80(t, CH₂-CO), 7,25 à 7,80 (m, H arom.), 8,12 (dd, H₇), 8,88(dd, H₂).

Ester 8g : F = 46°C(hexane), Rdt = 78 % (lit. ^{20c}) ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1765 ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 0,89(t, CH₃), 1,31[m, (CH₂)₁₂-CH₃], 1,87(m, CH₂-CH₂-CO), 2,81(t, CH₂-CO), 7,25 à 7,70 (m, H arom.), 8,11(dd, H₇), 8,88(dd, H₂).

Ester 8h : F = 46°C(hexane), Rdt = 61 % (lit. ^{20c}) ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1765 ; RMN ¹H(CDC1₃) $\delta(\text{ppm})$: 0,90(t, CH₃), 1,30[m, (CH₂)₁₄-CH₃], 1,86(m, CH₂-CH₂-CO), 2,82(t, CH₂-CO), 7,25 à 7,80 (m, H arom.), 8,14(dd, H₇), 8,92(dd, H₂).

Synthèses d'acyl-1-O-lactoses 9

Nous utilisons le mode opératoire général suivant. De l' α -lactose anhydre 1(2,18 g, 6,37 mmol) est dissous dans 100 cm³ de pyridine anhydre portée à 100-110°C pendant 1 h. La solution est refroidie à TA, puis on ajoute le réactif acylant 5-8(2,12 mmol) et de l'hydruure de sodium préalablement lavé à l'éther de pétrole anhydre et provenant d'une suspension à 60 % dans l'huile (40 mg, 1 mmol). Le mélange réactionnel est agité à TA ou à 50-60°C selon le réactif acylant utilisé (voir Tableau). La réaction est suivie par CCM, éluant pour les amides 5 : CH₂Cl₂ ; pour 6 : CHCl₃ ; pour 7 : CHCl₃ ; pour 8 : acétate d'éthyle/CHCl₃ (3/2). La réaction est complète après un temps de contact de 3 à 6 h (voir Tableau). La pyridine est alors évaporée sous vide, le résidu obtenu est séparé entre une solution de tampon phosphate de potassium 0,1 N à pH 7 (40 cm³) et du n-butanol (40 cm³). La phase organique est lavée à l'eau additionnée de quelques gouttes d'acide acétique, puis évaporée à 30°C sous PR. Les esters 9 ainsi obtenus sont purifiés par recristallisation. Tous ces composés ne présentent qu'une seule tache en CCM (gel de silice Merck 60 ; éluant : CHCl₃(80), MeOH (10), acide acétique (8), eau (2) ; révélation : éthanol/acide sulfurique (95/5), puis chauffage à 100°C pendant 10 min). Nous observons un seul spot de Rf ~ 0,04 dans tous les cas.

Ester 9c- α : F = 105-109°C(éthanol/acétone) ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3400(large, OH), 1740(C=O), 1150 à 1000(C-O) ; RMN ¹H(DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 0,86(t, CH₃), 1,28(m, CH₂), 1,52(m, CH₂-CH₂-CO), 1,98 (m, CH₂-CH=CH-CH₂), 2,32(t, CH₂-CO), 3,20 à 5,10(m, CHOH et CH₂OH), 5,36(t, -CH=CH-), 6,34(d, H₁- β , J₁₋₂ = 4 Hz) ; analyse(C₃₀H₅₄O₁₂, H₂O) : Calc. % C 57,67, H 9,03 ; Tr. C 57,46, H 8,90.

Ester 9f- α : F = 109-114°C(éthanol/acétone) ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3400(large, OH), 1740(C=O), 1150 à 1000(C-O) ; RMN ¹H(DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 0,88(t, CH₃), 1,30[m, (CH₂)₁₀-CH₃], 1,52(m, CH₂-CH₂-CO), 2,32(t, CH₂-CO), 3,20 à 5,16(m, CHOH et CH₂OH), 6,70(d, H₁- β , J₁₋₂ = 4,5 Hz) ; analyse(C₂₆H₄₈O₁₂, H₂O) : Calc. % C 54,74, H 8,82 ; Tr. C 54,99, H 8,90.

Ester 9g- α : F = 108-112°C(éthanol/acétone) ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3420(large, OH), 1735(C=O), 1150 à 1000(C-O) ; RMN ¹H(DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 0,88(t, CH₃), 1,28[m, (CH₂)₁₂-CH₃], 1,50(m, CH₂-CH₂-CO), 2,32(t, CH₂-CO), 3,20 à 5,10(m, CHOH et CH₂OH), 6,72(d, H₁- β , J₁₋₂ = 4,5 Hz) ; analyse(C₂₈H₅₂O₁₂, H₂O) : Calc. % C 56,17, H 9,08 ; Tr. C 56,64, H 9,18.

Ester 9h- α : F = 103-108°C(éthanol/acétone) ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3420(large, OH), 1740(C=O), 1150 à 1000(C-O) ; RMN ¹H(DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 0,88(t, CH₃), 1,30[m, (CH₂)₁₄-CH₃], 1,54(m, CH₂-CH₂-CO), 2,32(t, CH₂-CO), 3,26 à 5,15(m, CHOH et CH₂OH), 6,70(d, H₁- β , J₁₋₂ = 4 Hz) ; analyse(C₃₀H₅₆O₁₂, H₂O) : Calc. % C 56,17, H 9,08 ; Tr. C 56,64, H 9,18.

H₂O) : Calc. % C 57,33, H 9,33 ; Tr. C 57,53, H 9,40.

Ester 9e-β : F = 155-157°C (éthanol/acétone) ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3400(large, OH), 1765(C=O), 1150 à 1000(C-O) ; RMN ¹H(DMSO-d₆) δ(ppm) : 0,88(t, CH₃), 1,30[m, (CH₂)₈-CH₃], 1,58(m, CH₂-CH₂-CO), 2,38(m, CH₂-CO) ; 3,28 à 5,14 (m, CHOH et CH₂OH), 5,48(d, H₁-α, J₁₋₂ = 8 Hz) ; analyse (C₂₄H₄₄O₁₂, H₂O) : Calc. % C 53,14, H 8,54 ; Tr. C 53,08, H 8,48.

Ester 9f-β : F = 152-154°C (éthanol/acétone) ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3400(large, OH), 1765(C=O), 1150 à 1000(C-O) ; RMN ¹H(DMSO-d₆) δ(ppm) : 0,88(t, CH₃), 1,30[m, (CH₂)₁₀-CH₃], 1,54(m, CH₂-CH₂-CO), 2,36(m, CH₂-CO), 3,20 à 5,14 (m, CHOH et CH₂OH), 5,46(d, H₁-α, J₁₋₂ = 8 Hz) ; analyse (C₂₆H₄₈O₁₂, H₂O) : Calc. % C 54,74, H 8,82 ; Tr. C 54,92, H 8,99.

Ester 9g-β : F = 150-152°C (éthanol/acétone) ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3400(large, OH), 1765(C=O), 1150 à 1000(C-O) ; RMN ¹H(DMSO-d₆) δ(ppm) : 0,88(t, CH₃), 1,28[m, (CH₂)₁₂-CH₃], 1,52(m, CH₂-CH₂-CO), 2,34(m, CH₂-CO), 3,28 à 5,10 (m, CHOH et CH₂OH), 5,42(d, H₁-α, J₁₋₂ = 8 Hz) ; analyse (C₂₈H₅₂O₁₂, H₂O) : Calc. % C 56,17, H 9,08 ; Tr. C 56,18, H 9,13.

Ester 9h-β : F = 150-151°C (éthanol/acétone) ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3400(large, OH), 1765(C=O), 1150 à 1000(C-O) ; RMN ¹H(DMSO-d₆) δ(ppm) : 0,88(t, CH₃), 1,26[m, (CH₂)₁₄-CH₃], 1,54(m, CH₂-CH₂-CO), 2,34(m, CH₂-CO), 3,26 à 5,10 (m, CHOH et CH₂OH), 5,44(d, H₁-α, J₁₋₂ = 8 Hz) ; RMN ¹³C(DMSO-d₆) δ(ppm) : 104,04 (C₁), 70,88(C₂), 72,43(C₃), 68,45(C₄), 75,93(C₅), 60,73(C₆), 94,09(C₇), 73,55(C₈), 74,96(C₉), 80,20(C₁₀), 74,96(C₁₁), 60,35(C₁₂), 172,01(C=O), 13,93(CH₃), 22,98, 31,51, 28,94, 29,33, 24,32, 28,69, 24,52, 33,60[(CH₂)₁₆] ; analyse (C₃₀H₅₆O₁₂, H₂O) : Calc. % C 57,53, H 9,33 ; Tr. C 57,79, H 9,33.

Synthèses d'acyl-1-O-β-maltoses 10

Ces composés sont préparés et purifiés de la même façon que les esters analogues 9 dérivés du lactose (voir Fig. 2 et Tableau).

Ester 10b-β : purifié par chromatographie sur colonne [gel de silice Merck 60, 70 g ; éluant, CH₂Cl₂ (150 cm³), puis CH₂Cl₂/MeCOMe 50/50 (100 cm³), puis MeCOMe (400 cm³)], puis par recristallisation dans l'acétate d'éthyle ; se résinifie à la fusion ; Rdt = 28 % ; IR(HCB) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3400 (large, OH), 1710 avec épaulement à 1740(C=O), 1643 et 1615(C=C), 1200 à 970(C-O) ; RMN ¹H(DMSO-d₆) δ(ppm) : 1,85(d, CH₃), 3 à 3,80 (m, CH-OH et CH₂-OH), 4,65(m, CH₂-OH), 4,80 à 5,40 (m, OH du maltose), 5,48(d, H₁, J₁₋₂ = 7 Hz), 5,90(d, CH-CO, J = 16 Hz), 6,25 à 6,45 et 7,10 à 7,50 (m, -CH=CH-CH=CH₃) ; analyse (C₁₈H₂₈O₁₂, H₂O) : Calc. % C 47,57, H 6,65 ; Tr. C 47,54, H 6,73.

Ester 10c-β : purifié par chromatographie sur colonne [gel de silice, 60 g ; éluant, CH₂Cl₂ (200 cm³), puis CH₂Cl₂/MeCOMe 50/50 (120 cm³), puis MeCOMe (300 cm³)], puis par recristallisation dans l'acétate d'éthyle ; F = 131-134°C ; IR(HCB) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3380(large, OH), 1745(C=O), 1200 à 1000 (C-O) ; RMN ¹H(DMSO-d₆) δ(ppm) : 0,86(t, CH₃), 1,28 et 1,98(2m, CH₂), 2,36(m, CH₂-CO), 3-3,8(m, CH-OH et CH₂-OH), 4,50(m, OH et OH₆), 4,87-5,6(OH du maltose, CH=CH et H₁) ; RMN ¹³C(DMSO-d₆) δ(ppm) : 13,83(CH₃), 22,04, 24,09, 26,57, 26,60, 28,25, 28,38, 28,49, 28,58, 28,63, 28,81, 29,09, 31,25 et 33,41(CH₂), 60,19 et 60,92(C et C₆), 69,91(C₄), 72,08, 72,46, 73,32, 73,46, 76,07, 76,11 et 78,95 (C₂, C₃, C₅, C₇, C₈, C₉), 94,02(C₁), 100,77(C₁₀), 129,56 (-CH=CH-), 171,69(C=O) ; analyse (C₃₀H₅₄O₁₂, H₂O) : Calc. % C 57,67, H 9,03 ; Tr. C 57,45, H 9,01.

Ester 10e-β : F = 96-105°C puis 192-197°C (déc.) (acétate d'éthyle) ; IR(HCB) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3400 (large, OH), 1740(C=O), 1200 à 1000(C-O) ; RMN ¹H(DMSO-d₆) δ(ppm) : 0,87(t, CH₃), 1,28 et 1,40-1,60 [2m, (CH₂)₉-CH₃], 2,35(m, CH₂-CO), 3-3,8(CH-OH et CH₂-OH), 4,55(m, CH₂-OH), 4,80-5,60 (OH du maltose), 5,39(d, H₁-α, J = 7,5 Hz) ; analyse (C₂₆H₄₄O₁₂, 3/4 H₂O) : Calc. % C 53,52, H 8,53 ; Tr. C 53,59, H 8,52 ; CCM (gel de silice Merck 60 ; éluant : CHCl₃/MeOH 90/10 ; révélation H₂SO₄/EtOH puis chauffage 2-3 min. à 180-200°C), RF = 0,39.

Synthèses d'acyl-1-O-β-D-glucopyranoses 11

Les composés 11a-e sont préparés à partir de β-D-glucose, 22 de la même façon que les esters analogues 9 dérivés du lactose 1 (voir Fig. 2 et Tableau). Les esters 11 sont purifiés par recristallisation, éventuellement après chromatographie sur colonne de gel de silice Merck 60 H.

Ester 11a-β : purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice, 70 g ; éluant, acétone / éther de pétrole 50/50, puis acétone pure) ; F = 143-145°C (acétate d'éthyle), Rdt = 62 % ; IR (HCB) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3500, 3440, 3370 et 3250(OH), 1705(C=O), 1635(C=C), 1140 à 1000(C-O) ; RMN ¹H(DMSO-d₆) δ(ppm) : 3 à 3,80 (m, CH-OH et CH₂-OH), 4,56(m, CH₂-OH), 5(d, OH₂), 5,08(d, OH₃), 5,40(dd, OH₂), 5,49(d, H₁, J₁₋₂ = 6,3 Hz), 6,63 et 7,71(2d, CH=CH, J = 16 Hz), 7,30 à 7,65(m, Harom) ; RMN ¹³C(DMSO-d₆) δ(ppm) : 60,69(C₆), 69,62(C₄), 72,58(C₂), 76,56(C₅), 77,87(C₃), 94,57(C₁), 117,68, 128,46, 129,04 et 130,74 (Carom). 133,95 et 145,79 (C=C), 165,07(C=O) ; analyse (C₁₅H₁₈O₇) : Calc. % C 58,06, H 5,85 ; Tr. C 58,06, H 5,99.

Ester 11b-β : purifié par chromatographie sur colonne [gel de silice, 70g ; éluant, CH₂Cl₂ (150 cm³), puis CH₂Cl₂/MeCOMe 50/50 (200 cm³), puis MeCOMe (300 cm³)], puis par recristallisation dans l'acétate d'éthyle ; se résinifie à la fusion ; Rdt = 40 % ; IR(HCB) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3470, 3360 et 3310 (OH), 1722 et 1708 (C=O), 1645 et 1615 (C=C), 1150 à 1000 (C-O) ; RMN ¹H(DMSO-d₆) δ(ppm) : 1,83(d, CH₃), 3,10 à 3,80 (m, CH-OH et CH₂-OH), 4,65(m, CH₂-OH), 4,98(d, OH₂), 5,06(d, OH₃), 5,25 (d, OH₂), 5,42(d, H₁, J₁₋₂ = 6,5 Hz), 5,86(d, CH-CO, J = 15,5 Hz), 6,20 à 6,40 et 7,10 à 7,45 (m, -CH=CH-CH=CH₃) ; analyse (C₁₂H₁₈O₇, H₂O) : Calc. % C 49,31, H 6,90 ; Tr. C 49,60, H 6,78.

Ester 11c-β : purifié par chromatographie sur colonne [gel de silice, 60g ; éluant, CH₂Cl₂ (200 cm³), puis CH₂Cl₂/MeCOMe 50/50 (160 cm³), puis MeCOMe (300 cm³)], F = 86-93°C (acétate d'éthyle) ; Rdt = 69,7% (lit. 23) ; IR(nujol) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3400(large, OH), 1762 et 1735 (C=O), 1150 à 1000 (C-O) ; RMN ¹H(DMSO-d₆) δ(ppm) : 0,88(t, CH₃), 1,32 et 2(2m, CH₂), 2,36(t, CH₂-CO), 3,05 à 3,85(m, CH-OH et CH₂-OH), 4,53(t, CH₂-OH), 5,01(d, OH₂), 5,08(d, OH₃), 5,21(d, OH₂), 5,25 à 5,40 (m, H₁ et -CH=CH-) ; RMN ¹³C(DMSO-d₆) δ(ppm) : 13,84(CH₃), 22,07, 24,13, 26,61, 26,64, 28,43, 28,53, 28,62, 28,68, 28,86, 29,03, 29,06, 29,13, 31,29 et 33,47 (CH₂), 60,71(C₆), 69,63(C₄), 72,51(C₂), 76,52(C₅), 77,84(C₃), 94,22(C₁), 129,57(-CH=CH-), 171,73(C=O) ; analyse (C₂₄H₄₄O₇) :

Calc. % C 64,83, H 9,98 ; Tr. C 64,68, H 9,98.

Ester 11d- β : F = 88-89°C puis 115°C(déc.) (acétate d'éthyle/hexane), Rdt = 72 % ; IR(HCB) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) : 3460(large, OH), 1740 avec épaulement à 1760(C=O), 1150 à 1000(C-O) ; RMN ¹H(DMSO-d₆) δ (ppm) : 0,88(t, CH₃), 1,26[m, (CH₂)₈-CH₃], 1,53(m, CH₂-CH₂-CO), 2,34 (t, CH₂-CO), 2,90 à 3,80 (m, CH-OH et CH₂-OH), 4,51 (t, OH), 4,97(d, OH), 5,04(d, OH), 5,18(d, OH), 5,32(d, H₁- α , J₁₋₂ = 7,5 Hz) ; analyse(C₁₄H₂₆O₇) : Calc. % C 54,88, H 8,55 ; Tr. C 54,30, H 8,75 ; CCM(gel de silice Merck 60 ; éluant CHCl₃/MeOH 90/10 ; révélation H₂SO₄/EtOH puis chauffage à 180-200°C pendant 2-3 min.) : RF = 0,36.

Ester 11e- β : F = 102-104°C(acétone), Rdt = 49 % (lit. ^{7a}) ; IR(nujol) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) : 3400(large, OH), 1735 avec épaulement à 1760 (C=O), 1150 à 1000(C-O) ; RMN ¹H(DMSO-d₆) δ (ppm) : 0,86(t, CH₃), 1,26[m, (CH₂)₈-CH₃], 1,50(m, CH₂-CH₂-CO), 2,28(t, CH₂-CO), 2,90 à 4(m, CH-OH et CH₂-OH), 4,50 (m, OH), 4,98 à 5,10 (m, OH, et OH), 5,17(d, OH), 5,32(d, H₁- α , J₁₋₂ = 7,5 Hz) ; analyse(C₁₈H₃₄O₇) : Calc. % C 59,64, H 9,45 ; Tr. C 60,28, H 9,85. CCM(gel de silice Merck 60 ; éluant CHCl₃/MeOH 90/10 ; révélation H₂SO₄ / EtOH puis chauffage à 180-200°C pendant 2 à 3 min.) : RF = 0,47.

REFERENCES

- 1 a) G. WULFF, G. ROHLE et W. KRUGER, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **9**, 455(1970) ; b) G. WULFF, W. KRUGER et G. ROHLE, *Chem. Ber.*, **104**, 1387(1971) ; c) Y. NISHIKAWA, K. YOSHIMOTO, G. KURONO et K. MICHISHITA, *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, **23**, 597 (1975).
- 2 D. LOGANATHAN, A.J. AMONKAR et G.K. TRIVEDI, *Indian J. Chem.*, **22B**, 400 (1983).
- 3 K. YOSHIMOTO, M. TARU et Y. TSUDA, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2779(1983).
- 4 a) D. KEGLEVIC, S. VALENTEKOVIC, G. ROGLIC, F. PLAUSI et D. GOLES, *Carbohydr. Res.*, **29**, 25(1973) ; b) D. KEGLEVIC et S. VALENTEKOVIC, *Ibid.*, **38**, 133(1974).
- 5 a) Y. YOSHIMURA et M. FUNABASHI, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **39**, 2009(1966) ; b) H. TSUTSUMI et Y. ISHIDO, *Carbohydr. Res.*, **111**, 75(1982).
- 6 a) P.E. PFEFFER, E.S. ROTHMAN et G.G. MOORE, *J. Org. Chem.*, **41**, 2925(1976) ; b) P.E. PFEFFER, G.G. MOORE, P.D. HOAGLAND et E.S. ROTHMAN, *Synthetic Methods for Carbohydrates*, Ed. H.S. El Khadem, A.C.S. Symposium, **39**, 155(1976).
- 7 a) K. YOSHIMOTO, K. TAHARA, S. SUSUKI, K. SASAKI, Y. NISHIKAWA et Y. TSUDA, *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, **27**, 2661(1979) ; b) S. DAVID et S. HANESSIAN, *Tetrahedron*, **41**, 643(1985) et références citées.
- 8 a) H.B. WOOD et H.G. FLETCHER, *J. Amer. Chem. Soc.*, **78**, 2849(1956) ; b) A.H. HAINS, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **33**, 11(1976) ; c) Y. TSUDA et K. YOSHIMOTO, *Carbohydr. Res.*, **87**, C₁ (1981) ; d) K. YOSHIMOTO et Y. TSUDA, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 4324(1983).
- 9 a) H. PFANDER et F. WITTEW, *Helv. Chimica Acta*, **62**, 1944(1979) ; b) H. PFANDER, M. LADERACH et F. WITTEW, *Ibid.*, **63**, 277(1980) ; c) H. PFANDER, R. DUMONT et M. LADERACH, *Chimia*, **34**, 20 (1980) ; d) H. PFANDER et M. LADERACH, *Carbohydr. Res.*, **99**, 175(1982).
- 10 E. BROWN, R. JOYEAU et M. PATERNE, *Tetrahedron Lett.*, 2575(1977).
- 11 a) Y. NAGAO, K. SENO, K. KAWABATA, T. MIYASAKA, S. TAKAO et E. FUJITA, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 841(1980) ; b) Y. NAGAO, K. SENO, T. MIYASAKA et E. FUJITA, *Chem. Lett.*, 159(1980) ; c) Y. NAGAO, K. KAWABATA, K. SENO et E. FUJITA, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 2470(1980).
- 12 K. LLOYD et G.T. YOUNG, *J. Chem. Soc.(C)*, 2890(1971).
- 13 a) M. UEDA, A. SATO et Y. IMAI, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **16**, 475(1978) ; b) M. UEDA, N. KAWAHARASAKI et Y. IMAI, *Synthesis*, 933(1982).
- 14 M. UEDA, K. SEKI et Y. IMAI, *Synthesis*, 991(1981).
- 15 A.F. HALASA et G.E.P. SMITH, *J. Org. Chem.*, **36**, 636(1971).
- 16 a) H. SCHWARZ et K. ARAKAWA, *J. Amer. Chem. Soc.*, **81**, 5691(1959) ; b) M. BODANSZKY, J. MEIENHOFER et V. DU VIGNEAUD, *Ibid.*, **82**, 3195(1960) ; c) M. BODANSZKY, M. KONDO, C. YANG LIN et G.F. SIGLER, *J. Org. Chem.*, **39**, 444(1974).
- 17 H. ZAHN et F. SCHADE, *Chem. Ber.*, **96**, 1747(1963).
- 18 a) H.D. JAKUBKE, *Z. Naturforsch.*, **20b**, 273(1975) ; b) H.D. JAKUBKE et A. VOIGT, *Chem. Ber.*, **99**, 2419(1966) ; c) H.D. JAKUBKE, A. VOIGT et S. BURKHART, *Ibid.*, **100**, 2367(1967) ; d) T. KOMIVES, A.F. MARTON et F. DUTKA, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **88**, 183(1976).
- 19 a) TSE-LOK HO, *Synthetic Comm.*, **7**, 393(1977) ; b) X. HUANG, C.C. CHAN et Q.S. ZHOU, *Ibid.*, **12**, 709(1982).
- 20 a) N. GRIER et J.A. RAMP, *J. Org. Chem.*, **26**, 4032(1961) ; b) S.L. KISHINCHANDANI, B.S.R. MURTY et M.L. KHORANA, *Indian J. Pharm.*, **32**, 31(1970) ; c) H. VOGT, *Arch. Pharm.*, 27(1944).
- 21 D. PLUSQUELLEC, Travaux non publiés.
- 22 R. BEHREND, *Annalen*, **353**, 106(1907).
- 23 A.K. TANAKA, A. KOBAYASHI et K. YAMASHITA, *Agric. Biol. Chem.*, **43**, 2537(1979).
- 24 H. WROBLEWSKI, Travaux non publiés.
- 25 Ces esters sont vendus par JANSSEN-CHIMICA, Beerse(Belgique).