

Synthèses du β -L-rhamnopyranoside d'hordénine et d'acylgluco-L-rhamnopyranoses peracétylés

NADIA BOUGHANDJIOUA,¹ LIN RUI CHAO, ALEXIOS-LEANDROS SKALTSOUNIS, ELISABETH SEGUIN, FRANÇOIS TILLEQUIN ET MICHEL KOCH²

Laboratoire de pharmacognosie de l'Université René-Descartes, Unité associée au Centre national de la recherche scientifique, n° 1310, Faculté de pharmacie, 4, Avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

Reçu le 5 décembre 1991

NADIA BOUGHANDJIOUA, LIN RUI CHAO, ALEXIOS-LEANDROS SKALTSOUNIS, ELISABETH SEGUIN, FRANÇOIS TILLEQUIN et MICHEL KOCH. Can. J. Chem. **70**, 1956 (1992).

La synthèse stéréosélective du β -L-rhamnopyranoside d'hordénine (**3**) a été possible grâce à l'emploi du bromure de 4-*O*-acétyl-2,3-*O*-carbonyl- α -L-rhamnopyranosyle (**14**). Les synthèses régiospécifiques des peracétyl-*(E)*-*O*-(6-*O*-cinnamoyl- β -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 2)-, (1 $\rightarrow$ 3)- et (1 $\rightarrow$ 4)- α -L-rhamnopyranoses et de leurs homologues 4-acétoxcinnamiques ont été réalisées grâce à l'emploi de dérivés du rhamnose de type 1,2-*O*-orthoester pour la série (1 $\rightarrow$ 2), 2,3-*O*-orthoester pour la série (1 $\rightarrow$ 3) et 2,3-*O*-isopropylidène pour la série (1 $\rightarrow$ 4).

NADIA BOUGHANDJIOUA, LIN RUI CHAO, ALEXIOS-LEANDROS SKALTSOUNIS, ELISABETH SEGUIN, FRANÇOIS TILLEQUIN, and MICHEL KOCH. Can. J. Chem. **70**, 1956 (1992).

The stereoselective synthesis of hordenine β -L-rhamnopyranoside (**3**) was achieved using 4-*O*-acetyl-2,3-*O*-carbonyl- α -L-rhamnopyranosyl bromide (**14**) as key intermediate. The regiospecific syntheses of the peracetyl derivatives of *(E)*-*O*-(6-*O*-cinnamoyl- β -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 2)-, (1 $\rightarrow$ 3)-, and (1 $\rightarrow$ 4)- α -L-rhamnopyranoses and of their 4-acetoxycinnamoyl counterparts were achieved through the use of various types of rhamnose-derived intermediates, i.e., 1,2-*O*-orthoester for the (1 $\rightarrow$ 2) series, 2,3-*O*-orthoester for the (1 $\rightarrow$ 3) series, and 2,3-*O*-isopropylidene for the (1 $\rightarrow$ 4) series.

L'étude chimique de *Selaginella doederleinii* Hieron, plante largement utilisée en médecine traditionnelle chinoise pour le traitement de diverses affections cardiovasculaires (1), a conduit antérieurement à l'isolement de divers glucoalcaloïdes dérivés de l'hordénine (2). Les deux constituants majoritaires sont l' α -L-rhamnopyranoside d'hordénine (**1**) et le *(E)*-*O*-(6-*O*-cinnamoyl- β -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)- α -L-rhamnopyranoside d'hordénine (**2**). La structure de ce dernier a été définitivement établie à la suite d'une synthèse totale non régiospécifique de son dérivé acétylé (**3**). Par ailleurs, le mélange naturel des glucoalcaloïdes isolés de la plante montre, après administration orale chez le rat, une activité hypertensive marquée à rapprocher des effets thérapeutiques observés en médecine traditionnelle chinoise (4). Souhaitant disposer de glucoalcaloïdes purs et d'analogues en quantité suffisante pour étudier l'influence de divers paramètres structuraux sur l'activité pharmacologique, nous décrivons ici, d'une part la synthèse du β -L-rhamnopyranoside d'hordénine (**3**), d'autre part la synthèse régiospécifique des *(E)*-*O*-(6-*O*-cinnamoyl- β -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 2)-, (1 $\rightarrow$ 3)- et (1 $\rightarrow$ 4)- α -L-rhamnopyranoses et des *(E)*-*O*-(6-*O*-(4-hydroxycinnamoyl)- β -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 2)-, (1 $\rightarrow$ 3)- et (1 $\rightarrow$ 4)- α -L-rhamnopyranoses, sous forme de leurs dérivés peracétylés, précurseurs des glucoalcaloïdes correspondants, **4**, **5**, **6**, **7**, **8** et **9** (**3**).

La condensation de l'hordénine (**10**) avec le 1,2,3,4-tétra-*O*-acétyl- α , β -L-rhamnopyranose en présence de tétrachlorure d'étain avait conduit au 2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-rhamnopyranoside d'hordénine (**11**) avec un rendement de 46% (**3**). L'étude des produits secondaires de cette réaction a permis ultérieurement l'isolement d'une faible quantité (rendement : 4%) de l'anomère β correspondant, **12**. Nous avons

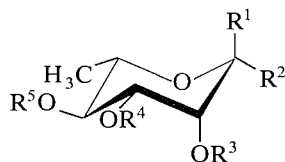
donc réalisé la même réaction en utilisant comme donneur de glycosyle le 1,4-di-*O*-acétyl-2,3-*O*-carbonyl- α , β -L-rhamnopyranose (**13**) (**5**), dépourvu de groupement acétyle participant en position 2, afin de favoriser la formation de l'anomère β (**5**–**11**). Le rendement global médiocre de cette dernière réaction (29%) et sa faible stéréosélectivité (α/β 7 : 3) nous ont conduit à envisager l'emploi du bromure de 4-*O*-acétyl-2,3-*O*-carbonyl- α -L-rhamnopyranosyle (**14**) (**5**) comme agent glycosylant. En effet, des réactifs associant des groupements 1-bromo et 2,3-*O*-carbonyl sur une unité rhamnose avaient été précédemment utilisés avec succès lors des synthèses des deux *O*- β -L-rhamnopyranosides d'aryle antérieurement décrits : ceux de 4-nitrophényle (**12**) et de quercet-3-yle (**13**). La condensation de l'hordénine (**10**) avec **14**, dans des conditions de transfert de phase, précédemment employées pour l'obtention de β -D-mannopyranosides d'aryle (**14**) et de β -L-rhamnopyranosides d'aryle (**13**), n'a toutefois pas conduit au produit escompté, mais au seul 4-*O*-acétyl-2,3-*O*-carbonyl- α -L-rhamnopyranoside d'hordénine (**15**) avec un rendement de 60%. Il semble donc probable que, sous l'influence du bromure de benzyltriéthylammonium, le bromure de 4-*O*-acétyl-2,3-*O*-carbonyl- α -L-rhamnopyranosyle (**14**) se soit transformé en anomère β correspondant avant la réaction de glycosylation. De telles inversions de configuration en position anomérique sous l'influence d'ammoniums quaternaires ont d'ailleurs été antérieurement observées en séries D-glucose, D-galactose et L-fucose (**15**). Finalement, la condensation de l'hordénine (**10**) avec le bromure **14**, en présence de carbonate d'argent (**16**, **17**) a permis l'obtention, avec un rendement global de 83%, du mélange des glycosides anomères **15** (α) et **16** (β), dans un rapport 1 : 9, en faveur de l'anomère β . Les glycosides **15** et **16**, inséparables, ont été déprotégés par méthanolyse, puis acétylés pour donner les deux glycosides acétylés **11** (α) et **12** (β) qui ont pu alors être aisément séparés par chromatographie sur colonne de silice. Ils se différencient nettement

1. Adresse permanente : Département de pharmacie, Institut national d'enseignement supérieur en sciences médicales, B.P. 205, 23000 Annaba, Algérie.

2. Auteur correspondant.

par leurs spectres de $\text{rmn } ^1\text{H}$. Les signaux des protons H-1' et H-5' de l'anomère β (**12**) apparaissent comme prévu (18) à champs plus forts que les signaux homologues de **11**. De plus, des expériences de COSY à acquisition retardée effectuées sur **11** et **12** ont permis, dans le cas de l'anomère α ,

l'observation de couplages à longue distance entre H-1' et H-4' d'une part et H-1' et H-6' d'autre part, couplages qui n'ont pas été observés dans le cas de l'anomère β (**12**) (19). La méthanolyse du dérivé acétylé **12** a fourni le β -L-rhamnopyranoside d'hordénine (**3**) recherché.



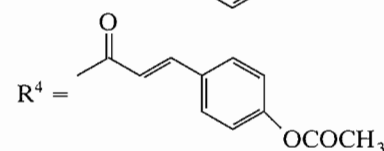
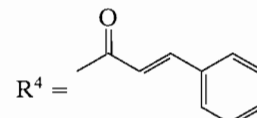
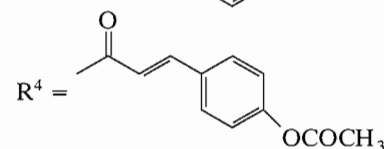
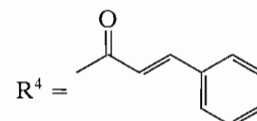
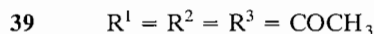
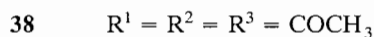
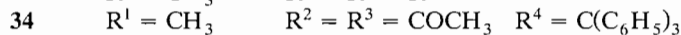
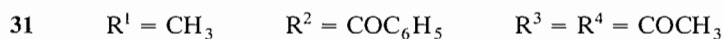
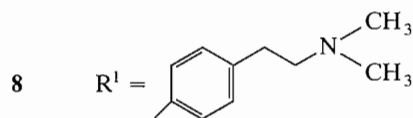
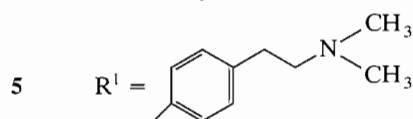
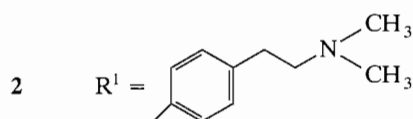
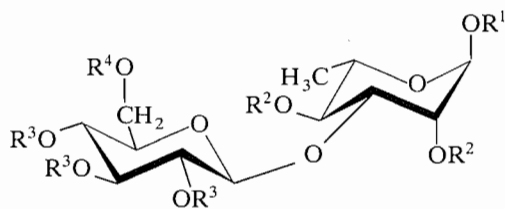
1	$\text{R}^1 =$	$\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$
3	$\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$	$\text{R}^2 =$
11	$\text{R}^1 =$ $\text{R}^2 = \text{H}$	$\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{COCH}_3$
12	$\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 =$	$\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{COCH}_3$
15	$\text{R}^1 =$ $\text{R}^2 = \text{H}$	$\text{R}^3 + \text{R}^4 = \text{CO}$ $\text{R}^5 = \text{COCH}_3$
16	$\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 =$	$\text{R}^3 + \text{R}^4 = \text{CO}$ $\text{R}^5 = \text{COCH}_3$
13	$\begin{cases} \text{R}^1 = \text{OCOCH}_3 \\ \text{R}^1 = \text{H} \end{cases}$ $\text{R}^2 = \text{H}$	$\text{R}^3 + \text{R}^4 = \text{CO}$ $\text{R}^5 = \text{COCH}_3$
14	$\text{R}^1 = \text{Br}$ $\text{R}^2 = \text{H}$	$\text{R}^3 + \text{R}^4 = \text{CO}$ $\text{R}^5 = \text{COCH}_3$
18	$\text{R}^1 = \text{OCH}_3$ $\text{R}^2 = \text{H}$	$\text{R}^3 = \text{COCH}_3$ $\text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
19	$\text{R}^1 = \text{OCH}_3$ $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$	$\text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
28	$\text{R}^1 = \text{OCH}_3$ $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$	$\text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{COC}_6\text{H}_5$
29	$\text{R}^1 = \text{OCH}_3$ $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$	
40	$\text{R}^1 = \text{OCH}_3$ $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$	$\text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{COCH}_3$
43	$\text{R}^1 = \text{OCH}_3$ $\text{R}^2 = \text{R}^5 = \text{H}$	$\text{R}^3 + \text{R}^4 = \text{C}(\text{CH}_3)_2$

La synthèse régiospécifique des composés **4** et **7** suppose la synthèse préalable d'un dérivé du rhamnose convenablement protégé en positions 1, 3 et 4. Un tel dérivé peut être obtenu à partir d'un 1,2-*O*-alkylorthoester, selon une approche initialement développée en série mannose (**20**, **21**). Le traitement du *O*-*exo*-3,4-di-*O*-benzyl-1,2-*O*-(1-méthoxyéthylidène)- β -L-rhamnopyranose (**17**) (**22**), par le tétrachlorure d'étain dans le dichlorométhane (**23**) a fourni le 2-*O*-acétyl-3,4-di-*O*-benzyl- α -L-rhamnopyranoside de méthyle (**18**) qui a été désacétylé par la méthode de Zemlé pour conduire au 3,4-di-*O*-benzyl- α -L-rhamnopyranoside de

méthyle (**19**) (**24**). La glycosylation de ce dernier par le bromure de 2,3,4-tri-*O*-acétyl-6-*O*-chloroacétyl- α -D-glucopyranosyle (**20**) (**25**, **26**), en présence de cyanure mercurique n'a permis l'obtention du disaccharide recherché **21** que lorsque la réaction a été effectuée dans le nitrométhane anhydre (**27**, **28**). Tous les autres essais de couplage réalisés, en particulier dans l'acétonitrile, n'ont en effet permis l'obtention que du seul orthoester **22**. L'hydrogénolyse de **21** a fourni le diol **23**, aisément transformé en dérivé acétylé **24** par acétolyse-acétylation (**5**, **29**). La déprotection sélective du groupement chloroacétyle de **24**, réalisée par action de la

thiourée dans le méthanol (26), a permis l'obtention du disaccharide **25** qui, traité soit par le chlorure de (*E*)-cinnamoyle, soit par le chlorure de (*E*)-4-acétoxcinnamoyle (30), a conduit aux disaccharides recherchés **26** et **27**.

La synthèse régiosélective des composés **5** et **8** nécessite la préparation d'un dérivé du rhamnose protégé en positions 1, 2 et 4. Les seuls composés de ce type antérieurement décrits au début de ce travail étaient des 2,4-di-*O*-benzoyl-



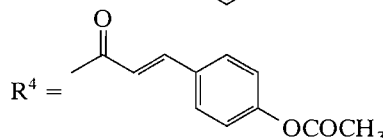
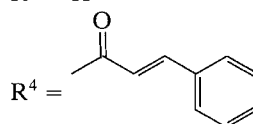
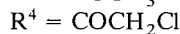
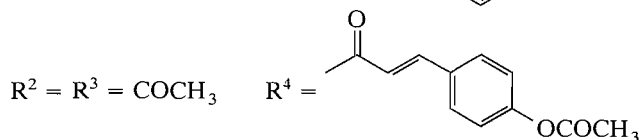
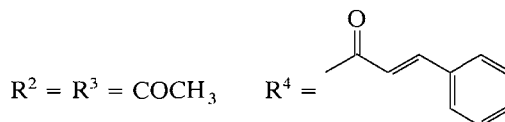
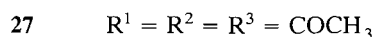
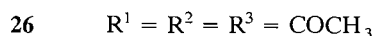
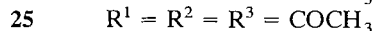
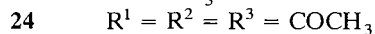
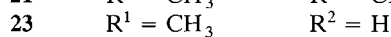
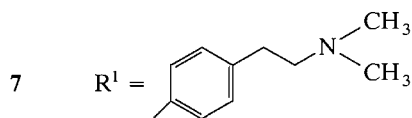
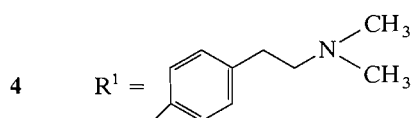
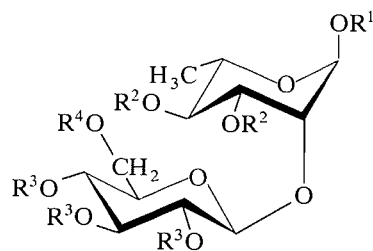
α -L-rhamnopyranosides (**31**, **32**), préparés par benzylation en 4 puis clivage sélectif, en milieu acide faible, de 2,3-*O*-orthobenzoates intermédiaires. Le 2,4-di-*O*-benzoyl- α -L-rhamnopyranoside de méthyle (**28**) (**33**) a été préparé à partir de l' α -L-rhamnopyranoside de méthyle (**29**) (**29**, **34**) en utilisant cette méthode. Sa glycosylation par le bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranosyle (**30**), en présence de cyanure mercurique dans le nitrométhane (**27**, **28**), a fourni le β -glucoside **31**, accompagné de traces de l' α -glucoside **32**. Le disaccharide **31** a été désacétylé pour donner **33** qui a été sélectivement tritylé en position 6' par le chlorure de triphénylméthyle, puis peracétylé par l'anhy-

dride acétique pour donner **34**. L'hydrogénolyse du trityle a permis l'accès à **35**, précurseur commun aux glucorhamnosides acylés **36** et **37**, par acylation avec le chlorure de (*E*)-cinnamoyle ou de (*E*)-4-acétoxcinnamoyle. L'acétylolyse de **36** et **37** (**5**, **29**) a finalement permis l'obtention des disaccharides **38** et **39** recherchés. Toutefois, le rendement global de cette suite de réactions est très faible. Nous avons donc tenté d'utiliser une approche similaire, mais en utilisant l'ouverture d'un orthoacétate au premier stade de la synthèse compte-tenu de données précédemment publiées sur le comportement en milieu acide de 3,4-*O*-orthoacétates de série galactose (**36**). Le traitement de l' α -L-rhamnopyranoside de

méthyle (29) par le triméthylorthoacétate, suivi de l'acétylation de l'orthoester intermédiaire et de son hydrolyse acide a conduit au 2,4-di-*O*-acétyl- α -L-rhamnopyranoside de méthyle (40), avec un rendement de 85%, en accord avec des données publiées très récemment en série rhamnose (37). La glycosylation de 40 par le bromure de (*E*)-2,3,4-

tri-*O*-acétyl-6-*O*-cinnamoyl- α -D-glucopyranosyle (41) (3) ou de (*E*)-6-*O*-(4-acétoxycinnamoyl)-2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -D-glucopyranosyle (42) (3) a donné ensuite les glucorhamnosides acylés 36 et 37 qui ont été soumis à une acétylyse pour fournir les disaccharides peracétylés 38 et 39.

La synthèse régiospécifique des disaccharides peracé-



tylés précurseurs des composés 6 et 9 (3) a mis à profit la condensation du 2,3-*O*-isopropylidène- α -L-rhamnopyranoside de méthyle (43) antérieurement décrit (29) avec les bromures de glucopyranosyle 41 ou 42 (3), en présence de cyanure mercurique dans l'acétonitrile. Les groupements isopropylidène des glucorhamnosides de méthyle 44 et 45 obtenus ont été ensuite hydrolysés par l'acide trifluoroacétique dans le chloroforme (29) pour conduire aux diols 46 et 47. L'acétylyse-acétylation de ces derniers (5, 29) a fourni les disaccharides acétylés recherchés 48 et 49.

Partie expérimentale

Méthodes générales

Les points de fusion sont déterminés au moyen d'un microscope à platine chauffante Reichert et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés à 20°C à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 241, les spectres ir enregistrés sur un appareil Unicam SP 3-200. Les spectres de masse sont effectués en désorption-ionisation chimique (dic) sur un spectromètre Nermag R10-10C, en utilisant l'ammoniac comme gaz réactant. Les spectres de rnm du proton sont réalisés en solution dans le CDCl₃ (sauf indication contraire), en utilisant le tétraméthylsilane comme étalon interne, à l'aide d'un appareil Bruker HX 270 (270 MHz).

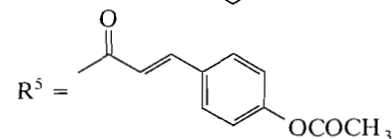
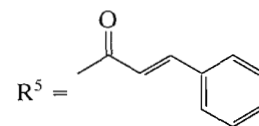
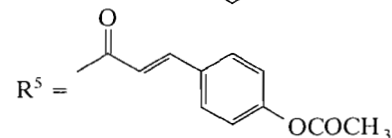
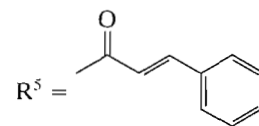
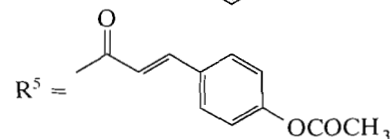
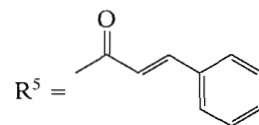
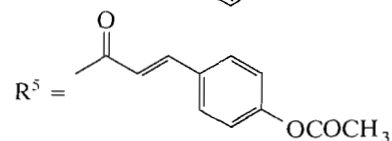
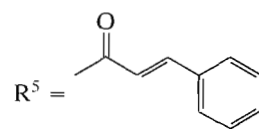
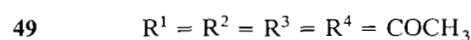
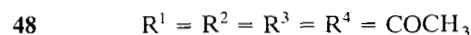
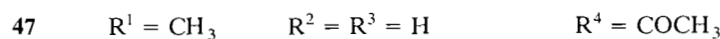
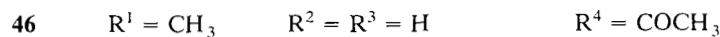
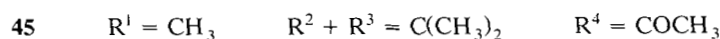
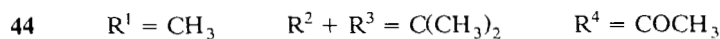
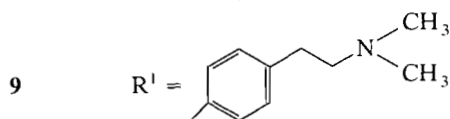
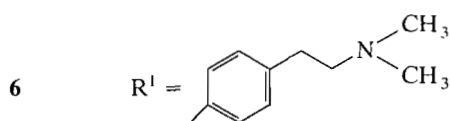
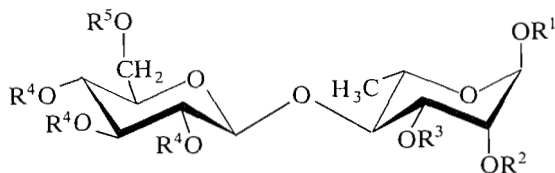
Après extraction des milieux réactionnels, les solvants organiques sont séchés sur Na₂SO₄ et évaporés sous pression réduite à 40°C. Les chromatographies sur colonne sont réalisées à l'aide de gel de silice Merck 60 (230-400 mesh) ou 60H.

2,3,4-Tri-*O*-acétyl- β -L-rhamnopyranoside d'hordénine (12)

On ajoute, sous agitation magnétique, une solution de bromure de 4-*O*-acétyl-2,3-*O*-carbonyl- α -L-rhamnopyranosyle (14) (5) (0,6 g) dans le dichlorométhane anhydre (5 mL) à un mélange d'hordénine (10) (0,088 g, 0,53 mmol), de carbonate d'argent (0,7 g) et de tamis moléculaire 4 Å (1 g) dans du dichlorométhane anhydre (10 mL). Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à 20°C pendant 14 h, puis filtré et évaporé à sec. Après chromatographie (CH₂Cl₂-CH₃OH-ammoniacque à 34%, 90 : 10 : 1), on obtient 0,116 g (83%) d'un mélange non séparable de rhamnosides 15 et 16. Ce mélange est additionné de méthanol de sodium 0,1 N dans le méthanol (2 mL) puis maintenu 30 min sous agitation magnétique. La solution est neutralisée par addition de résine Amberlite IRC 50 H⁺, filtrée et évaporée à sec. On obtient 0,130 g d'un mélange de rhamnosides 1 et 3 non séparables. Ce mélange, dissous dans la pyridine (1 mL), est additionné d'anhydride acétique (1 mL), abandonné 24 h à 20°C, puis évaporé à sec. Après chromatographie (CH₂Cl₂-CH₃OH, 95 : 5), on obtient successivement le 2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-rhamnopyranoside

d'hordénine (**11**) (0,016 g, 7%) et le 2,3,4-tri-*O*-acétyl- β -L-rhamnopyranoside d'hordénine (**12**) (0,144 g, 74%) : $[\alpha]_D -2$ (c 0,5, CHCl₃); ir (KBr) : 2960, 1750, 1610, 1510, 1375, 1225, 1130, 1020, 920, 830, cm⁻¹; ^{1}H : 7,11 (2H, d, *J* 8,5 Hz, H-3, H-5), 6,91 (2H d, *J* 8,5 Hz, H-2, H-6), 5,62 (1H, dd, *J* 3, 0,5 Hz, H-2'), 5,15 (1H, d, *J* 0,5 Hz, H-1'), 5,11 (1H, t, *J* 9 Hz, H-4'), 5,05 (1H,

dd, *J* 9, 3 Hz, H-3'), 3,65 (1H dq, *J* 9, 6 Hz, H-5'), 2,73 (2H, m, CH₂-7), 2,49 (2H, m, CH₂-8), 2,27 (6H, s, N(CH₃)₂), 2,23 2,06, 2,01 (3×3H, 3s, 3OCOCH₃), 1,33 (3H, d, *J* 6 Hz, CH₃-6'); sm (dic) *m/z* : 438 (M + H)⁺, 396, 166. Anal. calc. pour C₂₂H₃₁NO₈ : C 60,40; H 7,14; N 3,20; trouvé : C 60,61; H 7,12; N 3,23.



β -L-Rhamnopyranoside d'hordénine (**3**)

Une solution de 2,3,4-tri-*O*-acétyl- β -L-rhamnopyranoside d'hordénine (**12**) (0,04 g, 0,09 mmol) dans le méthanol de sodium 0,1 N dans le méthanol (2 mL) est maintenue sous agitation magnétique à 20°C pendant 30 min. Après neutralisation par addition de résine Amberlite IRC 50 H⁺, filtration et évaporation sous pression réduite on obtient le β -L-rhamnopyranoside d'hordénine (**3**) (0,025 g, 89%) : $[\alpha]_D +44$ (c 0,4, EtOH); ir (KBr) : 3400, 2940, 1620, 1520, 1240, 1130, 1070, 1025, 990, 830 cm⁻¹; ^{1}H (DMSO-*d*₆) : 7,33 (2H, d, *J* 9 Hz, H-3, H-5), 6,88 (2H, d, *J* 9 Hz, H-2, H-6), 5,12 (1H, d, *J* 0,5 Hz, H-1'), 3,86 (1H, dd, *J* 3, 0,5 Hz, H-2'), 3,37 (1H, dd, *J* 9, 3 Hz, H-3'), 3,30 (1H, dq, *J* 9,

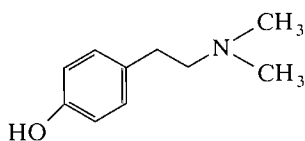
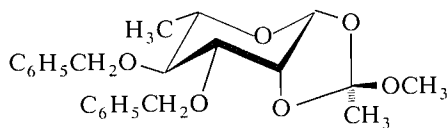
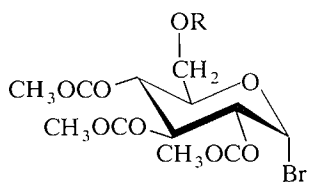
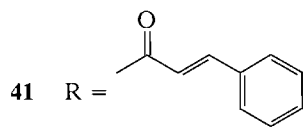
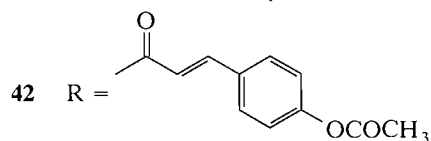
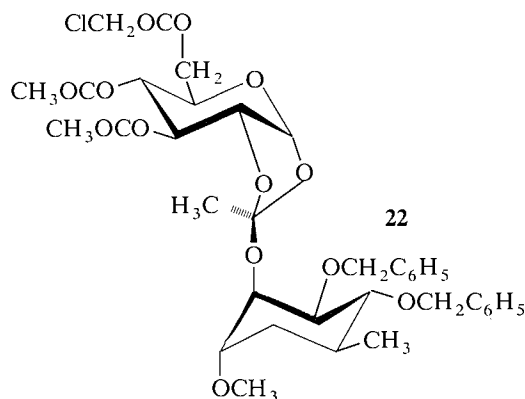
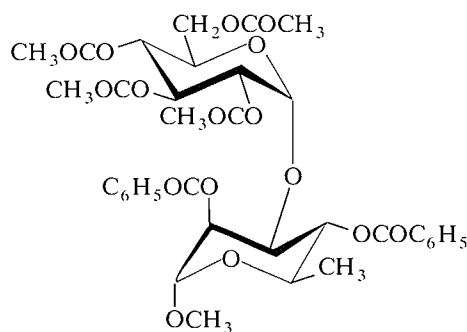
6 Hz, H-5'), 3,20 (1H, t, *J* 9 Hz, H-4'), 2,65 (2H, t, *J* 9 Hz CH₂-7), 2,43 (2H, t, *J* 9 Hz, CH₂-8), 2,24 (6H, s, N(CH₃)₂), 1,15 (3H, d, *J* 6 Hz, CH₃-6'); sm (dic) *m/z* : 312 (M + H)⁺, 222, 166. Anal. calc. pour C₁₆H₂₅NO₅ : C 61,71; H 8,09; N 4,50; trouvé : C 61,67; H 8,12; N 4,47.

3,4-Di-*O*-benzyl-2-(2,3,4-tri-*O*-acétyl-6-*O*-chloroacétyl- β -D-glucopyranosyl)- α -L-rhamnopyranoside de méthyle (**21**)

Une solution de 3,4-di-*O*-benzyl- α -L-rhamnoside de méthyle (**19**) (24) (0,358 g, 1 mmol) dans un mélange de benzène anhydre (20 mL) et de nitrométhane (20 mL) est distillée à pression atmosphérique jusqu'à élimination de la moitié du mélange solvant

Après refroidissement à 45°C, on ajoute du cyanure mercurique (0,5 g) et du bromure de 2,3,4-tri-*O*-acétyl-6-*O*-chloroacétyl- α -D-glucopyranosyle (**20**) (25, 26) (0,9 g, 2 mmol). Le milieu réactionnel est agité 24 h à température ambiante, dilué par addition de chloroforme (20 mL), puis évaporé à sec. Le résidu est dissous dans le chloroforme (50 mL), filtré, puis lavé par une solution aqueuse de KI à 5% (2 $\times$ 25 mL) et par de l'eau (5 $\times$ 25 mL). La phase organique fournit un résidu qui, après chromatographie (hexane-EtOAc, 85 : 15), permet d'obtenir le disaccharide **21** (0,197 g, 27%) : $[\alpha]_D^{+27}$ (c 2, MeOH); ir (CHCl₃) : 2920, 1750, 1600, 1500, 1440, 1365, 1310, 1130, 1030, 975, 885 cm⁻¹;

rmn ¹H : 7,35–7,30 (10H, m, Ar-*H*), 5,22 (1H, t, *J* 9 Hz, H-3'), 5,06 (1H, dd, *J* 9, 8 Hz, H-2'), 5,02 (1H, t, *J* 9 Hz, H-4'), 4,79, 4,69, 4,59, 4,58 (4 $\times$ 1H, 4d, *J* 11 Hz, 2OCH₂-Ar), 4,68 (1H, d, *J* 2 Hz, H-1), 4,60 (1H, d, *J* 8 Hz, H-1'), 4,29 (2H, m, CH₂-6'), 4,09 (2H, s, OCOCH₂Cl), 3,85 (1H, dd, *J* 3, 2 Hz, H-2), 3,80 (1H, dd, *J* 9, 3 Hz, H-3), 3,62 (2H, m, H-5, H-5'), 3,34 (1H, t, *J* 9 Hz, H-4), 3,31 (3H, s, OCH₃), 2,03, 2,01, 1,97 (3 $\times$ 3H, 3s, 3OCOCH₃), 1,30 (3H, d, *J* 6,5 Hz, CH₃-6); sm (dic) *m/z* : 742 (M + NH₄)⁺, 740 (M + NH₄)⁺, 708, 706, 376, 367, 365, 108, 91. Anal. calc. pour C₃₅H₄₃O₁₄Cl : C 58,13; H 5,99; Cl 4,90; trouvé : C 58,05; H 6,01; Cl 4,93.

**10****17****20** R = COCH₂Cl**30** R = COCH₃**41** R =**42** R =**22****32**

3,4-Di-*O*-acétyl-6-*O*-chloroacétyl-1,2-*O*-(3,4-di-*O*-benzyl- α -L-rhamnopyranoside-2-yl de méthyle)-orthoacétyl- α -D-glucopyranose (22**)**

On ajoute du cyanure mercurique (0,125 g), puis du bromure de 2,3,4-tri-*O*-acétyl-6-*O*-chloroacétyl- α -D-glucopyranosyle (**20**) (25, 26) (0,45 g, 1 mmol) et du tamis moléculaire 3 Å (0,5 g) à une solution de 3,4-di-*O*-benzyl- α -L-rhamnopyranoside de méthyle (**19**) (24) (0,115 g, 0,3 mmol) dans l'acétonitrile anhydre (5 mL). Après agitation pendant 6 h à température ambiante, on ajoute du chlorure mercurique sec (0,125 g). L'agitation est poursuivie pendant

24 h, puis le milieu réactionnel est filtré sur Célite, concentré et le résidu sirupeux obtenu, en solution dans du dichlorométhane (20 mL), est lavé successivement par une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (2 $\times$ 15 mL), une solution aqueuse de KI à 10% (15 mL) et par de l'eau (3 $\times$ 15 mL). La phase organique est séchée et concentrée. Par chromatographie (hexane-EtOAc, 85 : 15) du résidu, on obtient l'orthoester **22** (0,093 g, 43%) : $[\alpha]_D^{+24}$ (c 2, MeOH); ir (CHCl₃) : 2920, 2840, 1750, 1600, 1370, 1110, 1045, 985, 905 cm⁻¹; rmn ¹H : 7,29–7,24 (10H, m, Ar-*H*), 5,68 (1H, d, *J* 5 Hz, H-1'), 5,05 (1H, t, *J* 3 Hz, H-3'), 4,88, 4,75, 4,64, 4,60,

(4 × 1H, 4d, *J* 11 Hz, 2O-CH₂-Ar), 4,84 (1H, dd, *J* 9, 3 Hz, H-4'), 4,57 (1H, d, *J* 2 Hz, H-1), 4,50 (1H, dd, *J* 5, 3 Hz, H-2'), 4,26 (2H, m, CH₂-6'), 4,09 (2H, s, OCOCH₂Cl), 4,00 (1H, dd, *J* 3, 2 Hz, H-2), 3,91 (1H, ddd, *J* 9, 5, 2,5 Hz, H-5') 3,80 (1H, dd, *J* 9, 3 Hz, H-3), 3,62 (1H, dq, *J* 9, 6,5 Hz, H-5), 3,43 (1H, t, *J* 9 Hz, H-4), 3,30 (3H, s, OCH₃), 2,10, 2,02 (2 × 3H, 2s, 2OCOCH₃), 1,71 (3H, s, CCH₃), 1,32 (3H, d, *J* 6,5 Hz, CH₃-6); sm (dic) *m/z*: 742 (M + NH₄)⁺, 740 (M + NH₄)⁺, 427, 376, 367, 365, 344, 108, 91. Anal. calc. pour C₃₅H₄₃O₁₄Cl: C 58,13; H 5,99; Cl 4,90; trouvé: C 58,29; H 5,97; Cl 4,88.

2-O-(2,3,4-Tri-O-acétyl-6-O-chloroacétyl-β-D-glucopyranosyl)-α-L-rhamnopyranoside de méthyle (23)

Une solution du disaccharide **21** (0,256 g, 0,35 mmol) dans le méthanol (10 mL) est additionnée de palladium à 10% sur charbon (0,2 g), puis maintenue 2 h sous atmosphère d'hydrogène à la pression atmosphérique. Le catalyseur est éliminé par filtration et la solution concentrée. Le résidu obtenu fournit, après chromatographie (CH₂Cl₂-CH₃OH, 98 : 2), le diol **23** (0,12 g, 62%) : [α]_D +21 (c 1,5, MeOH); ir (CHCl₃): 3580, 2920, 2840, 1750, 1605, 1370, 1135, 1060, 970, 895 cm⁻¹; rmn ¹H: 5,19 (1H, t, *J* 9 Hz, H-3'), 5,03 (1H, t, *J* 9 Hz, H-4'), 5,03 (1H, dd, *J* 9, 8 Hz, H-2'), 4,78 (1H, d, *J* 1 Hz, H-1), 4,65 (1H, d, *J* 8 Hz, H-1'), 4,23 (2H, m, CH₂-6'), 4,10 (2H, s, OCOCH₂Cl), 3,82 (1H, dd, *J* 3, 1 Hz, H-2), 3,71 (2H, m, H-3, H-5'), 3,56 (1H, dq, *J* 9, 6,5 Hz, H-5), 3,33 (3H, s, OCH₃), 3,30 (1H, t, *J* 9 Hz, H-4), 2,30 (1H, s, large, éch. D₂O, OH), 2,02, 2,00, 1,99 (3 × 3H, 3s, 3OCOCH₃), 1,66 (1H, s large, éch. D₂O, OH), 1,30 (3H, d, *J* 6,5 Hz, CH₃-6); sm (dic) *m/z*: 562 (M + NH₄)⁺, 560 (M + NH₄)⁺, 526, 366, 362, 337, 289, 178. Anal. calc. pour C₂₁H₃₁O₁₄Cl: C 46,45; H 5,75; Cl 6,52; Trouvé: C 46,28; H 5,73; Cl 6,55.

1,3,4-Tri-O-acétyl-2-O-(2,3,4-tri-O-acétyl-6-O-chloroacétyl-β-D-glucopyranosyl)-α-L-rhamnopyranose (24)

Une solution de diol **23** (0,100 g, 0,18 mmol) dans l'anhydride acétique (0,3 mL) est additionnée d'anhydride acétique contenant 1% d'H₂SO₄ (0,3 mL), puis agitée 1 h à 20°C. Après addition d'eau (20 mL), l'agitation est poursuivie pendant 2 h, puis la solution extraite par le dichlorométhane (2 × 20 mL). La solution organique est lavée par une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (2 × 20 mL), par de l'eau (20 mL), séchée, puis concentrée pour donner le disaccharide **24** (0,095 g, 77%) : [α]_D ± 0 (c 1, MeOH); ir (CHCl₃): 2920, 2840, 1750, 1600, 1370, 1130, 1035, 980, 910 cm⁻¹; rmn ¹H: 6,11 (1H, d, *J* 2 Hz, H-1), 5,22 (1H, t, *J* 9 Hz, H-3'), 5,16 (1H, dd, *J* 9, 3 Hz, H-3), 5,05 (2H, m, H-2', H-4'), 4,97 (1H, t, *J* 9 Hz, H-4), 4,53 (1H, d, *J* 8 Hz, H-1'), 4,33 (1H, dd, *J* 12, 7,5 Hz, H-6'a), 4,18 (1H, dd, *J* 12, 2 Hz, H-6'b), 4,14 (2H, s, OCOCH₂Cl), 4,01 (1H, dd, *J* 3, 2 Hz, H-2), 3,89 (1H, dq, *J* 9, 6,5 Hz, H-5), 3,75 (1H, ddd, *J* 9, 7,5, 2 Hz, H-5'), 2,11, 2,06, 1,99 (3 × 6 H, 3s, 6OCOCH₃), 1,19 (3H, d, *J* 6,5 Hz, CH₃-6); sm (dic) *m/z*: 674 (M + NH₄)⁺, 672 (M + NH₄)⁺, 638, 596, 480, 408, 365, 331, 155. Anal. calc. pour C₂₆H₃₅O₁₇Cl: C 47,67; H 5,38; Cl 5,41; trouvé: C 47,74; H 5,40; Cl 5,42.

1,3,4-Tri-O-acétyl-2-O-(2,3,4-tri-O-acétyl-β-D-glucopyranosyl)-α-L-rhamnopyranose (25)

On ajoute de la thiourée (0,1 g) dans le méthanol (5 mL) à une solution du disaccharide **24** (0,070 g, 0,11 mmol) dans le méthanol (18 mL). Le milieu réactionnel est agité 60 h à 20°C, puis évaporé à sec. Le résidu obtenu fournit, après chromatographie (CH₂Cl₂-CH₃OH, 99 : 1), l'alcool **25** (0,031 g, 50%) : [α]_D -19 (c 0,5, MeOH); ir (CHCl₃): 3540, 1750, 1600, 1370, 1135, 1030, 950, cm⁻¹; rmn ¹H: 6,16 (1H, d, *J* 1,5 Hz, H-1), 5,24 (1H, t, *J* 9 Hz, H-3'), 5,14 (1H, dd, *J* 9, 2,5 Hz, H-3), 5,03 (1H, t, *J* 9 Hz, H-4'), 4,97 (1H, dd, *J* 9, 8 Hz, H-2'), 4,87 (1H, t, *J* 9 Hz, H-4), 4,49 (1H, d, *J* 8 Hz, H-1'), 4,01 (1H, dd, *J* 2,5, 1,5 Hz, H-2), 3,94 (1H, dq, *J* 9, 6,5 Hz, H-5), 3,59 (3H, m, H-5', H-6'a, H-6'b), 2,12, 2,06, 2,02 (3 × 6H, 3s, 6OCOCH₃), 1,21 (3H, d, *J* 6,5 Hz, CH₃-6); sm (dic) *m/z*: 596 (M + NH₄)⁺, 306, 231. Anal. calc. pour C₂₄H₃₄O₁₆: C, 49,82; H, 5,92; trouvé: C, 49,91; H, 5,89.

(E)-1,3,4-Tri-O-acétyl-2-O-(2,3,4-tri-O-acétyl-6-O-cinnamoyl-β-D-glucopyranosyl)-α-L-rhamnopyranose (26)

On ajoute, à 0°C, du chlorure de (E)-cinnamoyl (0,10 g) et de la 4-diméthylaminopyridine (0,01 g) à une solution de l'alcool **25** (0,058 g, 0,1 mmol) dans la pyridine (3 mL). Le milieu réactionnel est agité à 20°C pendant 5 jours, puis évaporé à sécheresse. Le résidu obtenu fournit, après chromatographie (hexane-EtOAc, 90 : 10, 70 : 30, 50 : 50), le cinnamate **26** (0,059 g, 83%), identique à un échantillon authentique (3).

(E)-1,3,4-Tri-O-acétyl-2-O-[6-O-(4-acétoxy-cinnamoyl)-2,3,4-tri-O-acétyl-β-D-glucopyranosyl]-α-L-rhamnopyranose (27)

La technique décrite pour la préparation de **26** appliquée à **25** (0,058 g, 0,1 mmol) et au chlorure de (E)-4-acétoxy-cinnamoyl (0,10 g), permet d'obtenir le 4-acétoxy-cinnamate **27** (0,067 g, 87%), identique à un échantillon authentique (3).

2,4-Di-O-benzoyl-3-O-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyl)-α-L-rhamnopyranoside de méthyle (31) et 2,4-di-O-benzoyl-3-O-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-α-D-glucopyranosyl)-α-L-rhamnopyranoside de méthyle (32)

La condensation du 2,4-di-O-benzoyl-α-L-rhamnopyranoside de méthyle (**28**) (**33**) (1,9 g, 5 mmol) avec le bromure de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-α-D-glucopyranosyle (**30**) (5 g), dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de **21**, permet d'obtenir un résidu qui fournit successivement, après chromatographie (CH₂Cl₂), les deux disaccharides suivants.

(i) L'anomère α (**32**) (0,103 g, 2,8%) : [α]_D +86 (c 1,5, CHCl₃); ir (KBr): 2995, 2940, 1755, 1725, 1600, 1450, 1370, 1270, 1220, 1180, 1110, 1070, 1040, 920, 800, 715 cm⁻¹; rmn ¹H: 8,15-7,46 (10H, m, 10Ar-H), 5,60 (1H, t, *J* 10 Hz, H-4), 5,51 (1H, dd, *J* 3, 1,5 Hz, H-2), 5,23 (1H, d, *J* 4 Hz, H-1'), 5,14 (1H, t, *J* 9 Hz, H-3'), 4,84 (2H, m, H-2', H-4'), 4,81 (1H, d, *J* 1,5 Hz, H-1), 4,40 (1H, dd, *J* 10, 3 Hz, H-3), 4,06 (1H, dq, *J* 10, 6 Hz, H-5), 3,86 (3H, m, H-5', H-6'a, H-6'b), 3,46 (3H, s, OCH₃), 2,07, 1,87, 1,64, 1,50, (4 × 3H, 4s, 4OCOCH₃), 1,35 (3H, d, *J* 6 Hz, CH₃-6); sm (dic) *m/z*: 734 (M + NH₄)⁺, 331, 105. Anal. calc. pour C₃₅H₄₀O₁₆: C 58,65; H 5,62; Trouvé: C 58,57; H 5,65.

(ii) L'anomère β (**31**) (1,45 g, 55%) : [α]_D +38 (c 1, CHCl₃); ir (KBr): 2990, 2940, 1755, 1720, 1600, 1450, 1370, 1320, 1265, 1220, 1180, 1110, 1070, 980, 910, 800, 715, cm⁻¹; rmn ¹H: 8,11-7,51 (10H, m, 10 Ar-H), 5,48 (1H, t, *J* 9 Hz, H-4), 5,44 (1H, dd, *J* 2,5, 1 Hz, H-2), 5,01 (1H, t, *J* 8 Hz, H-3'), 4,94 (1H, t, *J* 8 Hz, H-4'), 4,87 (1H, d, *J* 1 Hz, H-1), 4,86 (1H, t, *J* 8 Hz, H-2'), 4,67 (1H, d, *J* 8 Hz, H-1'), 4,35 (1H, dd, *J* 9, 2,5 Hz, H-3), 4,14 (1H, dd, *J* 12, 5 Hz, H-6'a), 4,08 (1H, dd, *J* 12, 2 Hz, H-6'b), 4,02 (1H, dq, *J* 9, 6 Hz, H-5), 3,66 (1H, ddd, *J* 8, 5, 2 Hz, H-5'), 3,48 (3H, s, OCH₃), 1,96, 1,94, 1,88, 1,38, (4 × 3H, 4s, 4OCOCH₃), 1,31 (3H, d, *J* 6 Hz, CH₃-6); sm (dic) *m/z*: 734 (M + NH₄)⁺, 614, 331, 105. Anal. calc. pour C₃₅H₄₀O₁₆: C 58,65; H 5,62; trouvé: C 58,71; H 5,64.

O-β-D-Glucopyranosyl-(1 → 3)-α-L-rhamnopyranoside de méthyle (33)

Le disaccharide **31** (1,43 g, 2 mmol) est dissout dans une solution méthanolique de méthanolate de sodium (0,4 N, 6 mL) et le mélange est agité pendant 2 h à 20°C. La solution est neutralisée par addition de résine Amberlite IRC 50 H⁺, filtrée et évaporée à sec. Après chromatographie du résidu obtenu sur silice greffée en phase inverse (Lichroprep RP 18, solvant: H₂O), on obtient le β-D-glucopyranosyl-α-L-rhamnopyranoside de méthyle (**33**) (0,666 g, 98%) : [α]_D -48 (c 0,5 EtOH); ir (KBr): 3400, 2910, 1450, 1390, 1200, 1130, 1080, 1050, 980, 900, cm⁻¹; rmn ¹H (CD₃OD): 4,63 (1H, d, *J* 1 Hz, H-1), 4,55 (1H, d, *J* 8 Hz, H-1'), 4,14 (1H, dd, *J* 3, 1 Hz, H-2), 3,87 (1H, dd, *J* 12, 2 Hz, H-6'a), 3,77 (1H, dd, *J* 12, 4 Hz, H-6'b), 3,75-3,25 (7H, m, H-3, H-4, H-5, H-2', H-3', H-4', H-5'), 1,20 (3H, d, *J* 6 Hz, CH₃-6); sm (dic) *m/z*: 358 (M + NH₄)⁺, 196, 180, 164. Anal. calc. pour C₁₃H₂₄O₁₀: C 45,88; H 7,11; trouvé: C 45,67; H 7,08.

2,4-Di-O-acétyl-3-O-(2,3,4-tri-O-acétyl-6-O-triphénylméthyl- β -D-glucopyranosyl)- α -L-rhamnopyranoside de méthyle (34)

On ajoute, sous agitation, du chlorure de triphénylméthyle (0,837 g, 3 mmol) à une solution de β -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)- α -L-rhamnopyranoside de méthyle (33) (0,438 g, 1,28 mmol) dans la pyridine (3 mL). L'agitation est poursuivie 15 h à 40°C. Après refroidissement à 25°C, le mélange est additionné d'anhydride acétique (2 mL), puis agité 4 h à température ambiante et concentré. Une chromatographie (CH_2Cl_2) du résidu donne le disaccharide **34** qui cristallise dans CH_2Cl_2 (0,62 g, 61%) : F 246–247°C; $[\alpha]_D +12,5$ (c 1, CHCl_3); ir (KBr) : 3080, 3000, 2940, 1750, 1600, 1490, 1450, 1380, 1240, 1140, 1055, 980, 900, 770, 750, 710, 640 cm^{-1} ; rmn ^1H : 7,51–7,28 (15H, m, 15 Ar-H), 5,33 (1H, dd, J 3, 1 Hz, H-2), 5,06 (4H, m, H-4, H-2', H-3', H-4'), 4,72 (1H, d, J 1 Hz, H-1), 4,64 (1H, d, J 8 Hz, H-1'), 4,24 (1H, dd, J 10, 3 Hz, H-3), 3,80 (1H, dq, J 10, 6 Hz, H-5), 3,58 (1H, m, H-5'), 3,28 (3H, s, OCH_3), 3,14 (2H, m, H-6'a, H-6'b), 2,16, 2,13, 2,04, 1,97, 1,73, (5 $\times$ 3H, 5s, 5- OCOCH_3), 1,24 (3H, d, J 6 Hz, CH_3 -6); sm (dic) m/z : 810 ($M + \text{NH}_4$)⁺, 568, 262, 243. Anal. calc. pour $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{O}_{15}$: C 63,62; H 6,10; trouvé : C 63,67; H 6,12.

2,4-Di-O-acétyl-3-O-(2,3,4-tri-O-acétyl- β -D-glucopyranosyl)- α -L-rhamnopyranoside de méthyle (35)

Une solution du disaccharide **34** (0,3 g, 0,38 mmol) dans l'éthanol (15 mL) est additionnée de palladium à 10% sur charbon (0,2 g), puis maintenue sous atmosphère d'hydrogène, pendant 24 h, à la pression atmosphérique. Le mélange réactionnel est filtré, concentré et une chromatographie (CH_2Cl_2 – CH_3OH , 99 : 1) du résidu donne l'alcool **35** qui cristallise dans CH_2Cl_2 (0,18 g, 84%) : F 225°C; $[\alpha]_D +3$ (c 1, CHCl_3); ir (KBr) : 3575, 2995, 2950, 1750, 1380, 1260, 1230, 1140, 1080, 1050, 980 cm^{-1} ; rmn ^1H : 5,35 (1H, dd, J 3, 1 Hz, H-2), 5,23 (1H, t, J 9 Hz, H-3'), 5,04 (1H, t, J 10 Hz, H-4), 4,98 (1H, t, J 9 Hz, H-4'), 4,90 (1H, dd, J 9, 8 Hz, H-2'), 4,64 (1H, d, J 8 Hz, H-1'), 4,55 (1H, d, J 1 Hz, H-1), 4,02 (1H, dd, J 10, 3 Hz, H-3), 3,73 (1H, dq, J 10, 6 Hz, H-5), 3,67 (1H, m, H-5'), 3,55 (2H, m, H-6'a, H-6'b), 3,38 (3H, s, OCH_3), 2,16, 2,07, 2,05, 2,04, 2,01 (5 $\times$ 3H, 5s, 5- OCOCH_3), 1,26 (3H, d, J 6 Hz, CH_3 -6); sm (dic) m/z : 567 ($M + \text{H}$)⁺. Anal. calc. pour $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_{15}$: C 48,76; H 6,04; trouvé : C 48,74; H 6,02.

2,4-Di-O-acétyl- α -L-rhamnopyranoside de méthyle (40)

Une solution d' α -L-rhamnopyranoside de méthyle (29, 34) (3,8 g, 21,8 mmol) de triméthylorthoacétate (3,0 mL, 25,6 mmol) et d'acide toluène-4-sulfonique (0,05 g) dans la diméthylformamide (50 mL) est agitée 6 h à température ambiante. La solution est concentrée et on ajoute de l'anhydride acétique (5 mL) à une solution du résidu dans la pyridine (10 mL). Cette solution est agitée 18 h à température ambiante, diluée par du dichlorométhane (200 mL), lavée par une solution aqueuse d'HCl/N à 0°C (2 $\times$ 100 mL), par une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (2 $\times$ 100 mL), par l'eau glacée (2 $\times$ 100 mL), puis séchée et évaporée à sec. Le produit sirupeux obtenu est dissout dans l'acide acétique à 80% et la solution est agitée 30 min à température ambiante, puis évaporée. Le résidu d'évaporation permet d'isoler, après chromatographie (hexane-EtOAc, 70 : 30), le 2,4-di-O-acétyl- α -L-rhamnopyranoside de méthyle (40) qui cristallise dans EtOAc (4,74 g, 85%) : F 94°C; $[\alpha]_D -26$ (c 1, MeOH); ir (KBr) : 3530, 2980, 2940, 2890, 1720, 1370, 1235, 1130, 1065, 1040, 970 cm^{-1} ; rmn ^1H : 5,04 (1H, dd, J 3, 1 Hz, H-2), 4,85 (1H, t, J 9 Hz, H-4), 4,64 (1H, d, J 1 Hz, H-1), 3,98 (1H, ddd, J 9, 7, 3 Hz, H-3) 3,76 (1H, dq, J 9, 6 Hz, H-5), 3,39 (3H, s, OCH_3), 3,12 (1H, d, J 7 Hz, éch. D_2O , OH-3), 2,14, 2,09 (2 $\times$ 3H, 2s, 2- OCOCH_3), 1,23 (3H, d, J 6 Hz, CH_3 -6); sm (dic) m/z : 280 ($M + \text{NH}_4$)⁺, 263 ($M + \text{H}$)⁺. Anal. calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_7$: C 50,37; H 6,92; trouvé : C 50,41; H 6,92.

(E)-2,4-Di-O-acétyl-3-O-(2,3,4-tri-O-acétyl-6-O-cinnamoyl- β -D-glucopyranosyl)- α -L-rhamnopyranoside de méthyle (36)

(a) L'acylation de l'alcool **35** (0,165 g, 0,3 mmol) par le chlorure de (E)-cinnamoyl (0,35 g), dans des conditions analogues à celles décrites pour la synthèse de **26**, fournit un résidu qui, après

chromatographie (CH_2Cl_2), donne le cinnamate **36** (0,195 g, 96%) : $[\alpha]_D -9$ (c 1, CHCl_3); ir (KBr) : 2950, 1760, 1710, 1640, 1380, 1250, 1225, 1070, 1055, 980, 910, 775 cm^{-1} ; rmn ^1H : 7,82 (1H, d, J 16 Hz, H-7''), 7,62 (2H, m, H-2'', H-6''), 7,44 (3H, m, H-3'', H-4'', H-5''), 6,53 (1H, d, J 16 Hz, H-8''), 5,19 (1H, dd, J 3, 1 Hz, H-2), 5,14 (1H, t, J 9 Hz, H-3'), 5,09 (1H, t, J 9 Hz, H-4'), 5,05 (1H, t, J 10 Hz, H-4), 4,97 (1H, dd, J 9, 8 Hz, H-2'), 4,66 (1H, d, J 8 Hz, H-1'), 4,62 (1H, d, J 1 Hz, H-1), 4,35 (2H, m, H-6'a, H-6'b), 4,11 (1H, dd, J 10, 3 Hz, H-3), 3,81 (2H, m, H-5, H-5'), 3,28 (3H, s, OCH_3), 2,12, 2,11, 2,05, 2,04, 2,00 (5 $\times$ 3H, 5s, 5- OCOCH_3), 1,21 (3H, d, J 6 Hz, CH_3 -6); sm (dic) m/z : 698 ($M + \text{NH}_4$)⁺, 280, 263, 245, 231. Anal. calc. pour $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_{16}$: C 56,47; H 5,92; trouvé : C 56,43; H 5,91.

(b) La condensation du 2,4-di-O-acétyl- α -L-rhamnopyranoside de méthyle (40) (0,262 g, 1 mmol) avec le bromure **41** (1 g, 2,1 mmol) dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de **21**, permet d'obtenir un résidu qui donne, après chromatographie (CH_2Cl_2), le disaccharide **36** (0,414 g, 61%).

(E)-2,4-Di-O-acétyl-3-O-[6-O-(4-acétoxycinnamoyl)-2,3,4-tri-O-acétyl- β -D-glucopyranosyl]- α -L-rhamnopyranoside de méthyle (37)

(a) L'acylation de l'alcool **35** (0,165 g, 0,3 mmol) par le chlorure de (E)-4-acétoxycinnamoyl (0,45 g), dans des conditions analogues à celles décrites pour la synthèse de **26**, donne un résidu qui permet d'isoler, après chromatographie (CH_2Cl_2), l'acétoxycinnamate **37** (0,201 g, 94%) : $[\alpha]_D -8$ (c 1 CHCl_3); ir (KBr) : 3000, 2950, 1830, 1790, 1740, 1710, 1610, 1540, 1480, 1330, 1270, 1165, 1035, 960, 910, 850, 775, cm^{-1} ; rmn ^1H : 7,76 (1H, d, J 16 Hz, H-7''), 7,62 (2H, d, J 8 Hz, H-2'', H-6''), 7,13 (2H, d, J 8 Hz, H-3'', H-5''), 6,46 (1H, d, J 16 Hz, H-8''), 5,18 (1H, dd, J 3, 1 Hz, H-2), 5,15 (1H, t, J 9 Hz, H-3'), 5,09 (1H, t, J 9 Hz, H-4'), 5,05 (1H, t, J 10 Hz, H-4), 4,97 (1H, dd, J 9, 8 Hz, H-2'), 4,64 (1H, d, J 8 Hz, H-1'), 4,61 (1H, d, J 1 Hz, H-1), 4,33 (2H, m, H-6'a, H-6'b), 4,07 (1H, dd, J 10, 3 Hz, H-3), 3,75 (2H, m, H-5, H-5'), 3,26 (3H, s, OCH_3), 2,33 (3H, s, ArOCOCH_3), 2,11, 2,10, 2,05, 2,04, 2,00, (5 $\times$ 3H, 5s, 5- ROCOCH_3), 1,21 (3H, d, J 6 Hz, CH_3 -6); sm (dic) m/z : 756 ($M + \text{NH}_4$)⁺, 477, 245, 189, 147. Anal. calc. pour $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{O}_{18}$: C 55,28; H 5,73; trouvé : C 55,21; H 5,77.

(b) La condensation du 2,4-di-O-acétyl- α -L-rhamnopyranoside de méthyle (40) (0,262 g, 1 mmol) avec le bromure **42** (1,2 g), dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de **21**, permet d'obtenir un résidu qui, après chromatographie (CH_2Cl_2), donne le disaccharide **37** (0,435 g; 59%).

(E)-1,2,4-Tri-O-acétyl-3-O-(2,3,4-tri-O-acétyl-6-O-cinnamoyl- β -D-glucopyranosyl)- α -L-rhamnopyranose (38)

L'acétylolyse du méthylglycoside **36** (0,100 g, 0,15 mmol), dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de **24**, fournit un résidu qui, après chromatographie (hexane-EtOAc, 60 : 40), permet l'obtention du disaccharide **38** (0,082 g, 80%), identique à un échantillon authentique (3).

(E)-1,2,4-Tri-O-acétyl-3-O-[6-O-(4-acétoxycinnamoyl)-2,3,4-tri-O-acétyl- β -D-glucopyranosyl]- α -L-rhamnopyranose (39)

L'acétylolyse du méthylglycoside **37** (0,120 g, 0,16 mmol), dans les conditions identiques à celles décrites pour la préparation de **24**, donne, après chromatographie (hexane-EtOAc, 60 : 40), le disaccharide **39** (0,094 g, 77%), identique à un échantillon authentique (3).

(E)-2,3-O-Isopropylidène-4-O-(2,3,4-tri-O-acétyl-6-O-cinnamoyl- β -D-glucopyranosyl)- α -L-rhamnopyranoside de méthyle (44)

On ajoute sous agitation du bromure **41** (1 g, 2,1 mmol) et du tamis moléculaire 3 Å (1 g) à une solution de 2,3-O-isopropylidène- α -L-rhamnopyranoside de méthyle (43) (29) (0,35 g, 1,6 mmol) et de cyanure mercurique (0,37 g) dans l'acétonitrile anhydre (10 mL). L'agitation est poursuivie pendant 5 h, puis le milieu réactionnel est filtré et concentré pour donner un résidu si-

rupeux qui est dissous dans du dichlorométhane (20 mL), puis lavé par une solution aqueuse 1 M de KBr (2 × 10 mL), par une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (10 mL), par de l'eau (2 × 10 mL), puis séché et concentré. Après chromatographie (hexane-EtOAc, 80 : 20), on obtient le disaccharide **44** (0,865 g, 85%) : $[\alpha]_D -8$ (c 0,5, CHCl₃); ir (KBr) : 3000, 2950, 1760, 1720, 1640, 1455, 1380, 1250, 1225, 1170, 1090, 1045, 980, 910, 875, 775, 690 cm⁻¹; rmn ¹H : 7,72 (1H, d, *J* 16 Hz, H-7''), 7,56 (2H, m, H-2'', H-6''), 7,40 (3H, m, H-3'', H-4'', H-5''), 6,43 (1H, d, *J* 16 Hz, H-8''), 5,28 (1H, t, *J* 9 Hz, H-3'), 5,11 (1H, t, *J* 9 Hz, H-4'), 5,01 (2H, m, H-1', H-2'), 4,86 (1H, d, *J* 1 Hz, H-1), 4,39 (1H, dd, *J* 12, 2 Hz, H-6'b), 4,28 (1H, dd, *J* 12, 5 Hz, H-6'a), 4,08 (2H, m, H-2, H-3), 3,79 (1H, ddd, *J* 9, 5, 2 Hz, H-5'), 3,59 (2H, m, H-4, H-5), 3,34 (3H, s, OCH₃), 2,07, 2,06, 2,05 (3 × 3H, 3s, 3OCOCH₃), 1,54, 1,36 (2 × 3H, 2s, C(CH₃)₂), 1,29 (3H, d, *J* 6 Hz, CH₃-6); sm (dic) *m/z* : 654 (M + NH₄)⁺, 234, 201, 143, 131. Anal. calc. pour C₃₁H₄₀O₁₄ : C 58,48; H 6,33; trouvé : C 58,42; H 6,36.

(E)-2,3-O-Isopropylidène-4-O-[6-O-(4-acétoxy-cinnamoyl)-2,3,4-tri-O-acétyl-β-D-glucopyranosyl]-α-L-rhamnopyranoside de méthyle (**45**)

La condensation du 2,3-O-isopropylidène-α-L-rhamnopyranoside de méthyle (**43**) (29) (0,33 g, 1,5 mmol) avec le bromure **42** (1 g, 2,1 mmol), dans des conditions analogues à celles décrites pour la synthèse de **44** permet d'obtenir, après chromatographie (hexane-EtOAc, 80 : 20), le disaccharide **45** (0,780 g, 75%) : $[\alpha]_D -3$ (c 1, CHCl₃); ir (KBr) : 3000, 2950, 1760, 1720, 1640, 1605, 1510, 1375, 1250, 1225, 1170, 1095, 1045, 1025, 985, 915, 865, 790, 740 cm⁻¹; rmn ¹H : 7,77 (1H, d, *J* 16 Hz, H-7''), 7,60 (2H, d, *J* 9 Hz, H-2'', H-6''), 7,19 (2H, d, *J* 9 Hz, H-3'', H-5''), 6,41 (1H, d, *J* 16 Hz, H-8''), 5,33 (1H, t, *J* 9 Hz, H-3'), 5,17 (1H, t, *J* 9 Hz, H-4'), 5,05 (2H, m, H-1', H-2'), 4,88 (1H, d, *J* 1 Hz, H-1), 4,44 (1H, dd, *J* 12, 2 Hz, H-6'b), 4,29 (1H, dd, *J* 12, 6 Hz, H-6'a), 4,12 (2H, m, H-2, H-3), 3,81 (1H, ddd, *J* 9, 6, 2 Hz, H-5'), 3,61 (2H, m, H-4, H-5), 3,38 (3H, s, OCH₃), 2,35 (3H, s, ArOCOCH₃), 2,09, 2,08, 2,04 (3 × 3H, 3s, 3ROCOCH₃), 1,55, 1,36 (2 × 3H, 2s, C(CH₃)₂), 1,29 (3H, d, *J* 6 Hz, CH₃-6). sm (dic) *m/z* : 712 (M + NH₄)⁺, 234, 210, 143. Anal. calc. pour C₃₃H₄₂O₁₆ : C 57,06; H 6,09; trouvé : C 56,98; H 6,10.

(E)-4-O-(2,3,4-Tri-O-acétyl-6-O-cinnamoyl-β-D-glucopyranosyl)-α-L-rhamnopyranoside de méthyle (**46**)

Une solution de l'acétal **44** (0,64 g, 1 mmol) dans le chloroforme (31,5 mL), est additionnée d'acide trifluoroacétique contenant 1% d'eau (3,5 mL), puis abandonnée 1 h à température ambiante. Le solvant est éliminé par évaporation et l'acide trifluoroacétique par codistillation avec le benzène. Le résidu obtenu fournit, après chromatographie (hexane-EtOAc, 80 : 20, 50 : 50), le diol **46** (0,44 g, 73%) : $[\alpha]_D -41$ (c 0,5, CHCl₃); ir (KBr) : 3500, 2950, 1760, 1715, 1640, 1455, 1380, 1250, 1225, 1170, 1065, 1040, 980, 910, 775, 690 cm⁻¹; rmn ¹H : 7,74 (1H, d, *J* 16 Hz, H-7''), 7,57 (2H, m, H-2'', H-6''), 7,41 (3H, m, H-3'', H-4'', H-5''), 6,46 (1H, d, *J* 16 Hz, H-8''), 5,24 (1H, t, *J* 9 Hz, H-3'), 5,12 (1H, t, *J* 9 Hz, H-4'), 5,01 (1H, dd, *J* 9, 8 Hz, H-2'), 4,89 (1H, d, *J* 8 Hz, H-1'), 4,66 (1H, d, *J* 1,5 Hz, H-1), 4,41 (1H, dd, *J* 12, 2 Hz, H-6'b), 4,26 (1H, dd, *J* 12, 6 Hz, H-6'a), 3,92 (1H, dd, *J* 5, 1,5 Hz, H-2), 3,89 (2H, m, H-5, H-5'), 3,67 (1H, dd, *J* 9, 5 Hz, H-3), 3,56 (1H, t, *J* 9 Hz, H-4), 3,34 (3H, s, OCH₃), 2,80, 2,39 (2 × 1H, 2s larges, éch. D₂O, OH-2, OH-3), 2,08, 2,06, 2,01 (3 × 3H, 3s, 3OCOCH₃), 1,31 (3H, d, *J* 6 Hz, CH₃-6); sm (dic) *m/z* : 614 (M + NH₄)⁺. Anal. calc. pour C₂₈H₃₆O₁₄ : C 56,37; H 6,08; trouvé : C 56,41; H 6,07.

(E)-4-O-[6-O-(4-Acétoxy-cinnamoyl)-2,3,4-tri-O-acétyl-β-D-glucopyranosyl]-α-L-rhamnopyranoside de méthyle (**47**)

Le traitement de l'acétal **45** (0,70 g, 1 mmol), dans des conditions analogues à celles décrites pour l'obtention de **46**, donne, après chromatographie (hexane-EtOAc, 60 : 40), le diol **47** (0,51 g, 78%) : $[\alpha]_D -32$ (c 0,5, CHCl₃); ir (KBr) : 3500, 3000, 2950, 1760, 1710, 1640, 1455, 1380, 1310, 1250, 1225, 1160, 1060, 1040, 980, 910, 790, 740 cm⁻¹; rmn ¹H : 7,70 (1H, d, *J* 16 Hz, H-7''),

7,59 (2H, d, *J* 9 Hz, H-2'', H-6''), 7,14 (2H, d, *J* 9 Hz, H-3'', H-5''), 6,42 (1H, d, *J* 16 Hz, H-8''), 5,28 (1H, t, *J* 9 Hz, H-3'), 5,14 (1H, t, *J* 9 Hz, H-4'), 5,01 (1H, dd, *J* 9, 8 Hz, H-2'), 4,92 (1H, d, *J* 8 Hz, H-1'), 4,63 (1H, d, *J* 1,5 Hz, H-1), 4,42 (1H, dd, *J* 12, 2 Hz, H-6'b), 4,27 (1H, dd, *J* 12, 5 Hz, H-6'a), 3,90 (1H, dd, *J* 3, 1,5 Hz, H-2), 3,82 (2H, m, H-5, H-5'), 3,64 (1H, dd, *J* 9, 3 Hz, H-3), 3,55 (1H, t, *J* 9 Hz, H-4), 3,35 (3H, s, OCH₃), 2,92 (2H, m large, éch. D₂O, OH-2, OH-3), 2,31 (3H, s, ArOCOCH₃), 2,08, 2,06, 2,01 (3 × 3H, 3s, 3ROCOCH₃), 1,30 (3H, d, *J* 6 Hz, CH₃-6). sm (dic) *m/z* : 672 (M + NH₄)⁺. Anal. calc. pour C₃₀H₃₈O₁₆ : C 55,04; H 5,85; trouvé : C 55,09; H 5,85.

(E)-1,2,3-Tri-O-acétyl-4-O-(2,3,4-tri-O-acétyl-6-O-cinnamoyl-β-D-glucopyranosyl)-α-L-rhamnopyranose (**48**)

Le traitement du diol **46** (0,40 g, 0,67 mmol), dans des conditions identiques à celles décrites pour la préparation de **24**, fournit, après chromatographie (hexane-EtOAc, 60 : 40), le disaccharide **48** (0,325 g, 68%), identique à un échantillon authentique (3).

(E)-1,2,3-Tri-O-acétyl-4-O-[6-O-(4-acétoxy-cinnamoyl)-2,3,4-tri-O-acétyl-β-D-glucopyranosyl]-α-L-rhamnopyranose (**49**)

Le traitement du diol **47** (0,45 g, 0,68 mmol), dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de **24**, fournit, après chromatographie (hexane-EtOAc, 60 : 40), le disaccharide **49** (0,344 g, 68%), identique à un échantillon authentique (3).

Remerciements

Nous remercions les Drs. G. Massiot et C. Lavaud (Laboratoire de pharmacognosie, Faculté de pharmacie, Université de Reims) pour de fructueuses discussions sur les expériences de COSY à acquisition retardée.

1. Jian Su Xin Hi Xue Yuan. Zhong Yao Da Ci Dian. Vol 1. Shangai People's Editor, Shangai. 1977.
2. R. C. Lin, E. Seguin, F. Tillequin et M. Koch. J. Nat. Prod. **50**, 422 (1987).
3. R. C. Lin, A.-L. Skaltsounis, E. Seguin, F. Tillequin et M. Koch. J. Nat. Prod. **53**, 882 (1990).
4. R. C. Lin, J. Peyroux, E. Seguin et M. Koch. Phytother. Res. **5**, 188 (1991).
5. L. V. Backinowsky, N. F. Balan, A. S. Shashkov et N. K. Kochetkov. Carbohydr. Res. **84**, 225, (1980).
6. P. A. J. Gorin et A. S. Perlin. Can. J. Chem. **39**, 2474 (1961).
7. K. L. Matta et J. J. Barlow. Carbohydr. Res. **48**, 294 (1976).
8. G. M. Bebauld et G. G. S. Dutton. Carbohydr. Res. **37**, 309 (1974).
9. T. Iversen et D. R. Bundle. Carbohydr. Res. **84**, C13 (1980).
10. P. Garegg et T. Iversen. Carbohydr. Res. **70**, C13 (1979).
11. S. Kamiya, S. Esaki et N. Shiba. Agric. Biol. Chem. **51**, 2207 (1987).
12. R. Kasai, M. Okihara, J. Asakawa, K. Mizutani et O. Tanaka. Tetrahedron, **35**, 1427 (1979).
13. C. Demetzos, A.-L. Skaltsounis, F. Tillequin et M. Koch. Carbohydr. Res. **207**, 131 (1990).
14. H. P. Kleine et R. S. Sidhu. Carbohydr. Res. **188**, 307 (1988).
15. R. U. Lemieux, K. B. Hendriks, R. V. Stick et K. James. J. Am. Chem. Soc. **97**, 4056 (1975).
16. W. Konigs et E. Knorr. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **34**, 957 (1901).
17. K. Szekely, B. Vermes, L. Farkas et M. Nogradi. Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **98**, 241 (1978).
18. C. Laffite, A.-M. Nguyen Phuoc Du, F. Wintermütz, R. Wylde et F. Pratiel-Sosa. Carbohydr. Res. **67**, 91 (1978).
19. G. Massiot, C. Lavaud et V. Besson. Bull. Soc. Chim. Fr. **127**, 440 (1990).
20. N. K. Kochetkov, A. J. Khorlin et A. F. Bochkov. Tetrahedron, **23**, 693 (1967).
21. H. B. Boren, G. Ekborg, K. Eklin, P. J. Garegg, A. Pilotti et C.-G. Swahn. Acta Chem. Scand. **27**, 2639 (1973).

22. D. R. Bundle et S. Josephson. *Can. J. Chem.* **57**, 662 (1979).
23. S. Hanessian et J. Banoub. *Carbohydr. Res.* **44**, C14 (1975).
24. T. Iversen et D. R. Bundle. *J. Org. Chem.* **46**, 5389 (1981).
25. D. Y. Gagnaire et P. J. A. Vottero. *Carbohydr. Res.* **28**, 165 (1973).
26. B. Vermes, V. M. Chari et H. Wagner. *Helv. Chim. Acta*, **64**, 1964 (1981).
27. A. Liptak, P. Nanasi, A. Neszmelyi et H. Wagner. *Tetrahedron*, **36**, 1261 (1980).
28. A. Liptak, P. Nanasi, A. Neszmelyi, I. Riessmaurer et H. Wagner. *Carbohydr. Res.* **93**, 43 (1981).
29. G. M. Bebault et G. G. S. Dutton. *Can. J. Chem.* **50**, 3373 (1972).
30. S. Ogawa. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2**, 20 (1927).
31. P. J. Garegg et H. Hultberg. *Carbohydr. Res.* **72**, 276 (1979).
32. S. Josephson et D. R. Bundle. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 297 (1980).
33. H.-P. Wessel et D. R. Bundle. *Carbohydr. Res.* **124**, 301 (1983).
34. P. A. Levene et I. E. Muskat. *J. Biol. Chem.* **105**, 413 (1934).
35. R. L. Whistler, L. W. Doner et M. Kosik. *Dans Methods in carbohydrate chemistry. Vol. 6. Éditeurs : R. L. Whistler et J. N. Bemiller. Academic Press, New York. 1972. pp. 411–412.*
36. R. U. Lemieux et H. Driguez. *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 4069 (1975).
37. S. Ramesh et R. W. Frank. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1**, 137 (1990).