# Synthèse et analyse structurale de nouvelles *méso*-arylporphyrines glycosylées en vue de l'application en photothérapie des cancers

Olivier Gaud, Robert Granet, Mourad Kaouadji, Pierre Krausz, Jean Claude Blais et Gerard Bolbach

**Résumé** : Nous décrivons la synthèse de 13 nouvelles *méso*-glycosylarylporphyrines pour lesquelles la partie glucidique est séparée du substituant aryle par l'intermédiare d'un bras espaceur. Ces composés sont synthétisés par différentes méthodes : glycosylation des *ortho*- et *para*-hydroxyalkyloxyarylporphyrines, condensation d'aldéhydes glycosylés avec du pyrrole ou du *méso*-(*p*-tolyl)dipyrrométhane. Dans une seconde étape la partie glucidique est déprotégée en milieu basique. Dans tous les cas, les glucides *O*-liés présentent une configuration  $\beta$ . Ces composés sont caractérisés par différentes méthodes spectrales. Une étude détaillée de la RMN permet d'attribuer tant en <sup>1</sup>H qu'en <sup>13</sup>C les différents signaux aux noyaux tolyles, aryles, pyrroles, alkyles et glycosyles. Nous discutons de l'allure des spectres obtenus en spectrométrie UV–visible et enfin nous présentons les résultats de spectrométrie de masse obtenus par une nouvelle méthode de désorption laser adaptée à ces molécules de haut poids moléculaire. Par leur pouvoir sensibilisateur, ces molécules constituent de bons candidats pour la thérapie photodynamique.

Mots clés : porphyrines, glycosylations, photothérapie, cancer.

Abstract: The synthesis of 13 novel *meso*-glycosylarylporphyrins where the carbohydrate moiety is separated from the aryl substituent by a spacer arm is described. These compounds were synthesized by different methods, either by direct glycosylation of the *ortho*- or *para*-hydroxyalkoxyarylporphyrin or by condensation of glycosylated aldehyde with pyrrole or *meso*-(*p*-tolyl)dipyrromethane. In all cases, a  $\beta$  configuration was observed. Deprotection of the sugar then followed in a basic medium. The compounds were characterized by a variety of means. A detailed <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR study allowed complete structural determination. The UV-visible and laser desorption mass spectra are presented. Due to their sensitizing abilities, these resultant compounds are of considerable interest for photodynamic therapy.

Key words: porphyrins, glycosylations, phototherapy, cancer.

Depuis la première publication de Mironov et al. (1), l'étude des porphyrines glycosylées (2) a pris une importance sans cesse croissante en raison de son impact, en particulier en thérapie photodynamique (PDT). Plusieurs travaux effectués ces dernières années ont montré que les porphyrines solubles dans l'eau tendent à se concentrer davantage dans les tumeurs que dans les tissus sains. Ainsi, une tumeur enrichie en porphyrines peut être sélectivement détruite par irradiation sans toucher aux tissus non atteints (3). Après un travail préliminaire (4), nous présentons la synthèse de 13 nouvelles porphyrines glycosylées (figure 1) du type *méso*-arylporphyrine, dont la partie saccharidique est séparée du macrocycle tétrapyrrolique par un bras espaceur. Nous avons, en particulier, fait varier la position du bras sur le groupement phényle (*ortho* ou *para*), la nature du glucide représenté par un monosaccharide (glucosyle ou ribosyle) ou un disaccharide (maltosyle ou lactosyle) ainsi que le nombre d'entités osidiques fixées sur le macrocycle tétrapyrrolique (une à quatre en série glucosyle). De telles structures nous semblent être de bons candidats pour la PDT. En effet, le bras espaceur devrait accroître le caractère amphiphile de ces composés en permettant de disposer de molécules à la fois solubles dans l'eau et capables de s'intégrer facilement aux membranes phospholipidiques. Par ailleurs, il est maintenant admis que la présence d'unités glucidiques peut améliorer le ciblage de ces substrats vis-à-vis de certaines tumeurs (5).

# Synthèse

### Monoglycosylporphyrines 1a,b-4a,b

Deux méthodologies sont utilisées. La première (voie A, schéma l) part des *ortho*- ou *para*-5-hydroxyphényl-10,15,20tritolylporphyrines **10a,b** synthétisées selon la méthode de Little et al. (6). Ces porphyrines sont alkylées en milieu DMF- $K_2CO_3$  par le 3-bromopropan-1-ol pour mener, avec des rendements quasi-quantitatifs, aux 5-hydroxypropyloxyphényl-10,15,20-tritolylporphyrines **11a,b**, (7). Ces derniers composés sont ensuite glycosylés par des dérivés *per*acétylés du glucose, du maltose ou du lactose ou par le 1-*O*-acétyl 2,3,5tribenzoate- $\beta$ -D-ribose par le système  $SnCl_4-CH_2Cl_2$  à température ambiante. En fin de réactions, l'analyse des pro-

Reçu le 3 août 1995.

**O. Gaud, R. Granet, M. Kaouadji et P. Krausz.**<sup>1</sup> Université de Limoges, Laboratoire de chimie des substances naturelles, 123, Avenue Albert Thomas F-87060 Limoges Cedex, France. **J.C. Blais et G. Bolbach.** Université Pierre et Marie Curie, Laboratoire de chimie organique structurale et biologique, Centre national de la recherche scientifique EP 103, 4, Place Jussieu F-75252 Paris Cedex, France.

<sup>1.</sup> Auteur à qui la correspondance doit être adressée. Téléphone : (33) 55 45 74 75. Fax : (33) 55 45 72 02.

Fig. 1.



duits formés montre, outre les produits attendus 12a,b-15a,b, des glucides de départ, des produits de dégradation de ces derniers ainsi que des traces des porphyrines 11a ou 11b et de leur dérivé acétylé au niveau du groupement hydroxyle (*o*-et *p*-(acé-

tyloxypropyloxy)phényltritolylporphyrine). Comme attendu dans ce type de glycosylation, on note l'absence de porphyrines  $\alpha$ -glycosylées. Les produits obtenus, **12a,b–15a,b**, sont purifiés par chromatographie préparative sur couche mince de gel Schéma 1.



(i) Br(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF, (ii) SnCl<sub>4</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/glucide acétylé ou benzoylé, (iii) MeONa/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. a et b réferent respectivement aux composés *ortho* et *para*.

de silice. Tous présentent, comme le montrent les constantes de couplage des protons anomériques, une configuration  $\beta$ (tableau 2-3, réf. 8). Les rendements de réaction varient de 20 à 70%. Ils sont maximaux pour les dérivés monosaccharidiques para-substitués. Nous avons également obtenu les composés 12a,b et 14b par une deuxième méthode (voie B, schéma 2). Celle-ci nécessite la synthèse préalable, en deux étapes, des précurseurs aldéhydiques glycosylés 17a, b et 18b. La première consiste à faire réagir l'ortho-ou le para-hydroxybenzaldéhyde sur le 3-bromopropan-1-ol en milieu K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>--DMF. Elle conduit aux intermédiaires 16a,b qui sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice avec des rendements acceptables (Rdt 65-75%). Dans une deuxième étape, ces dérivés sont glycosylés par le glucose ou le maltose peracétylé avec le système  $SnCl_4$ - $CH_2Cl_2$ . Les  $\beta$  glycosides obtenus, **17a,b** et **18b**, sont isolés par chromatographie et (ou) cristallisation avec des rendements de 20 à 35%. Ces précurseurs glycosylés sont alors condensés sous reflux dans l'acide propionique, sur des quantités stoechiométriques de para-tolualdéhyde (3 equiv.) et de pyrrole (4 équiv.). Ces conditions expérimentales mènent aux porphyrines 12a,b et 14b avec des rendements de l'ordre de 10%. Cette deuxième voie de synthèse permet d'accéder plus rapidement aux monoglycosylporphyrines avec des rendements comparables à ceux de la voie A. Elle implique par contre, la formation de quantités importantes de précurseurs glycosylés qui ne se prêtent pas toujours à des purifications aisées. Les porphyrines glycosylées synthétisées par les deux voies, sont ensuite déprotégées par le méthylate de sodium en milieu  $CH_2Cl_2$ -MeOH. Les réactions sont totales en 1 h et les porphyrines obtenues sont isolées après purification sur colonne de Sephadex LH20 avec des rendements de l'ordre de 80%. Elles sont toutes peu solubles dans l'eau, mais cette solubilité augmente lorsqu'on passe d'un mono à un disaccharide ou encore par passage d'une substitution *para* à une substitution *ortho*.

## Tétraglycosylporphyrines 5,6

Ces deux composés sont synthétisés selon le schéma 2. Les condensations des précurseurs glycosylés **17b** et **18b** sur le pyrrole sont effectuées par la méthode de Lindsey et al. (9) en milieu  $CH_2Cl_2$  et en présence d'acide trifluoroacétique (TFA). Les porphyrinogènes formés en l h pour le composé glucosylé et en 4 h pour le composé maltosylé sont ensuite oxydés par addition de *p*-chloranile. Les porphyrines **19** et **20** sont alors purifiées par chromatographie sur colonne de silice et isolées avec des rendements respectifs de 36 et 16%. Ces deux composés sont désacétylés par le méthylate de sodium dans des conditions similaires à celles précédemment toutes les deux une bonne solubilité dans l'eau.

## Di- et triglycosylporphyrines 7–9

Tout comme la monoglycosylporphyrine **12b**, les di- et triglycosylporphyrines **22**, **23**, **21**, sont synthétisées selon le schéma



(i) Br(CH2)<sub>3</sub>OH/K<sub>2</sub>CO3/DMF, (ii) SnCl<sub>4</sub>/CH<sub>2</sub>Cl2/glucide acétylé, (iii) *para* tolualdéhyde 3éq./ pyrrole 4 éq./EtCOOH, (iv) pyrrole 1 éq./CF3COOH puis *para* chloranile,
(v) *para* tolualdéhyde 0,33 éq./pyrrole 1,33 éq./EtCOOH, (vi) *para* tolualdéhyde 1 éq./pyrrole 2 éq./EtCOOH, (vii) McONa/McOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>.
a et b réferent respectivement aux composés *ortho* et *para*. Les abréviations retenues sont définies sur le Schéma 1.

484

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by Scientific Library of Lomonosov Moscow State Univ on 11/15/13 For personal use only.



(i) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/BF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O, (ii) p-chloranile, (iii) MeONa/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.
Les abréviations retenues sont définies sur le Schéma 1.

Tableau 1. Spectres UV-visible des porphyrines.<sup>a</sup>

Composé	Soret	IV	III	II	I	$\epsilon_{II}/\epsilon_{I}$
1a	418 (255,3)	514 (10,7)	548 (5,0)	594 (2,8)	650 (2,7)	1,1
1b	418 (359,3)	516 (12,9)	552 (7,9)	594 (3,7)	650 (3,4)	1,1
2a	418 (332,0)	514 (15,3)	548 (7,5)	592 (4,4)	648 (3,6)	1,2
2b	417 (409,3)	516 (14,3)	550 (8,4)	592 (4,0)	650 (4,0)	1,0
3a	418 (330,1)	514 (13,5)	548 (7,2)	592 (4,1)	648 (3,4)	1,2
3b	418 (367,4)	516 (14,4)	552 (8,9)	594 (4,2)	650 (4,2)	1,0
4a	418 (279,9)	514 (13,4)	548 (6,6)	592 (3,9)	648 (3,2)	1,2
4b	418 (323,2)	516 (12,6)	550 (7,6)	594 (3,7)	650 (3,7)	1,0
5	420 (229,3)	518 (9,8)	554 (7,6)	596 (3,3)	650 (5,0)	0,7
6	422 (143,1)	518 (7,1)	554 (5,5)	596 (2,5)	652 (3,4)	0,7
7	420 (140,5)	518 (6,1)	554 (4,3)	596 (1,8)	650 (2,1)	0,9
8	420 (287,0)	516 (13,4)	552 (9,7)	594 (5,1)	650 (4,4)	1,1
9	420 (287,0)	516 (12,7)	552 (8,4)	594 (4,1)	650 (3,9)	1,1
11a	420 (691,8)	516 (28,8)	552 (16,2)	592 (9,5)	648 (6,8)	1,4
11b	420 (441,6)	516 (17,1)	552 (10,4)	592 (5,3)	648 (5,6)	0,9
12a	420 (454,1)	516 (15,8)	550 (8,3)	592 (5,4)	648 (4,8)	1,1
12b	420 (400,0)	516 (14,1)	552 (8,6)	592 (4,9)	648 (4,7)	1,0
13a	420 (371,5)	516 (15,1)	552 (7,4)	592 (4,7)	646 (3,8)	1,2
13b	420 (338,8)	516 (12,9)	552 (8,7)	592 (4,5)	648 (4,1)	1,1
14a	420 (326,6)	516 (14,8)	552 (7,4)	590 (4,6)	646 (3,6)	1,3
14b	420 (446,7)	516 (17,4)	552 (10,4)	592 (5,7)	648 (5,5)	1,0
15a	420 (410,7)	516 (15,2)	550 (7,5)	592 (4,6)	646 (3,7)	1,2
15b	420 (590,1)	516 (19,3)	552 (11,3)	592 (5,8)	648 (5,5)	1,0
19	422 (398,1)	518 (13,8)	556 (10,0)	594 (4,7)	650 (7,1)	0,7
20	422 (169,0)	518 (5,9)	556 (4,2)	594 (2,0)	650 (2,5)	0,8
21	422 (494,0)	518 (17,3)	554 (11,5)	594 (5,6)	650 (6,2)	0,9
22	422 (562,1)	516 (13,4)	552 (9,7)	594 (5,1)	650 (4,4)	1,1
23	420 (606,6)	516 (16,5)	552 (10,6)	594 (4,5)	650 (4,4)	1,0

 $^{\circ}\lambda_{max}$  (nm) (coefficient d'absorption ( $\epsilon \times 10^{-3}$  mol<sup>-1</sup> l cm<sup>-1</sup>)), ~20°C, Les composés amphiphiles **1a,b-9** sont en solution dans le mélange THF/H<sub>2</sub>O (8/2). Les composés lipophiles **11a,b-23** sont en solution dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

	Moscow State Univ on 11/15/13		
	of Lomonosov		
:	Scientific Library	al use only.	
	searchpress.com by	For person	-
	ed from www.nrcre		
	Chem. Download		

Tableau 2. Spectre de RMN <sup>1</sup>H des composés 12a,b-15a,b dans CDCl<sub>3</sub>.

Ξ	12a <sup>a</sup>	$12h^a$	138	13h	14a	$14h^a$	15a <sup>a</sup>	15h <sup>a</sup>
Pyrroles								
2	8,82 d (4,8) <sup>b</sup>	8,83 d (4,9) <sup>b</sup>	8,81 d (4,8) <sup>h</sup>	8,84 d (5,1) <sup>b</sup>	8,78 d (4,8) <sup>b</sup>	8,87 d (4,5) <sup>b</sup>	8,80 d (4,8)"	8,84 d (4,9) <sup>b</sup>
<del>r</del> î	8,90 d (4,8) <sup>c</sup>	8,87 d (4,9) <sup>b</sup>	8,87 d (4,8) <sup>b</sup>	8,88 d (5,1) <sup>b</sup>	8,88 d (4,8) <sup>b</sup>	8,90 d (4,5) <sup>b</sup>	8,92 d (4,8) <sup>c</sup>	8,87 d (4,9) <sup>b</sup>
7	8,78 d (4,8) <sup>c</sup>	8,87 d (4,9) <sup>c</sup>	8,87 d (4,8) <sup>c</sup>	8,88 d (5,1) <sup>c</sup>	8,88 d (4,8) <sup>c</sup>	8,90 d (4,5) <sup>c</sup>	8,90 d (4,8) <sup>c</sup>	8,87 d (4,9) <sup>c</sup>
8	8,86 d (4,8) <sup>h</sup>	8,83 d (4,9) <sup>c</sup>	8,81 d (4,8) <sup>c</sup>	8,84 d (5,1) <sup>c</sup>	8,78 d (4,8) <sup>c</sup>	8,87 d (4,5) <sup>c</sup>	8,77 d (4,8) <sup>b</sup>	8,84 d (4,9) <sup>c</sup>
13,17	8,91 S <sup>d</sup>	8,86 s	8,84 s <sup>c</sup>	8,86 s	8,89 s <sup>c</sup>	8,89 s	8,89 d (4,8) <sup>d</sup>	8,86 s
12,18	8,87 s <sup>d</sup>	8,86 s	8,83 s <sup>c</sup>	8,86 s	8.87 s <sup>e</sup>	8,89 s	8,86 d (4,8) <sup>d</sup>	8,86 s
HN	2,70 s él.	2,73 s él.	2,69 s él.	2,73 s él.	2,71 s él.	2,70 s él.	-2,70 s él.	-2,74 s él.
<i>n</i> -Tolves								
2,6	8,18 m	8,10 d (7,9)	8,06 d él. (8,2)	8,11 d (8,6)	8,16 d él. (7,4)	8,13 d (7,8)	8,11 él. (6,0)	8,10 d (7,9)
			8,09 d él. (8,2) 8.04 d él. (8.2)		8,12 d él. (7,4) 8.09 d él. (7,4)			
3,5	7,56 d él. (8,2)	7,56 d (7,9)	7,55 m	7,56 d él. (8,6)	7.57 d. 81 (7.4) (x1)	7,57 d (7,8)	7,57 m	7,56 d (7,9)
Me	2,72 s	2,71 s	2,72 s	2,72 s	2,72 S	2,73 s	2,74 s (×1)	2,71 s
			2,69 s				2,72 s (×2)	
			2,64 s					
Aryle								
5 5		8,12 d (8,5)		8,11 m - 22 · 22 ·		8,14 d (8,6)		8,12 d (8,7)
n t	7,31 d él. (8,2)	7,27 d (8,5)	7,40 m	7,27 d (8,7)	7,32 d él. (7,9)	7,28 d (8,6)	7,31 d él. (7,3) 775 467 247 7	7,28 d (8,7)
4 v	7 36 + (7 3)	() 8 7 P L L	7.40 m	(1 8) P L L L	(/,1-6/) dt (/,9-1,/) 7 36 dt (7 0 1 2)	7 78 4 (8 6)	(/,1-6,1) df (/,1-7,1) df (/,1-6,1) df (/,1-	(2 8) P 8( 2
ר ע	(c,1) 1 0c,1 m 8 0 8	0,21 U (0,2) 0 17 d (0 5)	,40 III 8 06 m	1,41 U (0,1) 8 I1 m	(2,1-2,1) UL (2,1-2) 8 03 Ad (7 2-1) 7)	1,20 U (0,0) 8 11 d (8 6)	(C') 1 0C'	0,20 U (0,1) 8 17 d (8 7)
D	0,U0 III	(c,0) n 21,0	0,00 111	0,11 III	(1,1-2,1) UU CU,0	o,14 U (o,0)	(/,1-C,/) nn cn.o	0,12 U (0,1)
Bras								
ಶ	3,98 dt (8,4-4,6)	4,32 t (5,6)	4,03 m	4,34 t él. (6,0)	3,93 m <sup>¢</sup>	4,32 m <sup>e</sup>	3,94 m <sup>°</sup>	4,31 t (6,1)
£	3,86 dt (8,4-3,0) 1.24 m	2.27 m	3,94 m 1.20 m	2.34 anint. él. (6.1)	1.20 m <sup>c</sup>	2.27 m <sup>°</sup>	1_30 m <sup>c</sup>	2.25 m
2 >	2.37 m	4.23 m	2.90 dt (9.3-3.5)	4.16 dt (9.7-5.9)	2.85 m <sup>°</sup>	4.22 dt (9.6-5.3) <sup>°</sup>	2.89 m <sup>c</sup>	4.20 m
۲°	2,07 m	3,92 dt (9,5-6,6)	2,41 dt (9,3-6,0)	3,87 dt (9,7-6,3)	2,45 m <sup>e</sup>	$3,94 \text{ dt } (9,6-6,6)^e$	2,28 m <sup>e</sup>	3,88 m
0-Glycos	vles							
1 1	2,45 d (8,0)	4,65 d (7,7)	4,62 s	5,42 s él.	3,73 d (7,9)	4,71 d (7,9)	3,72 d (7,9)	4,63 d (8,0)
5 7	4,37 dd (9,6-8,0)	5,10 dd (9,6-7,6)	5,37 d (4,9)	5,81 d él. (4,8)	4,53 dd (9,4-7,9)	4,97 dd (9,4-7,9)	4,66 dd (9,5-7,9)	5,15 dd (10,7-7,7)
ء ب	4,08 [ (9,0)	5,281(9,0)	(0,C-0,0) DD /C,C	5,96 dd (0,4-4,9)	4,99 [ (9,2)	5,3/1(9,1)	4,93 [ (8,9) 2 60 6 21 70 00	2,28 T (9,U)
4 v.	4,40 t (9,6) 1,12 m	3.78 ddd (9.5-4.6-2.4	4,33 m t)	4,80 m	3, /2 t (9,2) 3.00 m	4,01 t (9,4) 3.81 ddd (9.5-3.8-3.0)	3,60 t el. (8,9) 3_10 m <sup>b</sup>	3,86 t el. (9,0) 3.70 m
s, s			4,21 dd (11,7-4,6)	4,81 m		111 111 111 111 111 111 111 111		
S,			4,00 dd (11,7-5,7)	4,63 dd (12,7-6,7)				

<b>Tableau</b> $\mathbf{Z}$ ( <i>n</i>	n).
--	-----

Н	12a <sup>a</sup>	12b <sup>a</sup>	13a	13b	14a	14b <sup>a</sup>	15a <sup>a</sup>	15b <sup>a</sup>
6,		,0) 4,34 dd (12,0-4,6)			3,81 m	4,60 dd (12,1-2,6)	4,12 m <sup>b</sup>	4,57 d él. (11,5)
6 <sub>b</sub>	2,26 dd (12,5-2	,0) 4,18 m			3,81 m	4,35 m	3,86 m <sup>b</sup>	4,15 m
1'					5,31 d (4,0)	5,49 d (4,0)	4,43 d (7,7)	4,54 d (7,7)
2′					4,86 dd (10,5-4,0)	4,92 dd (10,4-4,0)	5,18 dd (10,5-3,5)	5,00 dd (9,4-8,0)
3′					5,40 dd (10,4-9,4)	5,44 t (10,2)	4,96 dd (10,5-3,5)	4,98 dd (10,7-3,4)
4'					5,05 t (9,9)	5,11 d (9,8)	5,36 d él. (3,5)	5,38 d (2,6)
5'					3,85 m	3,96 m	3,86 m <sup>b</sup>	3,88 m
6'.					4,25 dd (12,4-3,8)	4,35 m	4,12 m	4,15 m
6′,					3,99 dd (12,4-2,0)	4,12 m	4,12 m	4,15 m
Acétyles								
•	1,88 s (×2)	2,13 s			2,08 s	2,23 s	2,21 s	2,18 s (×2)
	1,75 s	2,08 s			2,06 s	2,15 s	2,05 s	2,09 s (×4)
	1,66 s	2,05 s			2,04 s (×2)	2,10 s	2,02 s (×2)	1,99 s
		2,04 s			1,94 s	2,09 s (×2)	2,00 s	
					1,88 s	2,07 s (×2)	1,75 s	
					1,65 s	. ,	1,63 s	

Les protons benzoïques du composé **13a** sont enregistrés à  $\delta$  pm : ca. 7,90, ca. 7,83 et ca. 7,76, t él. (3 × 2H, J = 7,1 Hz, H-2,6), ca. 7,57, ca. 7,55 et ca. 7,53 t él. (3 × 1H, H-4), ca. 7,40, ca. 7,26 et ca. 7,12 t él. (3 × 2H, J = 7,7 Hz, H-3,5). Les protons benzoïques du composé **13b** sont enregistrés à  $\delta$  ppm : 8,12, 8,06 et 7,92, dd (3 × 2H, J = 8,5-1,4 Hz, H-2,6), ca. 7,50 m (3H, H-4), ca. 7,45 m (2H, H-3,5), 7,33 et 7,20 t (2 × 2H, J = 8,5 Hz, H-3,5).

"Composé dont l'attribution des signaux est vérifiée par COSY.

<sup>b-d</sup>Les attribution affectées du même exposant dans une même colonne sont réversibles.

'Attribution déterminée par irraditions sélectives.

2 en adaptant la stoechiométrie des réactifs. Ces synthèses sont cependant peu sélectives et donnent lieu à la formation d'un mélange de porphyrines, de chlorines et de produits de polymérisation. Dans ces conditions, nous obtenons le composé 21 avec un rendement de 4%. Par contre la synthèse des diglycosylporphyrines substituées sur les positions 5,10 (composé cis) 22 ou 5,15 (composé trans) 23 du macrocycle donne des résultats moins satisfaisants (Rdt < 2%). Dans ce dernier cas, nous avons cherché à adapter une troisième voie de synthèse de façon à limiter la formation des composés parasites (voie c, Schéma 3). Parmi les différentes voies qui permettent d'accéder à un cycle porphyrinique, la condensation d'unités dipyrrométhane avec un aldéhyde représente une méthode importante. En imposant la géométrie d'une partie de la molécule, elle permet de limiter la formation d'isomères. Cette méthode a récemment été utilisée pour la synthèse de mésoarylporphyrines disubstituées (10-15) ou tétrasubstituées (16-19). Pour notre part nous avons réalisé cette synthèse selon la procédure développée par Lee et Lindsey (19). L'unité dipyrrométhane (24) est préparée en faisant réagir le para-tolualdéhyde sur un excès de pyrrole en absence de solvant. Après évaporation du pyrrole, le composé 24 est chromatographié sur silice par élution au toluène en présence de 1% de triéthylamine. Dans une deuxième étape, ce composé est mis à réagir en présence de  $BF_3 \cdot Et_2O$  sur le précurseur 17b en milieu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sous atmosphère inerte. Le porphyrinogène formé est ensuite oxydé par addition de p-chloranile. Dans les conditions décrites par Lindsey, cette réaction conduit par acidolyse du dipyrrométhane, puis par recombinaison des unités libérées à la formation d'un mélange de porphyrines. Dans une deuxième série d'essais nous avons réalisé ces condensations dans l'acide propionique, mais ce système ne s'est pas révélé efficace. En effet dans ces conditions, la complexité du mélange obtenu reste identique et les rendements de réaction diminuent. Pour améliorer les premiers résultats obtenus dans le système CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, nous avons anticipé l'addition du p-chloranile et ramené la température d'oxydation à celle du milieu ambiant. Dans ces conditions nous avons sensiblement augmenté la proportion du composé 23 par rapport aux autres glycoporphyrines 12b, 21, et 22. Par la voie C, nous avons donc isolé par chromatographie sur silice la monoglycosylporphyrine 12b (Rdt 16%), les cis et trans diglycosylporphyrines 22 et 23 (Rdt 5%, Rdt 9%) et la triglycosylporphyrine **21** (Rdt 2%). Les isomères **22** et **23** de  $R_f$  très voisins, n'ont pu être séparés qu'à la suite d'une triple élution sur plaques de gel de silice. Comme attendu, le composé 22 est le plus polaire. Tout comme les mono- et tétraglycosylporphyrines les porphyrines 21, 22, 23 sont déprotégées par le méthylate de sodium et mènent après purification sur colonne de Sephadex LH20 aux composés 7, 8, 9 avec de bons rendements (Rdt > 80%). Ces composés présentent une solubilité dans l'eau, intermédiaire entre celles des monoglycosylporphyrines et celles des tétraglucosylporphyrines.

# Analyses spectroscopiques

#### Spectrométrie UV-visible

Tous les spectres d'absorption UV-visible des porphyrines lipophiles **11–21** sont mesurés dans le dichlorométhane (tableau l). L'analyse des résultats montre la bande de Soret vers 420 nm ainsi que les quatre bandes, I, II, III et IV de moindre intensité

généralement attendues pour ce type de porphyrines (20). La plupart de ces spectres sont de type *étio* ( $\epsilon_{IV} > \epsilon_{II} > \epsilon_I > \epsilon_I$ ). En passant cependant des spectres des composés ortho-à ceux des composés para-substitués on note une diminution relative de l'intensité de la bande II par rapport à celle de la bande I. Cette variation conduit pour les composés 20, 21 et 22 à des spectres atypiques présentant un coefficient d'absorption  $\epsilon_1$  supérieur à  $\epsilon_{II}$ . Nous avons réalisé les spectres des composés amphiphiles 1-9 dans le mélange mixte tétrahydrofurane/eau 8:2 (tableau 1). Dans ce milieu, nous retrouvons des spectres d'allure similaire à ceux précédemment décrits. Tout comme leurs homologues acétylés ou benzoylés, ces composés présentent des variations des bandes I et II par passage d'une substitution ortho à une substitution para du méso-phényle. Par contre, lorsque ces spectres sont réalisés dans l'eau pure, ils présentent des variations importantes; ils montrent ainsi un élargissement ou un dédoublement de la bande de Soret avec une diminution du coefficient d'absorption. Ce phénomène est réversible après addition de THF. Par analogie aux résultats observés par Fuhrhop et al. (21) ces comportements spectraux peuvent être interprétés par la formation d'agrégats.

#### Spectrométrie de masse

En raison de la non volatilité des porphyrines, les méthodes classiques de spectrométrie de masse (IE, IC) se révélent inadaptées. Les spectres de massse sont par conséquent effectués avec les modes d'ionisation SIMS ou MALDI. Les monoglycosylporphyrines protégées 12a,b-15a,b sont analysées en mode SIMS. Comme nous l'avons déjà montré sur des composés de ce type (22), les spectres obtenus en mode positif présentent les pics moléculaires (M+H)<sup>+</sup>. De plus, on observe dans tous les cas, un pic de fragmentation correspondant au départ du propyloxyglucosyle. Les autres porphyrines sont analysées en mode MALDI. Le pic moléculaire est toujours présent avec ce mode d'ionisation et on note en général l'absence d'ions fragments.

### RMN<sup>1</sup>H

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton des composés glycosylés sont enregistrés à 200 MHz dans CDCl<sub>2</sub>. Les attributions détaillées des signaux sont rassemblées dans les tableaux 2 et 3. Elles reposent sur l'intégration, le découplage sélectif homonucléaire mais également sur les spectres 2D de corrélation homonucléaire <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (COSY). Les spectres de RMN<sup>1</sup>H des précurseurs ainsi que ceux des octaacétylmaltose et lactose sont utilisés comme références. La RMN du proton de ces composés présente sept groupes de signaux : (i) les protons β pyrroliques vers 9 ppm; (ii) les signaux des mésosubstituants aromatiques entre 8,2 et 7,2 ppm; (iii) les protons osidiques entre 5 et 3 ppm dans le cas des composés substitués en position *para* et entre 5 et 2 ppm pour celui des composés ortho-substitués; (iv) les protons de la chaîne hydrocarbonée entre 4 et 1,5 ppm qui sont souvent confondus avec certains protons glucidiques; (v) les signaux CH<sub>3</sub> tolyles à 2,7 ppm; (vi) les protons des groupements acétyles vers 2 ppm; (vii) les protons NH pyrroliques vers -2,7 ppm. L'analyse fine de la zone  $\beta$  pyrrolique permet d'appréhender la symétrie de ces molécules (figure 2). Alors que les protons  $\beta$  pyrroliques des composés 19 et 20 (un seul type de substituant) résonnent sous la forme d'un singulet, ceux des composés mixtes (tolyle et aryloxypropyloxyglucosyle) se présentent sous la forme de figures plus com-

Tableau 3. RMN <sup>1</sup>H des composés 19–23 dans CDCl<sub>3</sub> (δ ppm (J Hz)).

Н	19	20	21	22	23
Pyrroles					
2	8,85 s	8,83 s	8,83 d él. (5,3) <sup>a</sup>	8,83 d (4,6) <sup>a</sup>	8,84 d (4,8)
3	8,85 s	8,83 s	8,87 d él. (5,3) <sup>a</sup>	8,87 d (4,6) <sup>a</sup>	8,87 d (4,8)
7	8,85 s	8,83 s	8,85 s	8,85 s	8,87 d (4,8)
8	8,85 s	8,83 s	8,85 s	8,85 s	8,84 d (4,8)
12	8,85 s	8,83 s	8,85 s	8,87 d (4,6) <sup>b</sup>	8,84 d (4,8)
13	8,85 s	8,83 s	8,85 s	8,83 d (4,6) <sup>b</sup>	8,87 d (4,8)
17	8,85 s	8,83 s	8,87 d él. (5,3) <sup>b</sup>	8,85 s	8,87 d (4,8)
18	8,85 s	8,83 s	8,83 d él. (5,3) <sup>b</sup>	8,85 s	8,84 d (4,8)
NH	–2,74 s él.	−2,75 s él.	–2,74 s él.	–2,74 s él.	–2,74 s él.
<i>p</i> -Toyles					
2,6			8,10 d (7,8)	8,10 d (7,8)	8,10 d (7,9)
3,5			7,56 d (7,9)	7,56 d (7,8)	7,56 d (7,9)
Me			2,71 s él.	2,71 s él.	2,71 s él.
Aryles					
2,6	8,12 d (8,5)	8,11 d (8,6)	8,11 d (8,5)	8,12 d (8,6)	8,12 d (8,6)
3,5	7,27 d (8,5)	7,27 d (8,6)	7,27 d (8,5)	7,26 d (8,6)	7,27 d (8,6)
Bras					
α	4,32 t él. (6,0)	4,31 m	4,32 m	4,32 t él. (6,2)	4,31 t él. (6,2)
β	2,26 quint. (6,0)	2,26 m	2,26 m	2,27 quint él. (6,1)	2,36 quint. él. (6,1)
γ.	4.23 m	4,17 m	4.23 m	4,23 m	4,13 m
$\gamma_{\rm b}$	3,92 dt (9,5-6,6)	3,94 m	3,92 dt (9,6-6,6)	3,92 dt (9,6-6,6)	3,92 dt (9,6-6,6)
O-Glycosyles	5				
1	4,65 d (7,7)	4,68 d (7,9)	4,65 d (7,7)	4,65 d (7,7)	4,65 d (7,7)
2	5,09 dd (9,5-7,7)	4,93 dd (9,5-7,9)	5,10 dd (9,6-7,6)	5,10 dd (9,6-7,6)	5,10 dd (9,7-7,7)
3	5,28 t (9,3)	5,33 t (9,0)	5,28 t (9,3)	5,28 t (9,5)	5,28 t (9,6)
4	5,14 t (9,5)	4,06 m	5,15 t (9,6)	5,15 t (9,5)	5,15 t (9,5)
5	3,77 ddd (9,5-4,5-2,5)	3,77 ddd (9,5-4,0-3,0)	3,78 ddd (9,5-4,6-2,5)	3,78 ddd (9,6-4,6-2,5)	3,77 ddd (9,6-4,8-2,5)
6,	4,34 dd (12,3-4,5)	4,56 dd (11,9-2,6)	4,34 dd (12,1-4,5)	4,34 dd (12,1-4,6)	4,34 dd (12,1-4,8)
6 <sub>b</sub>	4,20 dd (12,3-2,5)	4,27 m	4,20 dd (12,1-2,5)	4,20 dd (12,1-2,6)	4,20 dd (12,1-2,6)
1'		5,45 d (3,8)			
2'		4,87 dd (10,4-4,0)			
3'		5,39 t él. (9,4)			
4′		5,07 t (9,6)			
5'		4.01 m			
- 6.'		4.27 m			
$6_{b}'$		4,06 m			
Acétyles					
	2.13 s	2.19 s	2.13 s	2.13 s	2.13 s
	2.08 s	2 11 s	2.08 s	2.08 s	2.08 s
	2,05 s	2.06  s (x2)	2.05 s	2,06 s	2.06 s
	2.04 s	2.03  s(x2)	2.04 s	2.04 s	2.04 s
	2,010	2,03 0 (//2)	_,0.0	_,0.0	_,0,0

<sup>ab</sup>Les attributions affectées du même exposant dans une même colonne sont réversibles.

plexes. Bien que dans la plupart des cas il y ait chevauchement des signaux et donc dégénérescence des figures, on peut cependant différencier les figures des protons  $\beta$  pyrroliques de ces composés diversement substitués. Comme attendu, les signaux des protons  $\beta$  pyrroliques des composés 12b et 21 s'apparentent à deux doublets et un singulet. Ceux du composé 22 s'apparentent à deux doublets et deux singulets. Par contre les signaux des protons  $\beta$  pyrroliques du composé **23** apparaissent nettement sous la forme de deux doublets; ils confirment la symétrie double de ce type de composé. Le passage des porphyrines substituées en position *para* du *méso*-phényle à celles substituées en position *ortho* entraîne des changements significatifs dans la résonance de l'ensemble des noyaux. La substitution d'un glycosyloxypropyloxy en position *ortho* induit une perte





de symétrie et provoque du fait de la non équivalence des noyaux, un élargissement des signaux aromatiques des tolyles. Elle conduit également à la multiplication des signaux  $\beta$  pyrroliques. Comme le montrent les exemples de la figure 3, les protons β pyrroliques des monoglucosylporphyrines se présentent sous la forme de deux doublets et un singulet dans le cas du composé para-substitué 12b et quatre doublets et deux singulets dans celui du composé ortho 12a. Les protons alkyles  $(\alpha - \gamma)$ , également affectés par le changement de substitution, présentent un blindage significatif par rapport à la série para (tableau 2). Celui-ci augmente lorsque l'on s'éloigne du groupement méso-aryle ( $\Delta\delta$  H $\gamma$  >  $\Delta\delta$  H $\beta$  >  $\Delta\delta$  H $\alpha$ ). L'unité glycosyle en série ortho est également blindée par rapport à son analogue para. Si par exemple on compare les résultats des porphyrines glucosylées 12a et 12b on observe un blindage significatif de tous les protons osidiques et en particulier des protons H-1 ( $\Delta\delta 2$  ppm), H-5 ( $\Delta\delta 2$ ,66 ppm) et H-6<sub>a,b</sub> (1,32 <  $\Delta\delta$  < 1,92 ppm). Les protons acétyles glycosidiques sont par contre moins affectés (0,1 <  $\Delta\delta$  < 0,2). En série *ortho*, le remplacement du glucose acétylé par un autre glucide (ribose benzoylé, maltose ou lactose acétylé) transforme sensiblement certaines régions spectrales. Les figures des protons ß pyrroliques et tolyles sont modifiées et, de plus, le blindage des protons glycosyloxypropyloxy est variable. En série para, de telles variations ne sont pas observées. Dans les dérivés ortho, la proximité de l'enchaînement propyloxyglycosyle du macrocycle porphyrinique engendre par compression stérique la déformation de celui-ci et l'inclusion de l'alkyloxyglycosyle dans la cavité qui en résulte. Cette situation permet d'expliquer le blindage des protons aliphatiques situés dans le cône d'anisotropie du macrocycle (23).

# RMN<sup>13</sup>C

Pour confirmer les structures de ces nouvelles glycoporphyrines acétylées ou benzoylées nous avons également réalisé les spectres de RMN du <sup>13</sup>C. Les résultats sont rassemblés dans les tableaux 4 et 5. La discrimination entre certains carbones quaternaires éthyléniques et certains carbones tertiaires éthyléniques est basée sur l'utilisation de la séquence DEPT 135. Elles sont vérifiées dans le cas du composé 13b par une expérience de couplage hétéronucléaire longue distance (COLOC). Les carbones primaires, secondaires et tertiaires sont confirmés grâce aux spectres 2D de corrélation hétéronucléaire directe <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C (XHCORR). En série homologue polyglucosylées (composés 12b, 19, 21, 22 et 23) l'intégration relative des noyaux confirme les structures attendues. En série monoglycosylée, le changement de la nature de l'unité glucidique des composés para-substitués 12b-15b ne modifie pas l'allure des spectres obtenus. Par contre par passage d'une substitution para à une substitution ortho, on retrouve les Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by Scientific Library of Lomonosov Moscow State Univ on 11/15/13 For personal use only.





variations de déplacements chimiques observées en RMN <sup>1</sup>H. Les porphyrines **12a–15a** présentent toutes un blindage de l'unité glycosyloxypropyloxy qui augmente lorsqu'on s'éloigne des *méso*-substituants aryles. Ces variations s'accompagnent égalemment de dédoublements des signaux C aryle et C tolyle, ce qui traduit une perte de symétrie de la molécule et donc une déformation du macrocycle porphyrinique.

# Conclusion

Dans cet article, nous avons décrit la synthèse et la caractérisation d'une nouvelle classe de porphyrines glycosylées pour laquelle la ou les parties glucidiques sont séparées de la partie porphyrinique par l'intermédiaire d'un bras espaceur. Ces composés possèdent des propriétés amphiphiles différentes. Ils présentent sous leur forme déprotégées des solubilités dans l'eau qui varient avec le nombre et la taille des unités glucidiques fixées mais également avec l'orientation de la substitution. Une étude détaillée de spectroscopie RMN de ces composés sous leur forme protégée nous a permis de mettre en évidence, pour les dérivés *ortho*-substitués, l'existence d'un repliement de la partie osidique sur le macrocycle. Nous pensons qu'une telle conformation, si elle persiste après désacétylation, assure une protection du macrocycle et favorise sa

С	12a	$12b^a$	13a	13b	$14a^{\prime\prime}$	$\mathbf{14b}^{a,b}$	15a	15b <sup>a</sup>
Pyrroles								
χ	146,6°	146,8°	146,5°	146,8 <sup>c</sup>	146,5°	146,8°	146,4°	146,6°
3	1 <b>31,1</b> °	131,1°	130,9 <sup>c</sup>	130,9°	131,0 <sup>°</sup>	131,0 <sup>c</sup>	131,0 <sup>c</sup>	131,0°
Méso								
5	115,9	119,7	116,0	119,7	115,9	119,7	115,9	119,7
10,20	119,9	120,1	119,7	120,0	119,8	120,1	119,9	120,1
15	120,4	120,1	120,1	120,0	120,3	120,1	120,3	120,1
-Tolyles								
l	139,3	139,3	139,5	139,3	139,4	139,3	139,3	139,3
	139,2 (×2)		139,3 (×2)		139,3 (×2)		139,2	
	, , ,						139,1	
2,6	134,6	134,5	134,5	135,6	134,5	134,5	134,5	134,5
3.5	127,4	127,4	127.3	127.4	127.4	127.4	127.6	127.4
,-	,	.,	,	,	,	,	127.4 (×2)	, .
4	137.4	137.4	137.2	137.2	137.3	137.3	137.6	137.3
	137.3 (×2)		137.1 (×2)	,-			137.3 (×2)	10.10
Мe	21,5	21,5	21,5	21,5	21,5	21,5	21,5	21,5
Aryle	131 /	134.8	131.2	134.6	131 /	134.8	1314	13/18
)	158.7	135.6	151,2	135.6	1587	135.6	158.6	135.6
2	1120	112.7	1117	1127	112.1	133,0	1117	1127
1	12,0	112,7	120.0	1597	120.8	1597	120.8	1507
+	129,9	136,7	129,9	110.7	129,0	1107	129,6	110,7
5	135.4	135.6	135 5	135.6	135.8	135.6	1357	135.6
,	155,7	155,0	155,5	155,6	155,0	155,0	155,7	155,0
Bras	(1.2	<i></i>	<i>с</i> , , ,	(17	64.0		(1.2	<i></i>
x	64,3	64,4	64,4	64,7	64,8	64,4	64,3	64,4
3	28,8	29,6	28,7	29,6	28,8	29,6	28,7	29,6
(	65,8	66,7	64,7	65,1	66,0	66,7	65,6	66,7
<b>7-Glycosy</b>	les							
l	99,9	101,1	105,1	105,7	99,8	100,6	100,0	100,9
2	67,1	71,4	75,4	75,7	72,0	72,3	71,6	71,6
3	72,3	72,8	72,4	72,7	75,1	75,5	72,7	72,6
1	70,0	68,4	78,5	79,1	72,8	72,9	76,5	76,4
5	70,9	71,9	64,4 .	65,1	71,6	72,3	72,7	72,6
5	60,0	62,0			62,3	62,9	61,6	62,1
ľ					95,6	95,6	101,3	101,1
2'					69,9	70,1	69,2	69,2
3′					69,4	69,4	71,1	71,0
1′					68,1	68,1	66,7	66,8
5′					68,4	68,6	70,7	70,8
5'					61,4	61,6	60,8	60,7
Acétyles	20,5 (×3)	20.8 (×2)			20.8	20.9 (×2)	20.8 (×2)	<b>20.9</b> G
	20.3	20.6 (×2)			20.6 (×5)	$20.7 (x^2)$	20.6 (×5)	20.7
	20,0	20,0 (12)			20.3	$20.6 (\times 3)$	20,0 (70)	20.6 0
					20,0	170 (70)		20,5 (/

Tableau 4. Spectres de RMN <sup>13</sup>C des composés 12a,b-15a,b dans CDCl<sub>3</sub>

Tableau 4 (fin).

С	12a	12b <sup>a</sup>	13a	13b	14aª	14b <sup><i>a,b</i></sup>	15a	15b <sup>a</sup>
	170,1 169,7 169,0 (×2)	170,7 170,3 169,4 169,3			170,5 170,1 170,0 169,8	170,5 (×2) 170,2 170,0 169,7	170,3 170,1 (×3) 169,5 (×2) 169,0	170,3 (×2) 170,1 (×2) 169,7 169,6
		107,5			169,4 (×3)	169,4	107,0	169,1

Les carbones benzoiques de 13a sont enregistrés à δ ppm : 165,8 165,2 et 165,0 (3 × 1C, C-7), 133,2 (2C, C-4), 132,8

(1C, C-4), 129,7 (4C, C-2,6), 129,5 (2C, C-2,6) 129,0 et 129,2 (3C, C-1), 128,4, 128,3 128,1 (3 × 2C, C-3,5).

Les carbones benzoïques de 13b sont enregistrés à  $\delta$  ppm : 166,2 165,4 et 165,3 (3 × 1C, C-7), 134,4 (2C, C-4), 133,1

(1C, C-4), 129,6 (6C, C-2,6), 129,0 (3C, C-1), 128,5 128,4 128,2 (3 × 2C, C-3,5).

"Composé dont l'attribution des signaux est vérifiée par XHCORR.

<sup>b</sup>Composé dont l'attribution des signaux est vérifiée par COLOC.

Les signaux correspondant aux C pyrroliques  $\alpha$  et  $\beta$  se présentent sous la forme de figures élargies du fait de la tautomérie.

solubilisation dans l'eau. Des essais biologiques sont actuellement en cours afin de déterminer l'incorporation, la rétention et la phototoxicité vis à vis de lignées de cellules cancéreuses.

# Partie expérimentale

### Méthodes générales

Les spectres UV-visible sont réalisés sur un spectrophotomètre UV-visible à barrette de diodes Hewlett Packard 8452 A. Tous les spectres sont effectués dans des cellules en quartz de 1 ou 0,1 cm de trajet optique à une concentration de l'ordre de  $10^{-6}$  M. Les pouvoirs rotatoires  $[\alpha]_D$  sont mesurés à 22°C au polarimètre Jasco DIP-370 pour la raie D du sodium, dans une cuve de 1 dm de longueur. Les températures de fusion sont mesurées sur un banc Kofler ou en tube capillaire sur un appareil de Thomas Hoover et ne sont pas corrigées. Les spectres de RMN du proton et du carbone 13 sont réalisés en solution dans CDCl<sub>3</sub> sur un appareil Bruker AC-200 (200 MHz pour <sup>1</sup>H et 50 MHz pour <sup>13</sup>C). Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS). Les constantes de couplage J sont mesurées en hertz (Hz). Les spectres de masse par impact électronique (IE) sont effectués au Laboratoire départemental d'analyse de Limoges sur un appareil Shimadzu QP 100. Les spectres de masse SIMS (Secondary Ion Mass Spectrometry) et MALDI-TOF MS (Matrice Assisted Laser Desorption Ionisation Time of Flight Mass Spectrometry) sont réalisés au Laboratoire de chimie structurale organique et biologique de l'Université Pierre et Marie Curie. L'analyse élémentaire est réalisée au Service régional de microanalyse à l'Université Pierre et Marie Curie de Paris.

### Réactifs et solvants

Tous les solvants ou réactifs de qualité RP proviennent de chez Aldrich, Prolabo ou Janssen. Le pyrrole est distillé sur  $CaH_2$ sous pression réduite juste avant son utilisation. Le dichlorométhane est distillé sur  $P_2O_5$  puis sur  $CaH_2$ ; le carbonate de potassium est stocké à 120°C.

#### Chromatographie

Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) sont réalisées sur plaques de gel de silice ( $60F_{254}$  Merck). Les composés non colorés sont révélés sous irradiation UV et (ou) pulvérisation d'une solution de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 N suivie d'un chauf-

fage à 150°C durant 2 min; le dipyrrométhane est révélé par exposition aux vapeurs de brome. Les chromatographies sur colonne sont réalisées sur silice (60AAC, 15–40  $\mu$ m, Merck), sur polyamide (Macherey–Nagel) ou sur Sephadex LH20 (Pharmacia). Les éluants utilisés sont les suivants : toluène/ acétate d'ethyle 95:5 (A), toluène/acétate d'éthyle 60:40 (B), toluène/acétone 98:2 (C), toluène/acétone 85:15 (D), toluène/ acétone 80:20 (E), toluène/acétone 70:30 (F), toluène/acétone/ méthanol 70:15:15 (G), toluène/éther de pétrole 80:20 (H), toluène/triéthylamine 99:1 (I), méthanol/CHCl<sub>3</sub>/acétone 6:2:2 (J), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éthanol 90:10 (K), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éthanol 85:15 (L), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-éthanol 80:20 (M), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éthanol/H<sub>2</sub>O 4:6:2 (N), THF/H<sub>2</sub>O 80:20 (O).

#### Synthèses

# 5-[2-(3-Hydroxypropyloxyphényl)]-10,15,20-tritolylporphyrine (11a)

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant, coiffé par une garde à CaCl<sub>2</sub>, on introduit a l'abri de la lumière, 50 mg d'*ortho*hydroxyphényltritolylporphyrine (10a) (0,07 mmol, 1 équiv.), 200 mg de carbonate de potassium (1,50 mmol, 20 équiv.) et 4 mL de DMF fraîchement distillé. À ce milieu hétérogène porté 15 min à 60°C, on ajoute 0,067 mL de 3-bromopropan-1-ol (0,74 mmol, 10 équiv.). L'ensemble est porté à léger reflux et la réaction est suivie par CCM. Après 2 h de réaction, le DMF est évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est dissous dans 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et la phase organique est lavée à l'eau distillée (3 × 10 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis évaporée. Le mélange obtenu est purifié par chromatographie préparative sur plaques de gel de silice (éluant D). On isole ainsi 42 mg du composé **11a** (Rdt 80%). R<sub>f</sub> 0,35 (éluant D). RMN <sup>1</sup>H,  $\delta$  : 8,9 (s él., 8H, H  $\beta$  pyr.), 8,1 (d él., 6H, J = 7,2 Hz, H-2,6 Tol), 7,9 (d él., 1H, H-6 Ar), 7,7 (m, 1H, H-4 Ar), 7,5 (d, 2H, J = 7,2 Hz, H-3,5 Tol), 7,3 (m, 2H, H-3,5 Ar), 4.2 (t él., 2H, J = 6,0 Hz, H-α), 3,8 (t él., 2H, J = 6,0 Hz, H-γ), 2,7 (s, 9H, CH<sub>3</sub> Tol), 2, 1 (quint él., 2H, J = 6,0 Hz, H- $\beta$ ), -2,7 (s él., 2H, NH), UV-visible (tableau 1). SM (MALDI); m/z : 730, 8  $(M+H)^{+}$ .

## 5-[4-(3-Hydroxypropyloxyphényl)]-10,15,20-tritolylporphyrine (11b)

Ce composé est synthétisé à partir de la para-hydroxyphényl-

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by Scientific Library of Lomonosov Moscow State Univ on 11/15/13 For personal use only.

С	19	20	21	22	23
Pyrroles					
α	146,8*	147,0 <sup>b</sup>	146,8*	146,8 <sup>b</sup>	146,8 <sup>b</sup>
β	131,2 <sup>b</sup>	130,9 <sup>b</sup>	130,9 <sup>b</sup>	131,7 <sup>b</sup>	131,0 <sup>b</sup>
Méso					
5	119.6	119.7	119.7	119.6	119.6
10	119.6	119.7	119.7	120.1	119.6
15	119.6	119.7	119.7	119.6	120.1
20	119,6	119,7	120,1	120,1	120,1
<i>n</i> -Tolvles					
1			139.3	139.3	139.3
26			134 5	134 5	134 5
2,0			127.4	127.4	127.4
2,5 A			127.3	137 3	127,7
ч Ме			21.5	21.5	21.5
			21,5	21,5	21,5
Aryles	1047	1247	1247	1247	1247
1	134,7	134,7	134,7	134,7	134,7
2,6	135,6	135,6	135,6	135,6	135,6
3,5	112,7	112,7	112,7	112,7	112,6
4	158,7	158,7	158,7	158,7	158,7
Bras					
α	64,4	64,5	64,4	64,4	64,4
β	29,6	29,6	29,6	29,6	29,6
γ	66,7	66,8	66,7	66,7	66,7
<b>O</b> -Glycosyles					
1	101,1	100,6	101,1	101,1	101,1
2	71,4	72,3	71,4	71,4	71,4
3	72,7	75,4	72,9	72;9	72,9
4	68,5	72,9	68,5	68,5	68,5
5	71,9	72,3	71,9	71,9	71.7
6	62,0	62.9	62,0	62.0	62.0
1′		95.6	,	- ,	- ,
2'		70.0			
- 3′		69.4			
4'		68.1			
5'		68.6			
6'		61,6			
Acátulos	20.7	20.0	20.7 (~2)	20.7 (~2)	20.8
11009103	20,7	20,9	$20,7(x^2)$	20,7 (*2)	20,0
	20,0 (83)	20,7	20,0 (^2)	20,0 (^2)	20,1 20 K (V2)
	170.6	170 5 (22)	170 7	170.6	170 7
	170,0	170,3 (X3)	170,7	170,0	170,7
	160 4	170,2	160 /	170,3	160 4
	160.2	109,9	109,4	109,4	169,4
	109,5	109,0	107,5	109,5	109,3

Tableau 5. Spectres de RMN <sup>13</sup>C des composés 19–23 dans CDCl<sub>3</sub>.<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Les attributions des carbones osidiques des composés 19–23 sont réalisées par analogie avec celles des composés 12b et 14b. L'intégration relative de chacun des noyaux aryles par rapport aux tolyles confirme la structure attendue de ces composés.

169,4

<sup>b</sup>Les signaux correspondant aux C pyrroliques  $\alpha$  et  $\beta$  se présentent sous la forme de figures élargies du fait de la tautomérie.

## Gaud et al.

tritolylporphyrine selon la méthode décrite pour le composé **11a.** En partant des mêmes quantités, on isole après 1 h de réaction, traitement et purification 50 mg du composé **11b** (Rdt 95%).  $R_f$  0,40 (éluant D). RMN <sup>1</sup>H,  $\delta$ : 8,9 (s él., 8H, H  $\beta$ pyr.), 8,1 (d él., 6H, J = 7,2 Hz, H-2,6 Tol), 8,1 (d él., 2H, J =7,2 Hz, H-2,6 Ar), 7,5 (d él., 6H, J = 7,2 Hz, H-3,5 Tol), 7,1 (d él., 2H, J = 7,2 Hz, H-3,5 Ar), 4.2 (t él., 2H, J = 6,0 Hz, H- $\alpha$ ), 3,7 (t él., 2H, J = 6,0 Hz, H- $\gamma$ ), 2,7 (s, 9H, CH<sub>3</sub>, Tol), 2,1 (quint. él., 2H, J = 6,0 Hz, H- $\beta$ ), -2,7 (s él., 2H, NH). UV– visible (tableau 1). SM (MALDI); m/z : 730, 8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 2-(3-Hydroxypropyloxy)benzaldéhyde (16a)

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant, et d'une garde à CaCl<sub>2</sub>, on dissout 6,1 g d'*ortho*-hydroxybenzaldéhyde (50 mmol, 1 équiv.), en présence de 10,3 g de carbonate de potassium (1,5 équiv.) dans 30 mL de DMF. L'ensemble est porté 15 min à reflux puis 6 mL de 3-bromopropanol (1,5 équiv.) sont ajoutés au milieu. La réaction est poursuivie 8 h sous reflux. Le DMF est alors éliminé par évaporation sous vide et le résidu obtenu est dissous dans 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, celui-ci est lavé par une solution de soude à 5% ( $3 \times 100$  mL), rincé par de l'eau distillée  $(2 \times 100 \text{ mL})$  et séché sur sulfate de magnésium. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite et l'huile résultante est chromatographiée sur colonne de silice (éluant acétate d'éthyle/éther de pétrole 4:6 à 6:4). Après évaporation du solvant, on obtient 4,5 g du composé 16a sous la forme d'une huile incolore (Rdt 50%).  $R_f$  0,23 (éluant B). RMN <sup>1</sup>H,  $\delta$ : 10,37 (s 1H, CHO), 7,79 (dd, 1H, J = 7,5; 1,8 Hz, H-6), 7,53 (ddd, 1H, J = 9,2; 7,5; 1,8 Hz, H-4), 7,03 (t él., 1H, J = 9,2 Hz, H-5), 7,00 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H-3), 4.23 (t, 2H, J =6,0 Hz, H- $\alpha$ ), 3,89 (t, 1H, J = 5,8 Hz, H- $\gamma$ ), 2,11 (quint., 2H, J = 5,8 Hz, H-β). RMN <sup>13</sup>C; δ : 190,0 (CHO), 160,7 (C-2), 135,9 (C-6), 130,1 (C-4), 124,6 (C-1), 120,7 (C-5), 112,4 (C-3), 66,1 (C-α), 59,7 (C-γ), 31,6 (C-β). Analyse élémentaire calc. pour  $C_{10}H_{12}O_3$  (180,20 g mol<sup>-1</sup>): C 66,65; H 6,71; trouvée : C 66,37; H 6,63.

#### 4-(3-Hydroxypropyloxy)benzaldéhyde (16b)

Les conditions opératoires sont les mêmes que celles décrite pour le composé **16a**. Après 4 h de reflux et purification on obtient 5,4 g du produit **16b** sous la forme d'une huile translucide (Rdt 60%).  $R_f$  0,28 (éluant B). RMN <sup>1</sup>H;  $\delta$  : 9,86 (s, 1H, CHO), 7,83 (d, 2H, J = 8,8 Hz, H-2,6), 7,00 (d, 2H, J = 8,8 Hz, H-3,5), 4.19 (t, 2H, J = 6,0 Hz, H- $\alpha$ ), 3,86 (t, 2H, J = 5,8 Hz, H- $\gamma$ ), 2,07 (quint., 2H, J = 6,0 Hz, H- $\beta$ ). RMN <sup>13</sup>C;  $\delta$  : 190,9 (CHO), 163,9 (C-4), 132,0 (C-2,6), 129,9 (C-1), 114,7 (C-3,5), 65,5 (C- $\alpha$ ), 59,6 (C- $\gamma$ ), 31,6 (C- $\beta$ ). Analyse élémentaire calc. pour C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (180,20 g mol<sup>-1</sup>) : C 66,65; H 6,71; trouvée : C 66,45; H 6,62.

### Procédure générale de glycosylation des ortho- et parahydroxybenzaldéhydes

Dans un bicol surmonté d'une garde à  $CaCl_2$  contenant le glucide *per*acétylé (5,4 mmol, 1,2 équiv.) en solution dans 25 mL de dichlorométhane, on introduit sous courant d'argon et à 0°C, 0,7 mL de tétrachlorure d'étain (5,4 mmol, 1,2 équiv.). Après 15 min d'agitation, 0,8 g du composé **16a** ou **16b** (4,5 mmol, 1 équiv.) en solution dans 2 mL de  $CH_2Cl_2$  sont ajoutés à ce mélange. La température du milieu est ramenée à température ambiante et la réaction est poursuivie durant 8 h. Le mélange réactionnel est alors neutralisé par addition d'une solution glacée, saturée en hydrogénocarbonate de sodium jusqu'à la neutralité. La phase organique est lavée par de l'eau distillée  $(3 \times 20 \text{ mL})$ , séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide.

## 2-[3-(2,3,4,6-Tétra-O-acétyl-β-D-glucosyloxy)propyloxy)benzaldéhyde (17a)

En partant de 2,1 g de 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl  $\beta$ -D-glucopyranose on obtient après réaction et traitement, une huile qui est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant B). On isole ainsi 600 mg d'une huile incolore qui cristallise au bout de quelques jours à 4°C (Rdt 25%). F 40-45°C. Rf 0,41 (éluant B).  $[\alpha]_{D}$  +7,40 (c 0,21, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H;  $\delta$  : 9,50 (s, 1H, CHO), 7,82 (dd, 1H, J = 7,7; 1,8 Hz, H-6), 7,54 (ddd, 1H, J = 8.5; 7.5; 1.8 Hz, H-4, 7.02 (t el., 1H, J = 7.5 Hz, H-5), 6.97 $(d \, \text{\'el.}, 1H, J = 8,5 \, \text{Hz}, H-3), 5,19 \, (t, 1H, J = 9,3 \, \text{Hz}, H-3 \, \text{Glc}),$ 5,08 (t, 1H, J = 9,3 Hz, H-4 Glc), 4,98 (dd, 1H, J = 9,4; 7,8 Hz, H-2 Glc), 4,52 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H-1 Glc), 4,24 (dd, 1H, J =12,4; 4,8 Hz, H-6<sub>a</sub> Glc), 4,15 (m, 1H, H-6<sub>b</sub> Glc), 4.15 (m, 2H, H-α), 4,07 (m, 1H, H- $\gamma_a$ ), 3,76 (m, 1H, H- $\gamma_b$ ), 3,72 (m, 1H, H-5 Glc), 2, 10 (m, 2H, H- $\beta$ ); quatre singulets à 2,07 (3H), 2,02 (3H), 1,99 (3H), 1,89 (3H) (CH<sub>3</sub>CO). RMN<sup>13</sup> C;  $\delta$  : 189,5 (CHO), 170,6, 170,2, 169,4, 169,2 (4, C, CH<sub>3</sub>CO), 161,3 (C-2), 135,9 (C-4), 128,5 (C-6), 124,9 (C-1), 120,8 (C-5), 112,5 (C-3), 100,9 (C-1 Glc), 72,7 (C-5 Glc), 71,6 (C-3 Glc), 71,3  $(C-2), 68, 4 (C-4), 66, 1 (C-\gamma), 64, 5 (C-\alpha), 61, 7 (C-6 Glc), 29, 3$  $(C-\beta)$ ; 20,5 (4C, CH<sub>3</sub>CO). Analyse élémentaire calc. pour  $C_{24}H_{30}O_{12}$  (510,49 g mol<sup>-1</sup>) : C 56,46; H 5,92; trouvée : C 56,39; H 6,01.

# 4-[3-(2,3,4,6-Tétra-O-acétyl-β-*D*-glucosyloxy)propyloxy)benzaldéhyde (17b)

Ce composé est synthétisé à partir du dérivé 16b. On isole après réaction et purification par recristallisation dans un mélange diéthyléther/éther de pétrole (4:1), 800 mg de cristaux blancs (Rdt 35%). F 120–122°C.  $R_f$  0,42 (éluant B).  $[\alpha]_D$ - $6,87 (c 4,5; CHCl_3)$ . RMN <sup>1</sup>H;  $\delta$  : 9,87 (s, 1H, CHO), 7,83 (d, 2H, J = 8,8 Hz, H-2,6), 7,00 (d, 2H, J = 8,8 Hz, H-3,5), 5,11 (t, 1H, J = 9,3 Hz, H-3 Glc), 5,06 (t, 1H, J = 9,5 Hz, H-4 Glc), 4,88 (dd, 1H, J = 9,3; 7,8 Hz, H-2 Glc), 4,51 (d, 1H, J = 7,8 Hz,H-1 Glc), 4,22 (dd, 1H, J = 12,3; 4,7 Hz, H-6<sub>a</sub> Glc), 4,15 (m, 1H, H-6<sub>b</sub> Glc), 4.10 (t, 2H, J = 6,0 Hz, H- $\alpha$ ), 4,05 (m, 1H, H- $\gamma_a$ ), 3,76 (m, 1H, H- $\gamma_b$ ), 3,69 (m, 1H, H-5 Glc), 2,20 (m, 2H, H-β); quatre singulets à 2,06 (3H), 2,01 (3H), 1,99 (3H), 1.89 (3H) (CH<sub>3</sub>CO). RMN <sup>13</sup>C; δ : 190,0 (CHO), 170,5, 169,3, 169,2 (2C) (4 C, CH<sub>3</sub>CO), 163,9 (C-4), 131,9 (C-2,6), 130,1 (C-1), 114,7 (C-3,5), 101,0 (C-1 Glc), 72,7 (C-5 Glc), 71,6 (C-3 Glc), 71,2 (C-2), 68,4 (C-4), 66,1 (C-γ), 64,5 (C-α), 61,9 (C-6 Glc), 29,2 (C-β), 20,5 (4C, CH<sub>3</sub>CO). Analyse élémentaire calc. pour  $C_{24}H_{30}O_{12}$  (510,49 g mol<sup>-1</sup>) : C 56,46; H 5,92; trouvée : C 56,40; H 6,05.

# 4-[3-(2,3,6,2',3',4'6'-Hepta-O-acétyl-β-D-

# maltosyloxy)propyloxy)]benzaldéhyde (18b)

En partant de 4,4 g de  $\beta$ -D-maltose *per*acétate on obtient après réaction et traitement 5,6 g de produit brut. Celui-ci est fractionné par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant éther de pétrole/acétate d'éthyle 6:4 à 4:6). Une seconde purification est réalisée sur plaques de silice (éluant H) et mène à 600 mg de produit pur (Rdt 20%). *F* 62–64°C.  $R_{\rm f}$  0,57 (éluant B). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +42,4 (*c* 1,0; CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H,  $\delta$  : 9,87 (s, 1H,

CHO), 7,82 (d él., 2H, J = 8,8 Hz, H-2,6), 6,98 (d él., 2H, J =8,8 Hz, H-3,5), 5,40 (d, 1H, J = 7,3 Hz, H-1' Glc), 5,35 (dd, 1H, J = 10,4; 9,7 Hz, H-3' Glc), 5,24 (5, 1H, J = 9,0 Hz, H-3 Glc), 5,04 (t, 1H, J = 9,7 Hz, H-4' Glc), 4,84 (dd, 1H, J = 10,5; 4,1 Hz, H-2' Glc), 4,82 (dd, 1H, J = 9,5; 8,0 Hz, H-2 Glc), 4,54 (d, 1H, J = 7,9 Hz, H-1 Glc), 4,47 (dd, 1H, J = 12,1; 2,8 Hz, H-1) $6_{a}$  Glc), 4,25 (dd, 1H, J = 12,7; 3,9 Hz, H-6'\_a Glc), 4,21 (dd, 1H, J = 12,1; 4,5 Hz, H-6<sub>b</sub> Glc), 4,09 (t él., 2H, J = 6,2 Hz, H- $\alpha$ ), 4.05 (m, 1H, H- $\gamma_a$ ), 4,04 (dd, 1H, J = 12,2; 2,6 Hz, H-6'<sub>b</sub> Glc), 3,99 (t él., 1H, J = 9,4 Hz, H-4 Glc), 3,95 (m, 1H, H-5' Glc), 3,72 (dt, 1H, J = 9,3; 6,3 Hz, H- $\gamma_{\rm h}$ ), 3,68 (m, 1H, H-5 Glc), 2,10 (m, 2H, H- $\beta$ ); sept singulets à 2.12 (3H), 2,09 (3H), 2,03 (3H), 1,99 (3H), 2,02 (3H), 1,99 (3H), 1,88 (3H) (CH<sub>3</sub>CO). RMN <sup>13</sup>C;  $\delta$  : 190,7 (CHO), 170,5 (2C), 170,4, 170,1, 169,9, 169,5, 169,4 (7 CH<sub>3</sub>CO), 163,7 (C-4), 131,9 (C-2,6), 129,9 (C-4), 114,7 (C-3,5), 100,4 (C-1 Glc), 95,5 (C-1' Glc), 75,3 (C-3 Glc), 72,7 (C-4 Glc), 72,2 (C-5 Glc), 72,1 (C-2 Glc), 70,0 (C-2' Glc), 69,3 (C-3' Glc), 68,5 (C-5' Glc), 68,0  $(C-4' \text{ Glc}), 66, 2 (C-\gamma), 64, 5 (C-\alpha), 62, 7 (C-6 \text{ Glc}), 61, 7 (C-6')$ Glc), 29,2 (C-β), 20,8 (2C), 20,6, 20,5 (3C), 20,4 (CH<sub>3</sub>CO). Analyse élémentaire calc. pour  $C_{36}H_{46}O_{20}$  (798,74 g mol<sup>-1</sup>) : C 54,13; H 5,80; trouvée : C 54,12; H 5,85.

#### Synthèse des porphyrines monoglycosylées

## Voie A (schéma 1)

# Procédure générale de glycosylation des 5-(hydroxypropyloxyphényl)-10,15,20-tritolylporphyrines (**12a,b–15a,b**)

En milieu rigoureusement anhydre, sous argon, dans un bicol surmonté d'un réfrigérant, le glucide acétylé ou benzoylé est mis en solution dans 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. À cette solution refroidie à 0°C, on introduit le tétrachlorure d'étain. Après 15 min d'agitation, le composé **11a** ou **11b** en solution dans 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec est ajouté au milieu. La réaction controlée par CCM est alors poursuivie à température ambiante. En fin de période de réaction, le milieu est neutralisé par addition d'une solution glacée saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est extraite par le dichlorométhane (2 × 15 mL), lavée à l'eau distillée (3 × 15 mL) puis séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration, le solvant est évaporé et résidu est chromatographié.

## 5-[2-[3-(2,3,4,6-Tétra-O-acétyl-β-D-glucosyloxy)propyloxy)]-10,15,20-tritolylporphyrine (**12a**)

En partant de 40 mg de **11a** (0,054 mmol, 1 équiv.), 110 mg de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acétyl  $\beta$ -D-glucopyranose (0,27 mmol, 5 équiv.) et 0,025 mL de tétrachlorure d'étain (0,27 mmol, 5 équiv.), on obtient après 18 h de réaction, traitement et purification sur plaques de gel de silice (éluant D) 20 mg du composé **12a** (Rdt 35%).  $R_f$  0,67 (éluant D). RMN <sup>1</sup>H (tableau 2). RMN <sup>13</sup>C (tableau 4). UV-visible (tableau 1). SM (SIMS); m/z : 1063,1 (M + H)<sup>+</sup>, 672,8 [M – (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-GlcAc]<sup>+</sup>.

#### 5-[4-[3-(2,3,4,6-Tétra-O-acétyl-β-*D*-glucosyloxy)propyloxy)]phényl]-10,15,20-tritolylporphyrine (**12b**)

En partant de 30 mg de **11b** (0,04 mmol, 1 équiv.), 80 mg de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acétyl  $\beta$ -D-glucopyranose (0,20 mmol, 5 équiv.) et 0,023 mL de tétrachlorure d'étain (0,20 mmol, 5 équiv.), on obtient après 2 h de réaction, traitement et purification sur plaques de gel de silice (éluant D) 25 mg du composé

**12b** (Rdt 60%).  $R_f$  0,55 (éluant D). RMN <sup>1</sup>H (tableau 2). RMN <sup>13</sup>C (tableau 4). UV–visible (tableau 1). SM (SIMS); m/z: 1063,1 (M + H)<sup>+</sup>, 672,8 [M – (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-GlcAc]<sup>+</sup>.

# 5-[2-[3-(2,3,5-Tri-O-benzoyl-β-p-ribosyloxy)propyloxy)]phényl]-10,15,20-tritolylporphyrine (**13a**)

*O*-Acétyl-2,3,5 tribenzoate-β-D-ribofuranose (100 mg, 0,20 mmol, 5 équiv.) et 30 mg de composé **11a** (0,04 mmol, 1 équiv.) sont mis à réagir en présence de 0,025 mL de SnCl<sub>4</sub> (0,20 mmol, 5 équiv.). Après 16 h de réaction, on isole par traitement puis par chromatographie sur plaques de silice (éluant A) 27 mg du composé **13a** (Rdt 60%).  $R_f$  0,75 (éluant A.). RMN <sup>1</sup>H (tableau 2). RMN <sup>13</sup>C (tableau 4). UV-visible (tableau 1). SM (SIMS); *m/z* : 1175,9 (M<sup>+</sup>), 672,8 [M – (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-RbBz]<sup>+</sup>.

# 5-[4-[3-(2,3,5-Tri-O-benzoyl-β-D-ribosyloxy)propyloxy)]phényl]-10,15,20-tritolylporphyrine (13b)

Le composé **13b** est synthétisé à partir de **11b**. En partant des mêmes quantités que celle utilisées pour **13a**, on isole après 2 h de réaction, traitement et purification sur plaques de gel de silice 35 mg du composé désiré (Rdt 75%). Ce composé se dégradant partiellement sur silice nous en avons repurifié 25 mg par chromatographie moyenne pression sur polyamide (éluant H) afin d'obtenir un échantillon analytique.  $R_f$  0,60 (éluant A). RMN <sup>1</sup>H (tableau 2). RMN <sup>13</sup>C (tableau 4). UV–visible (tableau 1). SM (SIMS); m/z : 1176,2 (M + H)<sup>+</sup>, 672,8 [M – (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-RbBz]<sup>+</sup>.

## 5-[2-[3-(2,3,6,2,3,4,5,6-Hepta-O-acétyl-β-D-maltosyl-

oxy)propyloxy)]phényl]-10,15,20-tritolylporphyrine (14a) En partant de 50 mg de 11a (0,06 mmol, 1 équiv.), 200 mg de β-D-maltose peracétate (0,30 mmol, 5 équiv.) en présence de 0,045 mL de tétrachlorure d'étain (0,30 mmol, 5 équiv.), on isole après 24 h de réaction, traitement et purification sur plaques de gel de silice (éluant E) 20 mg d'un mélange de deux porphyrines glucosylées difficilement séparables. Afin d'obtenir un échantillon analytique nous avons chromatographié ce mélange sur plaques de silice par cinq migrations successives (éluant C). On isole ainsi 10 mg de 14a (Rdt 12%) et 5 mg d'impureté non identifiée.  $R_f$  0,54 (éluant E). RMN <sup>1</sup>H (tableau 2). RMN <sup>13</sup>C (tableau 4). UV-visible (tableau 1). SM (SIMS); m/z : 1350,4 (M+M)<sup>+</sup>, 672,8 [M – (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-MalAc]<sup>+</sup>.

### 5-[4-[3-(2,3,6,2,3,4,5,6-Hepta-O-acétyl-β-*p*-maltosyl-

oxy)propyloxy)]phényl]-10,15,20-tritolylporphyrine (14b) Ce composé est synthétisé à partir de 11b. En partant des mêmes quantités que celles utilisées pour 14a, on obtient après 6 h de réaction, traitement et purification sur plaques de gel de silice (éluant E) 30 mg du composé 14b (Rdt 38%).  $R_f$  0,54 (éluant E). RMN <sup>1</sup>H (tableau 2). RMN <sup>13</sup>C (tableau 4). UV– visible (tableau 1). SM (SIMS); *m/z* : 1350,4 (M+M)<sup>+</sup>, 672,8 [M – (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-MalAc]<sup>+</sup>.

#### 5-[2-[3-(2,3,6,2,3,4,5,6-Hepta-O-acétyl-β-p-lactosyloxy)propyloxy)]phényl]-10,15,20-tritolylporphyrine (**15a**)

β-D-Lactose *per*acétate (200 mg, 0,30 mmol, 5 équiv.) additionné à 50 mg de composé **11a** (0,06 mmol, 1 equiv.) en présence de 0,035 mL de SnCl<sub>4</sub> (0,30 mmol, 5 équiv.) donnent après 24 h de réaction, traitement puis purification sur plaques de gel silice (éluant E) 17 mg du composé **15a** (Rdt 21%).  $R_f$  0,54 (éluant E). RMN <sup>1</sup>H (tableau 2). RMN <sup>13</sup>C (tableau 4). UV–visible (tableau 1). SM (SIMS); m/z : 1350,4 (M+H)<sup>+</sup>, 672,8 (M – (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-LacAc)<sup>+</sup>.

### 5-[4-[3-(2,3,6,2,3,4,5,6-Hepta-O-acétyl-β-*p*-lactosyloxy)propyloxy)]phényl]-10,15,20-tritolylporphyrine (**15b**)

La synthèse du composé **15b** est réalisée à partir du composé **11b**. En partant des quantités utilisées pour **15a** on obtient après 6 h de réaction, traitement et purification sur plaques de gel de silice (éluant E) 34 mg du composé **15b** (Rdt 42%).  $R_f$ 0,50 (éluant E). RMN <sup>1</sup>C (tableau 2). RMN <sup>13</sup>C (tableau 4). UV-visible (tableau 1). SM (SIMS); m/z : 1350,4 (M+H)<sup>+</sup>, 672,8 (M – (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-LacAc)<sup>+</sup>.

Voie B (schéma 2)

## Méthode générale

Dans un bicol surmonté d'un réfrigérant et d'une garde à CaCl<sub>2</sub>, le précurseur glycosylé 17a,b ou 18b et le para-tolualdéhyde sont dissous dans l'acide propionique. Le mélange est porté à léger reflux et le pyrrole est ajouté à l'aide d'une seringue. La réaction est alors poursuivie durant 45 min à reflux. Après refroidissement du milieu, l'acide propionique est éliminé par évaporation à la pompe à palette. Le solide noir obtenu est fractionné par passage sur colonne de silice (2.5 cm × 20 cm, éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 100/0 à 97/3). Le premier produit élué, la tétratolylporphyrine, est suivie dans l'ordre par la porphyrine monoglycosylée, les diglycosylporphyrines, la triglucosylporphyrine puis finalement par le tétraglucosylporphyrine. Les deux dernières porphyrines sont mal séparées, elles sont accompagnées de goudrons. Les proportions de chacun des composés sont fonction des proportions des réactifs employés. Dans chaque cas, les porphyrines brutes sont soumises à une purification ultérieure.

# 5-[2-[3-(2,3,4,6-Tétra-O-acétyl-β-*p*-glucosyloxy)propyloxy)]phényl]-10,15,20-tritolylporphyrine (**12a**)

Par réaction de 115 mg de *para*-tolualdéhyde (1,2 mmol, 3 équiv.), 160 mg de précurseur glycosylé **17a** (0,4 mmol, 1 équiv.) et 0,090 mL de pyrrole (1.6 mmol, 4 équiv.) en solution dans 25 mL d'acide propionique, on isole après fractionnement puis purification sur plaques de gel de silice (éluant D) 32 mg du composé **12a** (Rdt 8%).

# 5-[4-[3-(2,3,4,6-Tétra-O-acétyl-β-*D*-glucosyloxy)propyloxy)]phényl]-10,15,20-tritolylporphyrine (**12b**)

Le composé **12b** est synthétisé à partir du précurseur **17b**. En partant des mêmes quantités que celles employées pour **12a**, on isole après fractionnement et chromatographie sur plaques de gel de silice 36 mg du composé désiré (Rdt 9%).

# Méthode générale de synthèse des tétraglycosylporphrines (19, 20)

À l'obscurité, dans un bicol muni d'un réfrigérant et d'une garde à CaCl<sub>2</sub>, 0,035 mL de pyrrole (0,5 mmol, l équiv.) et 0,5 mmol de précurseur **17b** ou **18b** (1 equiv.) sont dissous sous courant d'argon dans 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Ce mélange est agité pendant 15 min à température ambiante puis 0,040 mL d'acide trifluoroacétique (0,5 mmol, 1 équiv.) sont ajoutés au milieu. La réaction est poursuivie sous agitation durant 1–4 h. Au terme de la réaction, 90 mg de *p*-chloranile (0,38 mmol) sont alors ajoutés au milieu et l'ensemble est porté à léger reflux durant l h. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu obtenu est purifié par passage sur colonne de silice ( $12 \text{ cm} \times 2 \text{ cm}$ , éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éthanol 100:0 à 95:5) puis par chromatographie sur plaques de gel de silice (éluant G).

## 5,10,15,20-Tétra[4-[3-(2,3,4,6-Tétra-O-acétyl-β-*p*-glucosyloxy)propyloxy)]phénylporphyrine (**19**)

À partir de 250 mg de composé **17b** (0,5 mmol, 1 équiv.) et 0,035 mL de pyrrole (0,5 mmol, 1 équiv.) on isole après 1 h de réaction et oxydation, 100 mg du composé **19** (Rdt 36%).  $R_{\rm f}$  0,46 (éluant G). RMN <sup>1</sup>H (tableau 3). RMN <sup>13</sup>C (tableau 5). UV–visible (tableau 1). SM (MALDI); m/z : 2232 (M + H)<sup>+</sup>.

# 5,10,15,20-Tétra[4-[3-(2,3,4,6-Tétra-O-acétyl-β-*p*-maltosyloxy)propyloxy)]phényl]porphyrine (**20**)

À partir de 400 mg de composé **18b** (0,5 mmol, 1 équiv.) et 0,035 mL de pyrrole (0,5 mmol, 1 équiv.) on isole après 4 h de réaction puis oxydation, 70 mg du composé **20** (Rdt 16%).  $R_{\rm f}$  0,55 (éluant G). RMN <sup>1</sup>H (tableau 3). RMN <sup>13</sup>C (tableau 5). UV–visible (tableau 1). MS (MALDI); m/z : 3386 (M+H)<sup>+</sup>.

# Poly-[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl)glycosyloxypropyloxy]tolylporphyrine (21, 22, 23)

Par réaction de 1,0 g de précurseur glycosylé **17b** (2,0 mmol, 3 équiv.), 80 mg de para-tolualdéhyde (0,65 mmol, 1 équiv.) et 0,175 mL de pyrrole (2,65 mmol, 4 équiv.) en solution dans 25 mL d'acide propionique on obtient après fractionnement la mono (**12b**), les di- (**22**, **23**) et la triglucosylporphyrine (**21**). Chacune de ces porphyrines est alors purifiée par chromatographie. Les composés **22** et **23** sont séparées par une triple élution sur plaque de silice (éluant D). Le composé **21** est purifié par passages successifs sur colonne de polyamide (éluant H) puis sur colonne de Sephadex LH20 (éluant J) et **12b** est isolé comme précédemment. On récupère ainsi 20 mg de **12b** (Rdt 2,8%), 2 × 7 mg de **22** et **23** (Rdt 1,5%), 36 mg de **21** (Rdt 3,0%). **21**: R<sub>f</sub> 0,36 (éluant F). RMN <sup>1</sup>H (tableau 3). RMN <sup>13</sup>C (tableau 5). UV–visible (tableau 1). MS (MALDI); m/z : 1841 (M+H)<sup>+</sup>.

# Voie C (schéma 3)

## méso-(p-Tolyl)dipyrrométhane (24)

Dans un ballon, 0,5 mL de para-tolualdéhyde (4,1 mmol, 1 équiv.) sont mélangés à 11,2 mL de pyrrole (0,16 mol, 40 équiv.). A cette solution, dégazée par barbotage d'argon durant 10 min, on ajoute 0,032 mL d'acide trifluoroacétique (0,4 mmol, 0,1 équiv.). Le mélange est agité 15 min à température ambiante jusqu'à disparition totale de l'aldéhyde. Il est ensuite dilué par addition de 50 mL de dichlorométhane, neutralisé par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1 N, rincé à l'eau distillée puis séché sur sulfate de magnésium. Après évaporation du pyrrole à température ambiante, le produit est porté sous vide (1 Torr (133.3 Pa)) durant 1 h. On obtient ainsi un solide brunâtre qui est chromatographié sur colonne de silice (éluant I). Après évaporation du solvant on récupère 650 mg de solide verdâtre (Rdt 66%). F 114°C (litt. (19) F 111–112°C).  $R_f$  0,24 (éluant I). IR (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3415 (N-H), 1690, 1640 (C-O). Analyse élémentaire calc. : pour C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> (236,13 g mol) : C 81,38; H 6,83; N 11,86; trouvé : C 81, 53; H 6,82; N 12,17.

# 5,10-Bis[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl)glyosyloxypropyloxy]-15,20ditolylporphyrine (22, et 5,15-bis[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl)glyosyloxypropyloxy]-10,20-ditolylporphyrine (23)

Dans un ballon 130 mg de précurseur glycosidique 17b (0,25 mmol, 1 équiv.) et 60 mg de dipyrrométhane 24 (0,25 mmol, 1 équiv.) sont mis en solution dans 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. À ce milieu protégé de la lumière et purgé 15 min par barbotage d'argon, on ajoute 0,033 mL d'une solution 2,5 M de  $BF_3 \cdot Et_2O$ . Après 10 min d'agitation, 50 mg de *p*-chloranile (0,2 mmol) sont additionnés au milieu et la réaction est poursuivie à température ambiante durant 1 h 30. Le solvant est évaporé sous vide et la résidu obtenu est fractionné par chromatographie sur colonne de silice (éluant CH2Cl2/éthanol 100:0 à 98:2). Après évaporation des différentes fractions, on récupère 20 mg de monoglycosylporphyrine (16%), 30 mg du mélange des diglycosylporphyrines et 5 mg de la triglycosylporphyrine. Le mélange des deux isomères de la diglucosylporphyrine est séparé par chromatographie sur plaques de gel de silice par une triple élution (éluant C). Le composé 22 substitué sur les carbones méso-adjacents (cis) est le plus retenu. On isole ainsi 9 mg du composé 22 (Rdt 5%) et 16 mg du composé 23 (Rdt 9%). 22 :  $R_f$  0,43 (éluant E). RMN <sup>1</sup>H (tableau 3). RMN <sup>13</sup>C (tableau 5). UV-visible (tableau 1). SM (MALDI); m/z: 1453 (M+H)<sup>+</sup>. 23 :  $R_f$  0,46 (éluant E). RMN <sup>1</sup>H (tableau 3). RMN <sup>13</sup>C (tableau 5). UV-visible (tableau 1). SM (MALDI); *m/z* : 1453 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Procédure générale de déprotection

À 25 mg de porphyrine en solution dans 1 mL de  $CH_2Cl_2/$ MeOH (80:20), on ajoute 1,5 équivalent de méthylate de sodium (solution 1 M dans le méthanol) par groupement protecteur acétylé ou benzoylé. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante durant 1 h puis la porphyrine est précipitée par addition d'éther de pétrole. Après filtration, lavage à l'éther de pétrole, la porphyrine isolée est purifiée par chromatographie sur colonne de Sephadex LH20 (éluant O).

5-[2-[3-(β-D-Glucosyloxy)propyloxy]phényl]-10,15,20-tritolylporphyrine (1a) : 17 mg (Rdt 80%).  $R_f$  0,65 (K). UV-visible (tableau 1). SM (MALDI); m/z : 895 (M+H)<sup>+</sup>.

5-[4-[3-(β-D-Glucosyloxy)propyloxy]phényl]-10,15,20-tritolylporphyrine (**1b**) : 17 mg (Rdt 80%).  $R_f$  0,48 (K). UV–visible (tableau 1). SM (MALDI); m/z : 895 (M+H)<sup>+</sup>.

5-[2-[3-(β-D-Ribosyloxy)propyloxy]phényl]-10,15,20-tritolylporphyrine (**2a**) : 16 mg (Rdt 85%).  $R_f$  0,90 (K). UV–visible (tableau 1). SM (MALDI); m/z : 864 (M+H)<sup>+</sup>.

5-[4-[3-(β-D-Ribosyloxy)propyloxy]phényl]-10,15,20-tritolylporphyrine (**2b**) : 16 mg (Rdt 85%).  $R_f$  0,77 (K). UV-visible (tableau 1). SM (MALDI); m/z : 864 (M+H)<sup>+</sup>.

5-[2-[3-(β-D-Maltosyloxy)propyloxy]phényl]-10,15,20-tritolylporphyrine (**3a**) : 16 mg (Rdt 85%).  $R_f$  0,40 (L). UV–visible (tableau 1). SM (MALDI); m/z : 1056 (M+H)<sup>+</sup>.

5-[4-[3-(β-D-Maltosyloxy)propyloxy]phényl]-10,15,20-tritolyporphyrine (**3b**) : 17 mg (Rdt 90%).  $R_f$  0,20 (L). UV-visible (tableau 1). SM (MALDI); m/z : 1056 (M+H)<sup>+</sup>. 5-[2-[3-( $\beta$ -D-Lactosyloxy)propyloxy]phényl]-10,15,20-tritolyporphyrine (**4a**) : 15 mg (Rdt 85%).  $R_f$  0,41 (L). UV-visible (tableau 1). SM (MALDI); m/z : 1056 (M+H)<sup>+</sup>.

5-[4-[3-(β-D-Lactosyloxy)propyloxy]phényl]-10,15,20-tritolyporphyrine (**4b**) : 15 mg (Rdt 85%).  $R_f$  0,24 (L). UV-visible (tableau 1). SM (MALDI); m/z : 1056 (M+H)<sup>+</sup>.

5,10,15,20-*Tétrakis*[4-[3-(β-D-glucosyloxy)propyloxy]phénylporphyrine (**5**) : 14 mg (Rdt 80%).  $R_{\rm f}$  0,65 (N). UV-visible (tableau 1). SM (MALDI); m/z : 1560 (M+H)<sup>+</sup>.

5,10,15,20-*Tétrakis*[4-[3-(β-D-maltosyloxy)propyloxy]phénylporphyrine (**6**) : 16 mg (Rdt 80%).  $R_{\rm f}$  0,65 (N). UV–visible (tableau 1). SM (MALDI); *m/z* : 2209 (M+H)<sup>+</sup>.

5,10,15-Tris[4-[3-( $\beta$ -D-glucosyloxy)propyloxy]phényl]-20tolylporphyrine (7) : 13 mg (Rdt 80%).  $R_f$  0,65 (N). UV-visible (tableau 1). SM (MALDI); m/z : 1338 (M+H)<sup>+</sup>.

5,10-Bis[4-[3-(β-D-glucosyloxy)propyloxy]phényl]-15,20ditolylporphyrine (**8**) : 14 mg (Rdt 75%).  $R_{\rm f}$  0,10 (M). UVvisible (tableau 1). SM (MALDI); m/z : 1116 (M+H)<sup>+</sup>.

5,15-Bis[4-[3-(β-D-glucosyloxy)propyloxy]phényl]-10,20ditolylporphyrine (**9**) : 15 mg (Rdt 80%).  $R_{\rm f}$  0,28 (M). UVvisible (tableau 1). SM (MALDI); m/z : 1116 (M+H)<sup>+</sup>.

# Bibliographie

- A.F. Mironov, G.M. Isaeva, V.I. Shvets, R.P. Evstigneeva, A.N. Stepanov, A. Perov et S.E. Kupriyanov. Inorganick Eiaya Khimia, 4, 1410 (1987).
- 2. Y. Kuroda, T. Hiroshige, T. Sera, Y. Shiroiwa, H. Tanaka et H. Ogoshi. J. Am. Chem. Soc. 111, 1912 (1989); Ph. Maillard, J.L. Guerquin-Kern, M. Momenteau et S. Gaspard. J. Am. Chem. Soc. 111, 9125 (1989); Y. Kuroda, T. Hiroshige, T. Sera et H. Ogoshi. Carbohydr. Res. 192, 347 (1989); R. Bonnet, A.N. Nizhnik et M. Berembaum. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1822 (1989); G. Fülling. D. Schröder et B.F. Franck. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 28, 1519 (1990); P. Kuz, G. Knerr et L. Czuchajowski. Tetrahedron Lett. 31, 5133 (1990); A. Bourhim, S. Czernercki, P. Krausz, A. Viari et P. Vigny. Carbohydr. Chem. 9, 761 (1990); L. Czuchajowski, J. Habdas, H. Niedbala et V. Wandrekar. Tetrahedron Lett. 3, 7511 (1991); L. Czuchajowski et H. Niedbala. Med. Chem. Lett. 2, 1645 (1992); K. Kohata, Y. Yamaguchi, H. Higashio, T. Odashima et H. Hishii. Chem. Lett. 477 (1992); J. H. Fuhrhop, C. Demoulin, C. Boettcher, J. Köning et U. Siggel. J. Am. Chem. Soc. 114, 4159 (1992); O. Nakajima, H. Mizoguchi, Y. Hashimoto et S. Iwasaki. J. Am. Chem. Soc. 114, 9203 (1992); L. Czuchajowski, J. Habdas, H. Niedbala et V. Wandrekar. Heterocycl. Chem. 29, 479 (1992); K.R. Adams, M. Berembaum, R. Bonnet, A. Nizhnik, A. Salgado et M.A. Vallés. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1465 (1992); G. Casiraghi, M. Cornia, G. Rassu, C. Del Sante et P. Spanu. Nat. Prod. Lett. 1, 45 (1992); Tetrahedron, 48, 5619 (1992); N. Ono, M. Bougaushi et K. Maruyama. Tetrahedron Lett. 33, 1629 (1992); Ph. Maillard, C. Heul et M. Momenteau. Tetrahedron Lett. 33, 8081 (1992); T. Suzuki, K. Horie, T. Yamashita, M. Bitoh, S. Konishi et M. Kishimoto. Chem. Lett. 1265 (1993); K. Driaf, P. Krausz, B. Verneuil, M. Spiro, J.C. Blais et G. Bolbach. Tetrahedron Lett. 34, 1027, 1993; Ph. Maillard, J.L. Guerquin-Kern, C. Huel

#### Gaud et al.

et M. Momenteau. J. Org. Chem. **58**, 2774 (1993); L. Czuchajowski et H. Li. Tetrahedron Lett. **35**, 1629 (1994); M. Cornia, G. Casiraghi, S. Binacchi, F. Zanardi et G. Rassu. J. Org. Chem. **59**, 1226 (1994); D. Oulmi, Ph. Maillard, J.L. Guerquin-Kern, C. Heul et M. Momenteau. J. Org. Chem. **60**, 1554 (1995).

- T.J. Dougherty, G.B. Grindey, R. Fiel, K.R. Weishaupt et D.G. Boyle, J. Natl. Cancer Inst. 55, 115 (1975); H. van den Bergh. Chem. Br. 22, 430 (1986); S.B. Brown et T.G. Truscott. Chem. Br. 29, 955 (1993).
- A. Bourhim, O. Gaud, R. Granet, P. Krausz et M. Spiro. Synlett, 563 (1993).
- C. Kieda et M. Monsigny. Invasion Metastasis, 6, 347 (1986); M. Monsigny, A.C. Roche, P. Midoux, C. Kieda et R. Mayer. *Dans* Lectins and glycoconjugates in oncology: structure, function, clinical application. *éditeurs* : H.J. Gabius et G.A. Nagel. Springer-Verlag, Heidelberg. 1988. pp. 1–23.
- 6. R.G. Little, J.A. Anton, P.A. Loach et J.A. Ibers. J. Heterocycl. Chem. 12, 345 (1975).
- 7. R.G. Little. J. Heterocycl. Chem. 15, 203 (1978).
- 8. C. Altona et M. Sundaraligam. J.Am. Chem. Soc. 95, 2333 (1973).
- 9. J.S. Lindsey, I.C. Schreiman, H.C. Hsu, P.C. Kearbey et A.M. Marguerettaz. J. Org. Chem. **52**, 827 (1987).
- G.M. Sanders, M. van Dijk, A. van Veldhuizen et H.C. van der Plas. J. Org. Chem. 53, 5272 (1988).

- G.M. Sanders, M. van Dijk. A. van Veldhuizen et H.C. van der Plas. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1311 (1986).
- 12. H.K. Hombrecher et G. Horter. Liebigs Ann. Chem. 219 (1991).
- A. Lecas-Nawrocka, B. Boitrel et E. Rose. Tetrahedron Lett. 33, 481 (1992).
- H.K. Hombrecher, G. Horter et C. Arp. Tetrahedron, 48, 9451 (1992).
- 15. G. Shipps et J. Rebeck. Tetrahedron Lett. 35, 6823 (1994).
- D. Hammel, P. Erk, B. Schuler, J. Heinze et K. Müllen. Adv. Mater. 4, 737 (1992).
- D.M. Wallace, S.H. Leung, M.O. Senge et K.M. Smith. J. Org. Chem. 58, 7245 (1993).
- J. Setsune et M. Hashimoto. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 657 (1994).
- 19. C.H. Lee et J.S. Lindsey. Tetrahedron, 50, 11427 (1994).
- 20. J.E. Falk. Porphyrins and metalloporphyrins. Elsevier, Amsterdam. 1964.
- J.H. Fuhrhop, C. Demoulin, C. Boettcher, J. Köning et U. Siggel. J. Am. Chem. Soc. 114, 4159 (1992).
- M. Spiro, J.C. Blais, G. Bolbach, F. Fournier, J.C. Tabet, K. Driaf, O. Gaud, R. Granet et P. Krausz. Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes, 134, 229 (1994).
- R.J. Abraham. Mol. Phys. 4, 165 (1961); T.J. Janson, A.R. Kane, J.F. Sullivan, K. Knox et M.E. Kenney. J. Am. Chem. Soc. 91, 5210 (1969).