UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE ECOLE DOCTORALE SCIENCES, TECHNOLOGIES ET SANTE THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Caroline A. Ahad Hadad

En vue d'obtenir le grade de

Docteur en chimie organique

VALORISATION DE PENTOSES *VIA* LA SYNTHESE DE GLYCODENDRIMERES

Soutenue le 20 Novembre 2008

Devant le jury :

Mme Anne-Marie CAMINADE, Directeur de Recherche CNRS, LCC, Toulouse
M. Michel PAQUOT, Professeur, Faculté des Sciences Agronomiques de Gembloux
M. Patrick ROLLIN, Professeur, Université d'Orléans
M. Jean-Bernard BEHR, Maître de Conférences, Université de Reims
M. Jacques MUZART, Directeur de Recherche CNRS, Université de Reims
Mme Sandrine BOUQUILLON, Professeur, Université de Reims

A Sarah...

Ce mémoire est le résultat d'un travail effectué au sein de l'équipe NISO (Méthodologie en Synthèse Organique) de l'SCMR 6229, sous la direction du Docteur Jacques Muzart et du Professeur Sandrine Bouquillon. Je tiens à leur exprimer ma reconnaissance pour m'avoir accueillie au sein de leur laboratoire et je les remercie sincèrement pour leurs conseils et leur disponibilité.

J'exprime ma sincère gratitude au Docteur Anne-Marie Caminade et au Professeur Michel Paquot d'avoir accepté d'être les rapporteurs et membres de la commission d'examen de cette thèse.

Je tiens également à remercier vivement le Professeur Patrick Rollin et le Docteur Jean-Bernard Behr d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

Cette thèse a pu être réalisée grâce au soutien financier de Europol Agro et de la région Champagne-Ardenne auxquels je souhaite exprimer ma gratitude.

Sommaire

 Abréviations 	9
 Avant-propos 	10
 Introduction générale 	15
 <u>Chapitre I - Glycodendrimères azotés</u> 	19
I. Synthèse des pentonolactones benzylées et non protégées	20
I. A. Synthèse des 2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranose (I. 1), 2,3,4-tri-O-benzyl-	
L-arabinopyranose (I. 2) et 2,3,5-tri- <i>O</i> -benzyl-L-arabinofuranose (I. 3)	20
I. A. 1. Synthèse des 2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranose (I. 1) et 2,3,4-tri-	
<i>O</i> -benzyl-L-arabinopyranose (I. 2)	21
I. A. 2. Synthèse du 2,3,5-tri-O-benzyl-L-arabinofuranose (I. 3)	22
I. B. Synthèse des 2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranolactone (I. 4), 2,3,4-tri-O-benzyl-	
L-arabinopyranolactone (I. 5) et 2,3,5-tri-O-benzyl-L-arabinofuranolactone (I. 6)	22
I. C. Synthèse des xylopyranolactone (I. 7), arabinopyranolactone (I. 8) et arabino-	
furanolactone (I. 9)	23
II. Rappels bibliographiques : les dendrimères azotés	24
II. A. Dendrimères azotés de type PAMAM	24
II. B. Dendrimères azotés de type PPI	25
III. Réactions de couplage	26
III. A. Rappels bibliographiques	26
III. A. 1. Réactions de couplage PAMAMs/gluconolactone	26
III. A. 2. Réactions de réduction énantiosélective micellaire	27
III. B. Réactions de couplage PAMAMs/ pentonolactones	30
III. B. 1. Synthèse des PAMAMs de générations G0 (I. 12) et G1 (I. 13)	30
III. B. 2. Réactions de couplage PAMAM G0 (I. 12)/pentonolactones	31
III. B. 2. a. Réactions préliminaires de couplage	31
III. B. 2. b. Effet du temps de réaction et de la stœchiomètrie	34
III. B. 2. c. Méthode des ajouts	35
III. B. 2. d. Réactions de couplage PAMAM G0 (I. 12)/furanolactone benzylée (I. 6)	36

III. B. 3. Réactions de couplage PAMAMs de générations supérieures	
(G1 à G4)/pentonolactones benzylées	37
III. B. 3. a. Réactions de couplage PAMAM G1 (I. 13)/pentonolactones benzylées	38
III. B. 3. b. Réactions de couplage PAMAM G2/arabinopyranolactone benzylée	41
III. B. 3. c. Réactions de couplage PAMAMs G3 et G4/arabinopyranolactone benzylée	42
III. B. 4. Réactions de couplage PAMAM G0 (I. 12)/pentonolactones benzylées par	
activation micro-ondes	42
III. C. Réactions de couplage PPIs/pentonolactones	44
III. C. 1. Synthèse des PPIs de générations G0 (I. 17) et G1 (I.18)	44
III. C. 1. Réactions de couplage PPIs/pentonolactones benzylées	45
III. C. 2. a. Réactions de couplage PPI G0 (I. 17)/pentonolactones benzylées	45
III. C. 2. b. Réactions de couplage PPI G1 (I. 18)/pyranolactones benzylées	47
IV. Conclusion	48
V. Généralités et appareillages	50
VI. Partie expérimentale	52
VII. Références	69
 <u>Chapitre II - Glycodendrimères siliciés</u> 	71
I. Rappels bibliographiques	73
I. A. Synthèse des dendrimères siliciés	73
I. A. 1. Synthèse des dendrimères siliciés de type carbosiloxane	73
I. A. 2. Synthèse des dendrimères siliciés de type carbosilane	74
I. A. 3. Synthèse des dendrimères siliciés de type polysilane	78
I. B. Réactivité des dendrimères siliciés	79
I. B. 1. Réactions d'oxydation et de réduction	79
I. B. 1. a. Oxydation	79
I. B. 1. b. Réduction	80
I. B. 2. Fonctionnalisation en surface	81
I. B. 2. a. Dendrimères organométalliques	81
I. B. 2. b. Dendrimères siliciés et azotés	86
I. B. 2. c. Synthèse de glycodendrimères siliciés d'intérêt biologique	87

II. Réactions de silylation	91
II. A. Synthèse des dérivés du D-xylose et du L-arabinose	91
II. A. 1. Préparation du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri- <i>O</i> -acétyl-β-D-xylopyranoside (II. 3)	
et du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-O-acétyl-α-L-arabinopyranoside (II. 6)	91
II. A. 2. Préparation du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzyl-β-D-xylopyranoside (II. 8)	
et du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-O-benzyl-α-L-arabinopyranoside (II. 9)	92
II. B. Réactions de silylation à partir d'un « dichlorosiloxane »	93
II. C. Réactions de silylation à partir d'un « tétrachlorosilane »	93
II. C. 1. Réactions de silylation à partir du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri- <i>O</i> -acétyl-β-D-xylo-	
pyranoside (I. 3) et du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-O-acétyl-α-L-	
arabinopyranoside (II. 6)	93
II. C. 2. Réactions de silylation à partir du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-O-benzyl-D-	
xylopyranoside (I. 8) et 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-O-benzyl-L-arabinopyranoside (II. 9)	94
II. C. 3. Réaction de silylation à partir du 2'-hydroxyéthyl- α -L-arabinopyranoside (II. 7)	95
III. Réactions d'hydrosilylation	96
III. A. Rappels bibliographiques	96
III. A. 1. Cycles catalytiques	96
III. A. 2. Formation des produits d'isomérisation et d'hydrogénation	99
III. B. Synthèse des pentosides insaturés dérivés du D-xylose	101
III. C. Réactions avec le triéthylsilane	102
III. C. 1. Systèmes catalytiques	102
III. C. 1. a. Catalyse au palladium	103
III. C. 1. b. Catalyse au platine	104
III. D. Réactions d'hydrosilylation couplées à des réactions d'amidation	107
III. D. 1. Utilisation du triéthylsilane	107
III. D. 2. Utilisation d'un polysiloxane	109
IV. Réactions « click »	110
IV. A. Rappels bibliographiques	110
IV. B. Synthèse de l'azoture de 2'-éthyl- β -D-xylopyranoside (II. 17)	115
IV. C. Réactions « click » avec le composé II. 16	115

V. Tests biologiques	116
V. A. Généralités	116
V. B. Activités biologiques	119
V. B. 1. Bactéries et levures	119
V. B. 2. Champignons	121
VI. Conclusion	121
VII. Partie expérimentale	123
VIII. Références	158
 <u>Chapitre III - Glycodendrimères phosphorés</u> 	162
I. Rappels bibliographiques : synthèse des dendrimères phosphorés	163
I. A. Premières synthèses de dendrimères phosphorés	163
I. B. Synthèse de dendrimères phosphorés à motifs hydrazones	168
I. B. 1. Synthèse en 3 étapes	168
I. B. 2. Synthèse en 2 étapes	170
II. Réactivité des fonctions de surface : rappels bibliographiques	171
II. A. Réactivité des groupements de surface $PXCl_2$ (avec $X = S$ ou O)	171
II. A. 1. Réactions de substitution par des amines	171
II. A. 2. Réactions de substitution par des alcools	172
II. A. 2. a. Substitution par des substances actives	172
II. A. 2. b. Substitution par des groupements ferrocénylphosphine-thioéthers chiraux	174
II. A. 2. c. Substitution par des groupements fluorophores	176
III. Réactions de couplage avec les dérivés de pentoses	178
III. A. Synthèse des dendrimères phosphorés à motifs hydrazones	178
III. B. Réactions de couplage avec des dérivés du D-xylose ne possédant pas de	
groupement phénolique	179
III. C. Synthèse des <i>para</i> hydroxyphényl-2,3,4-tri-O-acétyl-β-D-xylopyranoside	
(III. 2) et - α -L-arabinopyranoside (III. 3)	180
III. D. Réactions de couplage et suivi réactionnel par RMN ³¹ P	180
III. D. 1. Réactions de couplage à partir de bases organiques aminées	181
III. D. 2. Réactions de couplage à partir de bases minérales	184

III. D. 3. Application aux dendrimères de générations supérieures	189
III. D. 3. a. Réaction de couplage génération CG2 (III. 8)/dérivé du D-xylose (III.2)	189
III. D. 3. b. Réaction de couplage génération CG3 (III. 10)/dérivé du D-xylose (III.2)	191
III. D. 4. Extension au dérivé du L-arabinose (III. 3)	193
IV. Application dans des réactions énantiosélectives micellaires	194
IV. A. Déprotection des glycodendrimères de générations GC1 à GC3	
(III. 11, III. 12 et III. 13)	194
IV. B. Réactions de réduction énantiosélective micellaire	195
IV. B. 1. Réactions de réduction énantiosélective micellaire en milieu hétérogène	
organique	195
IV. B. 2. Réactions de réduction énantiosélective micellaire en milieu homogène	196
V. Conclusion	197
VI. Partie expérimentale	198
VII. Références	215
 Conclusion et perspectives 	217
 Récapitulatif des molécules synthétisées 	220
 Remerciements 	226

Abréviations

Ac	acétyle		
AcOEt	acétate d'éthyle		
APTS	acide paratoluène sulfonique		
Bn	benzyle		
cat.	catalytique		
Conv.	conversion		
СРА	acide chloroplatinique		
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène		
DLS	dynamic light scattering		
DMF	diméthylformamide		
DMSO	diméthylsulfoxyde		
EDA	éthylène diamine		
EP	éther de pétrole		
équiv.	équivalent		
PAMAM	polyamidoamine		
PCC	chlorochromate de pyridinium		
pfb	perfluorobutyrate		
PPI	poly(propylène imine)		
THF	tétrahydrofurane		
TMEDA	<i>N</i> , <i>N</i> , <i>N</i> ', <i>N</i> '-tétraméthyle éthylène diamine		

Avant-propos

Avant-Propos*

Dans le cadre du programme **GLYCOVAL**, notre laboratoire, depuis plusieurs années, travaille sur la valorisation des agroressources régionales. Ce programme de recherche est basé sur l'utilisation de différentes molécules issues de deux filières agricoles : la filière *vinicole* et la filière *céréalière* (schéma 1). Les travaux de l'équipe concernent plus précisément la valorisation de deux pentoses, le D-xylose et le L-arabinose, composant les hémicelluloses issues de la paille et du son, qui ne diffèrent que par la configuration du carbone en position 4 (C₄).



Schéma 1 : Présentation de deux filières agricoles de la région Champagne-Ardenne

Ces pentoses sont donc des épimères qui possèdent à la fois une chiralité et une polarité ainsi qu'une multifonctionnalité permettant leur transformation en différents produits. Si ces pentoses ont jusqu'à ce jour été transformés au sein du laboratoire en tensioactifs, nous avons maintenant choisi de les valoriser *via* des glycodendrimères, obtenus par greffage d'entités pentosidiques à la surface de différentes familles de dendrimères.

Les dendrimères sont des macromolécules constituées de monomères associés selon un processus arborescent autour d'un cœur central plurifonctionnel (schéma 2). Cette construction arborescente s'effectue par répétition d'une séquence de réactions qui conduisent à de nouvelles générations correspondant à un nombre croissant de branches identiques.

Avant-propos



Schéma 2 : Représentation simplifiée d'un dendrimère

Deux voix de synthèse sont envisageables, la synthèse divergente et la synthèse convergente :

- la synthèse divergente est la plus utilisée, elle s'effectue en partant du cœur vers la périphérie ; la croissance est limitée par l'encombrement stérique en surface pour les générations élevées (schéma 3).



Schéma 3 : Synthèse divergente

- la synthèse convergente quant à elle, s'effectue de la surface vers le cœur, en associant entre elles des molécules de plus en plus grosses, appelées « dendrons », qui possèdent une fonction réactive au niveau du cœur et qui pourront être finalement greffées sur un cœur central (schéma 4). Cette voix de synthèse atteint plus vite ses limites du fait de l'encombrement stérique au niveau du cœur.



Schéma 4 : Synthèse convergente

En général, les dendrimères ne présentent qu'un seul type de fonction en surface et un même enchaînement chimique pour passer d'une génération à une autre. Toutefois, il existe trois catégories qui diffèrent de cette généralité : les « layer-blocks » où les enchaînements chimiques peuvent être différents d'une génération à une autre (schéma 5-A) ; les « surface-blocks » où une partie de la surface du dendrimère est composée par une certaine fonction différente du reste (schéma 5-B) et enfin les « segment-blocks » où, du cœur à la surface, un dendron est différent de son voisin (schéma 5-C). La première catégorie est en général obtenue par synthèse divergente alors que les deux autres sont obtenues par synthèse convergente.



A : Layer-blockB : Surface-blockC : Segment-blockSchéma 5 : Représentations des différents enchaînements chimiques au sein des dendrimères

Les premiers dendrimères étaient purement organiques puis des métaux de transition et des hétéroéléments (Si, P, Ge...) ont été utilisés comme points de jonction des branches.

Les dendrimères sont des polymères plurifonctionnels aux propriétés particulières de solubilité, de viscosité et de stabilité thermique. Ils offrent une large palette d'applications allant de la chimie moléculaire et supramoléculaire à la biochimie en passant par la biologie, les nanosciences, les matériaux, etc. Ces applications découlent des propriétés intrinsèques des polymères mais aussi et surtout des caractéristiques des dendrimères : fonctions aisément

accessibles en surface, porosité de ces nanomolécules, flexibilité des branches internes, présence de cavités fonctionnalisables, accessibilité au cœur, etc. La plupart des grands secteurs industriels sont concernés par l'émergence de cette nouvelle classe de polymères. Parmi ces différents domaines, nous pouvons distinguer :

- la catalyse : un grand nombre de métaux (Rh, Ru, Pd, Pt, Au, Fe, etc.) peut être greffé à la surface des dendrimères ou à l'intérieur des cavités. Ces métallodendrimères conduisent à des processus propres de catalyse, les catalyseurs étant récupérables par ultrafiltration et recyclables.

- les nanoparticules : les dendrimères sont des macromolécules de choix pour la stabilisation des colloïdes et pour le contrôle de leur taille puisqu'ils sont modulables et porteurs en surface de fonctions variées pouvant assurer ce rôle de stabilisant (fonctions thiol, phosphine, amine etc...).

- les capteurs : les dendrimères peuvent être déposés sous forme de films minces monocouches sur diverses surfaces (quartz, mica, or, etc.).

- la médecine et le diagnostic : ils sont utilisés comme agents de diagnostic ou agents thérapeutiques : prévention d'infection par des virus ou des bactéries, thérapie de certains cancers, thérapie génique, agents de contraste en imagerie médicale, etc. La possibilité d'emprisonner des substances actives dans les cavités des dendrimères peut permettre leur libération lente et contrôlée dans l'organisme.

- les systèmes photoactifs : l'absorption d'énergie par des groupements placés en périphérie des dendrimères et la transmission d'énergie de la surface vers le cœur à travers des liaisons covalentes (effet d'antenne) peut conduire au développement de systèmes photoactifs performants.

Notre étude concerne des dendrimères azotés, siliciés et phosphorés possédant des fonctions de surface capables de réagir avec des dérivés du L-arabinose et du D-xylose. Ces travaux seront développés dans les trois chapitres de ce mémoire.

^{*} a) A.-M. Caminade, R. Laurent, J.-P. Majoral *Les dendrimères, de nouveaux polymères aux applications prometteuses*, Les cahiers des clubs crin, **1999**.

b) A.-M. Caminade, J.-P. Majoral *Les dendrimères : des outils pour une chimie innovatrice*, CNRS info, **2000**, n° 383.

Introduction générale

Introduction générale

Depuis plusieurs années, notre équipe avait axé la valorisation d'agroressources régionales (essentiellement xylose, arabinose et sirop de son) vers la préparation de tensioactifs.^{i.1} Au cours du travail présenté ici, un nouvel axe de valorisation a été exploré ; il consiste en la synthèse de glycodendrimères utilisables en synthèse ou dans le domaine biomédical.

Les dendrimères sont des molécules de structure très ramifiée mais chimiquement bien définie qui se construisent méthodiquement à partir d'un synthon par répétition de réactions.^{i.2} Ces molécules, quand elles sont amphiphiles, possèdent la particularité de se comporter comme des micelles présentant des cavités qui peuvent piéger certaines molécules « hôtes ».^{i.3} Les dendrimères comportant un synthon « sucre » appelés glycodendrimères possèdent en plus une surface chirale, d'où leur utilisation en catalyse biphasique énantiosélective.^{i.4}

Parallèlement à leur utilisation dans le domaine de la catalyse, certains dendrimères ont acquis depuis quelques années une réelle importance dans le domaine médical^{i.5} en tant qu'agents anti-viraux, anti-inflammatoires et/ou anti-bactériens. Les interactions sucre/protéine observées sont dues à la formation de complexes non-covalents entre des fonctions du sucre et des récepteurs spécifiques de protéines comme des lectines ou des sélectines.^{i.6} Ces interactions sont d'une importance cruciale lors des processus inflammatoires, infectieux et des réponses immunitaires. Dans ce domaine, contrairement aux dendrimères contenant des hexoses, aucun dendrimère de pentoses n'a encore, à notre connaissance, été élaboré et donc étudié.

Ainsi, au cours du travail présenté ci-après, nous avons cherché à préparer des glycodendrimères de plusieurs générations à partir de dérivés de xylose ou d'arabinose et de trois familles de dendrimères. Les dérivés pentosidiques sont décrits dans le schéma suivant (schéma i-1).

16



Schéma i-1 : Dérivés du D-xylose et du L-arabinose

La première partie de ce mémoire concerne la famille des glycodendrimères azotés. Pour cela, nous avons essayé de fonctionnaliser les dendrimères azotés de plusieurs générations, de type PAMAM et PPI, par des pentonolactones issues du D-xylose et du Larabinose. Ces travaux sur les PAMAMs sont à rapprocher de ceux effectués par une équipe toulousaine sur des gluconodendrimères de générations 3 et 4 qui se sont révélés très efficaces dans des réactions de réduction énantiosélective de cétones prochirales en milieu micellaire.

La synthèse de glycodendrimères siliciés par réactions de silylation et d'hydrosilylation est ensuite décrite. L'étude des propriétés anti-fongiques et anti-bactériennes de ces composés a été abordée. En parallèle, nous avons synthétisé des glycodendrimères par réaction « click » en collaboration avec l'équipe bordelaise du Pr. D. Astruc.

La troisième et dernière partie du mémoire est issue d'une collaboration avec l'équipe des Docteurs Anne-Marie Caminade et Jean-Pierre Majoral, du LCC de Toulouse, et concerne la synthèse de glycodendrimères phosphorés. L'objectif de ce travail a été de mettre au point une méthode de greffage « propre » de dérivés de pentoses protégés sur des dendrimères phosphorés et fonctionnalisés en surface par des atomes de chlore. Ces glycodendrimères ont ensuite été déprotégés dans le but d'une application dans des réactions micellaires énantiosélectives.

17

Références :

- i.1 a) J. Muzart, F. Hénin, B. Estrine, S. Bouquillon 2001, Fr patent 0116363 and PCT Int. Appl. WO 03 053987; Chem. Abst. 2003, 139, 54601. b) B. Estrine, S. Bouquillon, F. Hénin, J. Muzart Eur. J. Org. Chem. 2004, 2914. c) B. Estrine, S. Bouquillon, F. Hénin, J. Muzart Green Chem. 2005, 7, 219. d) C. Damez, S. Bouquillon, F. Hénin, J. Muzart Eur. J. Org. Chem. 2006, 4565. e) C. Hadad, C. Damez, S. Bouquillon, B. Estrine, F. Hénin, J. Muzart, I. Pezron, L. Komunjer Carbohydr. Res. 2006, 341, 1938. f) C. Damez, B. Estrine, A. Bessmertnykh, S. Bouquillon, F. Hénin, J. Muzart J. Mol. Catal. A: Chem. 2006, 244, 93. g) B. Estrine, S. Bouquillon, F. Hénin, J. Muzart Appl. Organometal. Chem. 2007, 21, 945. h) C. Damez, S. Bouquillon, D. Harakat, F. Hénin, J. Muzart, I. Pezron, L. Komunjer Carbohydr. Res. 2007, 342, 154. i) C. Hadad, C. Damez, S. Bouquillon, J. Muzart Catal. Commun. 2008, 9, 1414. i.2 D. A. Tomalia, A. M. Naylor, W. A. Goddard III Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1990, 29, 138. i.3 a) G. Pistolis, A. Malliaris, C. M. Paleos, D. Tsiourvas Langmuir 1997, 13, 5870. b) A. M. Naylor, W. A. Goddard III, G. E. Kiefer, D. A. Tomalia J. Am. Chem. Soc.
- a) A. Schmitzer, E. Perez, I. Rico-Lattes, A. Lattes *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2947.
 b) A. Schmitzer, E. Perez, I. Rico-Lattes, A. Lattes *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, 14, 3719.

c) A. Schmitzer, E. Perez, I. Rico-Lattes, A. Lattes, S. Rosca Langmuir 1999, 15, 4397.

- a) K. Bezouška *Rev. Mol. Biotech.* 2002, *90*, 269.
 b) A. Imberty, Y. M. Chabre, R. Roy *Chem. Eur. J.* 2008, *14*, 7490.
- ^{i.6} H. Lis, N. Sharon *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 637.

1989, *111*, 2339.

Chapitre I :

Glycodendrimères azotés

Chapitre I - Glycodendrimères azotés

L'objectif des travaux décrits dans ce chapitre, est de préparer des glycodendrimères par couplage de pentonolactones avec des dendrimères de type PAMAM ou PPI, pour une utilisation dans des réactions énantiosélectives micellaires (schéma I-1).



Schéma I-1 : Synthèse de glycodendrimères azotés

La préparation des pentonolactones benzylées et non protégées sera exposée dans une première partie et les différents couplages seront ensuite discutés.

I. Synthèse des pentonolactones benzylées et non protégées

Pour la préparation de la xylonolactone et de l'arabinolactone sous forme furanique ou pyranique, nous nous sommes inspirés de travaux de la littérature.^{L1-L9} Ces synthèses s'effectuent en trois grandes étapes, la benzylation sélective des groupes OH non anomériques, l'oxydation de l'hydroxyle anomérique puis la déprotection des groupements benzyles pour aboutir aux pentonolactones.

I. A. Synthèse des 2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranose (I. 1), 2,3,4-tri-O-benzyl-L-arabinopyranose (I. 2) et 2,3,5-tri-O-benzyl-L-arabinofuranose (I. 3)

I. A. 1. Synthèse des 2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranose (I. 1) et 2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-arabino pyranose (I. 2)

Le 2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranose (**I. 1**) a été obtenu selon un mode opératoire de la littérature qui consiste en une méthylation de l'oxygène anomérique par glycosylation suivie d'une benzylation des trois autres fonctions hydroxyles puis d'une déprotection de l'hydroxyle anomérique en milieu acide (schéma I-2).^{L1-L2} Après purification sur gel de silice, le composé **I. 1** est obtenu avec un rendement de 49 %.



Schéma I-2 : Synthèse du 2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranose (I. 1)

Cette méthode n'a pas été utilisée pour le 2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-arabinopyranose (**I**. **2**) car contrairement au D-xylose, il existe une concurrence entre les formes pyraniques et furaniques. Pour favoriser l'une ou l'autre de ces deux formes, il faut jouer sur le facteur thermodynamique. Pour obtenir le composé sous forme pyranique, une synthèse en 4 étapes a été réalisée : allylation en position anomérique, benzylation des trois autres fonctions hydroxyles, isomérisation de l'allyle puis déprotection de l'hydroxyle anomérique (schéma I-3).^{L3} C'est en se plaçant à une température de 80 °C lors de la première étape que la forme pyranique est favorisée. Après purification sur gel de silice, le 2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-arabinopyranose (**I. 2**) est obtenu avec un rendement de 20 %. Cette méthode de synthèse peut être également appliquée à la synthèse du 2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranose (**I. 1**) mais le rendement observé (35 %) est inférieur à celui obtenu avec la première méthode.



<u>Schéma I-3</u> : Synthèse du 2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranose (I. 1) et du 2,3,4-tri-O-benzyl-L-arabinopyranose (I. 2)

I. A. 2. Synthèse du 2,3,5-tri-O-benzyl-L-arabinofuranose (I. 3)

Pour favoriser la formation de la forme furanique, il suffit dans le schéma réactionnel ci-dessus (schéma I-3) de se placer à 40 °C lors de la réaction d'allylation. Le 2,3,5-tri-*O*-benzyl-L-arabinofuranose (**I. 3**) est ainsi obtenu avec un rendement de 14 % (schéma I-4).



Schéma I-4 : Influence du facteur thermodynamique sur les formes furanique et pyranique

I. B. Synthèse des 2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranolactone (I. 4), 2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-arabinopyranolactone (I. 5) et 2,3,5-tri-*O*-benzyl-L-arabinofuranolactone (I. 6)

L'oxydation palladocatalysée du 2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranose (**I. 1**) (schéma I-5, méthode **a**) permet, après recristallisation, d'obtenir la xylonolactone benzylée (**I. 4**) avec un rendement de 51 %.^{L5} Si l'oxydation est réalisée en présence de chlorochromate de pyridinium (PCC) (schéma I-5, méthode **b**), la xylonolactone est obtenue avec un rendement de 80 %.^{L6} Nous avons alors opté pour cette méthode dans le cas du L-arabinose et obtenu la

2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-arabinopyranolactone (**I.** 5) et la 2,3,5-tri-*O*-benzyl-L-arabinofuranolactone (**I.** 6) avec des rendements respectifs de 71 et 74 %.



Schéma I-5 : Oxydation des pentoses tribenzylés

I. C. Synthèse des xylopyranolactone (I. 7), arabinopyranolactone (I. 8) et arabinofuranolactone (I. 9)

La déprotection des groupements hydroxyles de la xylonolactone benzylée (**I. 4**) par hydrogénation catalytique en présence de Pd/C (10 %) dans l'éthanol,^{L7} conduit au mélange du produit désiré mais également à l'ester éthylique issu de la réaction de trans-estérification (schéma I-6).^{L8}



Schéma I-6 : Réactivité de la xylonolactone tribenzylée (I. 4) en présence de Pd/C (10 %) dans l'éthanol

Pour privilégier la déprotection, nous avons alors utilisé le $Pd(OH)_2/C$ (20 %), dans un mélange acétate d'éthyle/pentane (1/1).^{I.9} La xylonolactone (**I. 7**) a été obtenue avec un rendement de 91 %, l'arabinopyrano- (**I. 8**) et l'arabinofuranolactone (**I. 9**) avec des rendements quantitatifs (schéma I-7).



<u>Schéma I-7</u> : Débenzylation de la xylonolactone (I. 4) et des arabinolactones tribenzylées (I. 5 et I. 6) en présence de Pd(OH)₂/C (20 %)

Après avoir décrit la préparation de pentonolactones benzylées et non protégées, nous allons présenter la synthèse des dendrimères azotés de type PAMAM ou PPI.

II. Rappels bibliographiques : les dendrimères azotés

II. A. Dendrimères azotés de type PAMAM

La méthode divergente a été développée par les groupes de Denkewalker,^{L10} Tomalia^{L11} et Newkome^{L12} et c'est en 1985 que l'équipe du Pr. Tomalia a mis au point la synthèse d'une nouvelle classe de polymères appelés « Starburst-Dendritic Macromolecules », permettant d'obtenir des dendrimères azotés (PAMAMs) jusqu'à la génération 10 avec un nombre de fonctions en surface bien défini (schéma I-8, tableau I-1). Le cœur de cette molécule est obtenu à partir de l'ammoniac.



Schéma I-8 : Synthèse des dendrimères de type PAMAM (cœur NH₃)^{L11}

Génération	M (g.mol ⁻¹)	Nb fonctions terminales
0	359	3
1	1043	6
2	2411	12
3	5147	24
4	10619	48
5	21563	96
6	43451	192
7	87227	384
8	174779	768
9	349883	1536
10	700091	3072

<u>Tableau I-1</u> : Masses molaires et nombre de fonctions terminales des dendrimères de type PAMAM (cœur NH₃)^{I.11}

Cette synthèse a été étendue à un autre type de PAMAM où, cette fois, le cœur est obtenu à partir d'éthylène diamine (EDA).¹¹³ Les dendrimères azotés obtenus ont été synthétisés jusqu'à la génération 10 avec des rendements quantitatifs. Comme précédemment,

ils possèdent des fonctions amines en surface et ce nombre de fonctions est multiplié par deux d'une génération à une autre (tableau I-2).

Gánáration	М	Nb fonctions
Generation	$(g.mol^{-1})$	terminales
0	516	4
1	1430	8
2	3256	16
3	6909	32
4	14215	64
5	28825	128
6	58047	256
7	116491	512
8	233378	1024
9	467151	2048
10	934698	4096

<u>Tableau I-2</u> : Masses molaires et nombre de fonctions terminales des dendrimères de type PAMAM (cœur EDA)^{L13}

Ce sont ces dendrimères que nous utiliserons pour réaliser les réactions de couplage avec les différentes pentonolactones.

II. B. Dendrimères azotés de type PPI

Les PPIs ont été également synthétisées par voie divergente, en s'appuyant sur les travaux réalisés à partir de 1978 par l'équipe de Vögtle.¹¹⁴ Cette synthèse est basée sur la répétition de deux étapes : réduction de la fonction nitrile en présence de cobalt (II) (cobalt de Raney) suivie de l'addition d'acrylonitrile (schéma I-9).



Schéma I-9 : Synthèse de composés azotés^{I.14}

Monoamine (voie A)		Diamine (voie B))	
Produit	R	Rendement (%)	Produit	R'	Rendement (%)
1a	C ₆ H ₅ -CH ₂	76	1'a	H ₂ C N CH ₂	74
1b	Cyclo-C ₆ H ₁₁	69	1'b	H ₂ C C H ₂	70
2a	C ₆ H ₅ -CH ₂	66	1'c	H ₂ C H ₂ C H ₂ CH ₂	86
2b	Cyclo-C ₆ H ₁₁	44	2'a	H ₂ C N CH ₂	63
3a	C ₆ H ₅ -CH ₂	66	2'b	H ₂ C C H ₂	24
4a	C ₆ H ₅ -CH ₂	35	2'c	H ₂ C H ₂ C H ₂ CH ₂	57
			3'a	H ₂ C N CH ₂	42
			3'b	H_2 $C_{C'}$ H_2	64

Les rendements obtenus lors de la réduction, qu'il s'agisse d'une monoamine (voie **A**) ou d'une diamine (voie **B**), n'ont pas permis d'atteindre de hautes générations (tableau I-3).

<u>Tableau I-3</u> : Rendements des synthèses réalisées par l'équipe de Vögtle à partir d'une monoamine (voie A) ou d'une diamine (voie B)^{L14}

Meijer et coll. se sont largement inspirés de cette méthode pour réaliser la synthèse des PPIs.^{L15} Après optimisation des deux étapes, ils ont synthétisé les PPIs jusqu'à la génération 4 avec des rendements quantitatifs. Cette synthèse a été utilisée au laboratoire pour obtenir les dendrimères de générations G0 et G1 et sera décrite plus en détail dans la suite de ce chapitre.

III. Réactions de couplage

III. A. Rappels bibliographiques

III. A. 1. Réactions de couplage PAMAMs/gluconolactone

A notre connaissance, aucun couplage PAMAM/pentonolactone n'est rapporté dans la littérature. Cependant, en 1999, des dendrimères amphiphiles issus du couplage du PAMAM avec la D-gluconolactone ont été décrits par Rico-Lattes et coll.^{L16} Quatre générations de

glycodendrimères ont été obtenues avec d'excellents rendements (schéma I-10). Les réactions ont lieu dans un milieu DMSO/MeOH, à 40 °C, pendant 24 h en utilisant un excès de lactone.



Schéma I-10 : Synthèse des glycodendrimères G(n)G dérivés de la gluconolactone^{L16}

Les autres générations G(1)G, G(2)G et G(3)G ont été obtenues selon le même mode opératoire avec des rendements respectifs de 95, 93 et 96 %. Ces glycodendrimères ont été utilisés en tant qu'inducteur chiral dans des réactions de réduction de cétones prochirales par NaBH₄.^{L17}

III. A. 2. Réactions de réduction énantiosélective en milieu micellaire

Le schéma I-11 résume les conditions générales de réduction de cétones en milieu hétérogène. Il a été montré que, lors de la première étape, il y avait formation d'un complexe entre le glycodendrimère et NaBH₄, insoluble dans le THF, d'où une réduction en milieu hétérogène « liquide-solide ».^{L17} Après réduction de la cétone et élimination du THF, le glycodendrimère peut être régénéré plus de 10 fois.



Schéma I-11 : Réduction de cétones prochirales en milieu hétérogène (THF)^{L17}

En milieu homogène, ces glycodendrimères amphiphiles sont capables de rendre hydrosoluble les cétones en les encapsulant dans les cavités. Le schéma ci-dessous (schéma I-12) résume le procédé général de réduction des cétones en milieu aqueux. Le glycodendrimère étant insoluble dans le méthanol, il devient alors possible, par précipitation dans le méthanol puis filtration, de le régénérer.



Schéma I-12 : Réduction de cétones prochirales en milieu homogène (H₂O)^{L17}

Le glycodendrimère de génération G(2)G s'est révélé être un bon inducteur chiral pour la réduction de l'acétophénone en milieu hétérogène alors que c'est le glycodendrimère de génération G(3)G qui donne les meilleurs résultats en milieu homogène (tableau I-4).

Glycodendrimère	Milieu hétérogène (THF)		Milieu homogène (H ₂ O)	
- y - a - a - a - a - a - a - a - a - a	Rdt (%)	ee (%)	Rdt (%)	ee (%)
G(0)G	95	0	95	0
G(1)G	98	0	98	0
G(2)G	92	99 (S)	95	50 (S)
G(3)G	91	3 (S)	92	98 (S)

Tableau I-4 : Réduction de l'acétophénone en milieux hétérogène ou homogène^{L17}

L'extension du procédé aux cétones linéaires (tableau I-5, entrées 1 à 4) et aux cétones aromatiques (tableau I-5, entrées 5-8) a également été réalisée à partir du dendrimère de génération G(2)G.

Entrée	Cétone	T (°C)	Rdt (%)	ee (S) (%)
1a	O	0	94	55
1b	-1 $(-)_2$	-20	88	85
2a	0	0	89	14
2b	KY	-20	94	28
2c	× ′4	-80	96	96
3a	O II	-20	92	25
3b	- (+) ₅	-80	85	50
4a	0	0	80	5
4b	- (+) ₆	-80	90	25
5	Ph	25	92	82
6	Ph	25	90	99
7	Ph () ₂	25	96	99
8	Ph	25	97	97

Tableau I-5 : Réduction de cétones prochirales linéaires et aromatiques en milieu hétérogène^{L17}

Les réactions de couplage des pentonolactones 2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranolactone (**I. 4**), 2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-arabinopyranolactone (**I. 5**) et 2,3,5-tri-*O*-benzyl-Larabinofuranolactone (**I. 6**) ont été étudiées avec les PAMAMs et les PPIs. Mais avant de réaliser les réactions de couplage avec ces pentonolactones sur les dendrimères de type PAMAM, la synthèse de ces dendrimères de générations 0 et 1 a été realisée.

III. B. Réactions de couplage PAMAMs/pentonolactones

III. B. 1. Synthèse des PAMAMs de générations G0 (I. 12) et G1 (I. 13)

La synthèse des PAMAMs consiste en une répétition de deux étapes : addition de Michael d'amine primaire sur l'acrylate de méthyle suivie de l'amidation des fonctions esters (schéma I-13).^{L11, L13}



Schéma I-13 : Synthèse des dendrimères de type PAMAM (cœur EDA)^{L11, L13}

Nous avons obtenu les PAMAMs de générations G0 (I. 12) et G1 (I. 13) avec des rendements quantitatifs mais nous n'avons pas réussi à obtenir les générations supérieures de façon « propre » ; les générations supérieures étant toujours accompagnées des générations inférieures.

III. B. 2. Réactions de couplage PAMAM G0 (I. 12)/pentonolactones

III. B. 2. a. Réactions préliminaires de couplage

Les premiers essais de couplage ont été réalisés avec les pentonolactones benzylées (**I**. **4**, **I**. **5** et **I**. **6**) en utilisant les conditions décrites par Rico-Lattes et coll. pour les couplages PAMAMs/gluconolactone.¹¹⁶ La réaction est conduite à 40 °C, en milieu MeOH/DMSO avec un léger excès de lactone (schéma I-14). Les bruts réactionnels ont été analysés par spectroscopie de masse, les analyses RMN ¹H et ¹³C s'étant révélées insuffisantes pour quantifier le nombre d'entités pentosidiques greffées en surface.



Schéma I-14 : Réactions de couplage PAMAM G0 (I. 12)/pentonolactones tribenzylées

Le spectre ci-après (figure I-1) représente le couplage entre la xylonolactone benzylée (I. 4) et le PAMAM de génération G0 (I. 12) réalisé dans les conditions explicitées ci-dessus. Le pic à 2190 g.mol⁻¹ correspond au composé de greffage total (4 entités pentosiques greffés sur la génération G0 (4S + G0)) mais il y a également présence des composés de greffage partiel (3S + G0) à 1773 g.mol⁻¹ et (2S + G0) à 1355 g.mol⁻¹ (tableau I-6).



Figure I-1 : Spectre de Masse - Couplage PAMAM G0 (I. 12)/xylonolactone tribenzylée (I. 4)

4S + G0	3S + GO	2S + GO	1S + G0 (g mol ⁻¹)
2191 ^a	1773	1355	937
1108 ^b	960	812	664

a - Couplages avec les pentonolactones tribenzylées

b - Couplages avec les pentonolactones non protégées



Dans le cas de l'arabinopyrano- (**I. 5**) et de l'arabinofuranolactone benzylées (**I. 6**) (figures I-2 et I-3), les résultats sont similaires puisque sont encore observés le composé de greffage total et les composés de greffage partiel.



<u>Figure I-2</u> : Spectre de Masse - Couplage PAMAM G0 (I. 12)/arabinopyranolactone tribenzylée (I. 5)



Néanmoins, au regard de ces deux spectres, il semble que la réaction avec l'arabinofuranolactone (**I. 6**) est plus « propre » que celle avec l'arabinopyranolactone (**I. 5**).

Pour s'assurer que les pics de masse inférieure correspondent bien aux composés de greffage partiel et non pas à des fragments, la «MSMS» (CID, Collision Induced Dissociation) a été réalisée sur le pic moléculaire correspondant au composé de greffage total, à 2190 g.mol⁻¹. Cette technique permet de visualiser les différents pics de fragmentation du glycodendrimère (figure I-4). Ceux-ci diffèrent bien des pics relatifs aux composés de greffage partiel, ce qui confirme la présence de plusieurs composés dans le brut réactionnel.



<u>Figure I-4</u> : Spectre MSMS - Couplage PAMAM G0 (I. 12)/arabinofuranolactone tribenzylée (I. 6)

Pour déterminer l'influence de l'encombrement du groupe protecteur sur les greffages, le couplage PAMAM **G0 (I. 12)**/xylonolactone non protégée (**I. 7**) (tableau I-7, entrée 1) a été entrepris. Là encore, en spectroscopie de masse, les divers composés de greffage à 1109 $g.mol^{-1}$ (4S + G0), 961 $g.mol^{-1}$ (3S + G0) et 813 $g.mol^{-1}$ (2S + G0) (figure I-5) sont observés. Il en est de même avec les arabinolactones (I. 8 et I. 9) (tableau I-7, entrées 2 et 3).



Figure I-5 : Spectre de Masse - Couplage PAMAM G0 (I. 12)/xylonolactone non protégée (I. 7)

Entrée	Lactone	1S + G0	2S + G0	3S + G0	4S + G0
1	I. 4	-	+	+	+
	I. 7	-	+	+	+
2	I. 5	+	+	+	+
	I. 8	-	+	+	+
3	I. 6	-	+	+	+
	I. 9	+	+	+	+

+ : forme présente, - : forme non présente

<u>Tableau I-7</u> : Résultats des réactions de couplage avec les lactones tribenzylées et non protégées (40 °C, milieu MeOH/DMSO, 24 h)

La présence du groupe protecteur ne peut donc pas expliquer le fait que la réaction de couplage n'est pas totale. Au vu de ces résultats, résumés dans le tableau ci-dessus (tableau I-7), une série de couplages du PAMAM **G0** (**I. 12**) avec les xylono- et arabinopyranolactone tribenzylées (**I. 4** et **I. 5**), en changeant différents paramètres, a été réalisée.

III. B. 2. b. Effet du temps de réaction et de la stœchiométrie

En augmentant le temps de réaction à 48 h (tableau I-8, entrée 2 vs entrée 1), nous observons la formation du greffage total (4S + G0) ainsi que le greffage partiel (3S + G0). En revanche, la forme (2S + G0) n'est plus présente.

Après 120 h de réaction (tableau I-8, entrée 3), aucun changement notable n'apparaît, la forme (3S + G0) est toujours présente aussi bien pour les couplages avec I. 4 que I. 5.

Entrée	Lactone	Equivalent	t (h)	1S + G0	2S + G0	3S + G0	4S + G0
1 ^a	I. 4	4,4	24	-	+	+	+
	I. 5			+	+	+	+
2 ^a	I. 4	4,4	48	-	-	+	+
	I. 5			-	-	+	+
3 ^a	I. 4	4,4	120	-	-	+	+
	I. 5			-	-	+	+
4 ^a	I. 4	8,8	24	-	+	+	+
	I. 5			+	+	+	+
5 ^b	I. 4	4,4	24	-	-	+	+
	I. 5			-	-	+	+

a - solvant = MeOH/DMSO, b - solvant = MeOH

+ : forme présente, - : forme non présente

Tableau I-8 : Résultats des réactions de couplage avec les pyranolactones tribenzylées I. 4 et I. 5

Le temps de réaction n'ayant pas d'influence sur l'obtention d'un greffage total c'est la quantité de lactone qui a été augmentée (8,8 équivalents) tout en conservant une température de 40 °C et un temps de réaction de 24 h (tableau I-8, entrée 4) : cette augmentation du nombre d'équivalents de lactone ne permet pas non plus d'obtenir un greffage total puisque les formes (**3S** + **G0**), (**2S** + **G0**) et (**1S** + **G0**) sont détectées.

La réaction de couplage uniquement dans le méthanol a également été réalisée mais comme précédemment, dans les deux cas (I. 4 ou I. 5), les deux espèces (4S + G0) et (3S + G0) sont présentes (tableau I-8, entrée 5).

III. B. 2. c. Méthode des ajouts

Nous avons opté pour un couplage en suivant la méthode des ajouts qui consiste à effectuer une première réaction à 40 °C pendant 24 h avec 4,4 équivalents d'arabinopyranolactone tribenzylée (**I. 5**) (tableau I-9). Puis, toutes les 24 h suivantes (jusqu'à un total de 120 h de réaction), 4,4 équivalents de lactone ont été ajoutés et un suivi en spectroscopie de masse, a été effectué (figure I-6). Malgré le fort excès en lactone, et après 5 jours de réaction, les deux composés (4S + G0) et (3S + G0) sont toujours présents.

I. 5 (équiv.)	t (h)	1S + G0	2S + G0	3S + G0	4S + G0
4,4	24	+	+	+	+
8,8	48	-	-	+	+
13,2	72	-	-	+	+
17,6	96	-	-	+	+
22,0	120	-	-	+	+

+ : forme présente, - : forme non présente





<u>Figure I-6</u> : Spectres de Masse - Couplage PAMAM G0 (I. 12)/arabinopyranolactone tribenzylée (I. 5) (méthode des ajouts)

En conclusion, avec les pyranolactones (**I. 4** et **I. 5**), aucun facteur ne semble avoir d'influence sur l'obtention d'un greffage total unique. Toutefois, l'augmentation du temps de réaction et l'utilisation du méthanol comme seul solvant de réaction semblent limiter le nombre de formes de composés de greffage partiel.

III. B. 2. d. Réactions de couplage PAMAM G0 (I. 12)/arabinofuranolactone benzylée (I. 6)

Il en est de même pour les couplages avec l'arabinofuranolactone tribenzylée (**I. 6**) (tableau I-10, figure I-7) pour lesquels les greffages sont incomplets.
Entrée	I. 6 (équiv.)	t (h)	1S + G0	2S + G0	3S + G0	4S + G0	Figure
1 ^a	4,4	24	-	+	+	+	I-3
2 ^a	4,4	120	-	+	+	+	I-7 (A)
3 ^a	8,8	24	-	+	+	+	I-7 (B)
4 ^b	4,4	24	-	-	+	+	I-7 (C)

a - solvant = MeOH/DMSO, b - solvant = MeOH ; + : forme présente, - : forme non présente

Tableau I-10 : Réactions de couplage avec le composé I. 6



Figure I-7 : Spectres de Masse - Couplage PAMAM G0 (I. 12)/arabinofuranolactone tribenzylée (I. 6)

L'utilisation d'un seul solvant, le méthanol (tableau 10, entrée 4), permet là aussi, de réduire le nombre de composés de greffage partiel, ce qui avait déjà été observé lors des greffages des pyranolactones **I. 4** et **I. 5**.

Des essais de purification de ces couplages par chromatographie d'exclusion stérique (CES), n'ont pas permis d'isoler de façon efficace les différents composés à cause de l'agglomération des glycodendrimères sur la colonne. Néanmoins, nous avons tout de même tenté le greffage de pentonolactones sur des dendrimères de générations supérieures.

III. B. 3. Réactions de couplage PAMAMs de générations supérieures (G1 à G4)/pentonolactones benzylées

III. B. 3. a. Réactions de couplage PAMAM G1 (I. 13)/pentonolactones benzylées

Avec la génération G1 (I. 13), dans les conditions précédemment définies (40 °C, MeOH/DMSO, léger excès de lactone) (schéma I-15), le composé de greffage total (noté 8S + G1) n'est pas obtenu dans le cas du couplage avec la xylonolactone tribenzylée (I. 4) (tableau I-11, entrée 1), seules les formes (5S + G1) et (6S + G1) sont detectées. En revanche, lors du couplage avec l'arabinopyranolactone tribenzylée (I. 5) (tableau I-11, entrée 2), le composé de greffage total des huit entités pentosidiques est présent ainsi que les composés de greffage partiel (7S + G1), (6S + G1) et (5S + G1). Avec l'arabinofuranolactone tribenzylée (I. 6) (tableau I-11, entrée 3), aucun couplage n'est détecté.



Schéma I-15 : Réactions de couplage PAMAM G1 (I. 13)/pentonolactones tribenzylées

Entrée	Lactone	Equiv.	t (h)	5S + G1	6S + G1	7S + G1	8S + G1
1	I. 4	8,8	24	+	+	-	-
2	I. 5	8,8	24	+	+	+	+
3	I. 6	8,8	24	-	-	-	-

+ : forme présente, - : forme non présente

Tableau I-11 : Réactions de couplage PAMAM G1 (I. 13)/pentonolactones tribenzylées

En spectroscopie de masse, le pic correspondant au glycodendrimère (8S + G1) est identifié par le pic du composé dichargé (noté $[M^{2+}]$) correspondant à la masse molaire du composé monochargé (noté $[M^{+}]$) divisée par 2. Il en est de même pour les autres composés (tableau I-12).

cation	8S + G1 (g.mol ⁻¹)	7S + G1 (g.mol ⁻¹)	6S + G1 (g.mol ⁻¹)	5S + G1 (g.mol ⁻¹)	
\mathbf{M}^+	4775	4357	3939	3521	
M^{2+}	2387	2178	1969	1760	

Tableau I-12 : Masses moléculaires des composés mono- et dichargés

Le spectre ci-dessous (figure I-8) révèle les pics relatifs aux composés dichargés de **8S** + **G1** (2389 g.mol⁻¹), **7S** + **G1** (2180 g.mol⁻¹), **6S** + **G1** (1971 g.mol⁻¹) et enfin **5S** + **G1** (1762 g.mol⁻¹). 6S + G1



Figure I-8 : Spectre de Masse - Couplage PAMAM G1 (I. 13)/arabinopyranolactone tribenzylée (I. 4)

L'obtention du composé de greffage total est confirmée à la fois, en agrandissant la zone 4500-5000 g.mol⁻¹où se trouve le pic moléculaire (8S + G1) (figure I-9), et en réalisant une simulation de l'amas correspondant au pic dichargé de la forme (8S + G1) (figure I-10) qui montre une parfaite concordance entre l'amas théorique et l'amas expérimental.

Comme pour la génération G0 (I. 12), le temps de réaction a été augmenté (120 h), uniquement dans le cas du couplage avec les composés I. 4 (tableau I-13, entrée 1) et I. 5 (tableau I-13, entrée 2). Cette fois, le composé de greffage total est observé dans le cas du couplage avec le dérivé du D-xylose (I. 4) mais il est encore associé aux composés de greffage partiel (7S + G1) et (6S + G1).



<u>Figure I-9</u> : Spectre de Masse - Couplage PAMAM G1 (I. 13)/arabinopyranolactone tribenzylée (I.5) (Pic moléculaire)



<u>Figure I-10</u> : Spectres de Masse - Couplage PAMAM G1 (I. 13)/arabinopyranolactone tribenzylée (I. 4) (Comparaison amas théorique-amas expérimental)

Dans le cas du composé **I. 5**, il n'y a aucune différence notable par rapport au couplage réalisé en 24 h, le composé de greffage total étant toujours associé aux composés de greffage partiel.

Entrée	Lactone	Equiv.	t (h)	5S + G1	6S + G1	7S + G1	8S + G1
1	I. 4	8,8	120	-	+	+	+
2	I. 6	8,8	120	-	+	+	+

+ : forme présente, - : forme non présente

<u>Tableau I-13</u> : Résultats des réactions de couplage PAMAM G1 (I. 13)/pentonolactones tribenzylées (I. 4 et I. 6) (120 h, milieu MeOH/DMSO, 40 °C)

III. B. 3. b. Réactions de couplage PAMAM G2/arabinopyranolactone benzylée

Le couplage avec la génération G2 (produit commercial) et le composé I. 5 a été réalisé, en utilisant les conditions de couplage classique soit 24 h, à 40 °C avec un léger excès de lactone dans un mélange MeOH/DMSO. Le pic relatif au greffage total (16S + G2) n'est pas détecté. Il faut augmenter le temps de réaction à 120 h pour déceler ce pic, malheureusement toujours associé à d'autres pics relatifs aux greffages partiels (15S + G2) et (14S + G2) (figure I-11).



 $\underline{Figure~I-11}$: Spectre de Masse - Couplage PAMAM G2/arabinopyranolactone tribenzylée (I. 5) (120 h, 40 $^{\circ}\mathrm{C})$

Le spectre ci-après (figure I-12) représente les amas expérimentaux des pics de greffages total (16S + G2) et partiel (15S + G0) qui sont en parfaite concordance avec les amas théoriques. Cela confirme bien l'obtention du glycodendrimère de génération 2.



<u>Figure I-12</u> : Spectres de Masse - Couplage PAMAM G2/arabinopyranolactone tribenzylée (comparaison amas théoriques-amas expérimentaux)

III. B. 3. c. Réactions de couplage PAMAMs G3 et G4/arabinopyranolactone benzylée

Avec l'arabinopyranolactone tribenzylée (**I. 5**), et quelles que soient les conditions employées, aucun résultat probant n'a été obtenu pour les couplages des PAMAMs de générations 3 et 4 (produits commerciaux). Nous nous sommes alors dirigés vers une activation par les micro-ondes en espérant ainsi favoriser le composé de greffage total.

III. B. 4. Réactions de couplage PAMAM G0 (I. 12)/pentonolactones benzylées par activation micro-ondes

Les réactions de couplage ont été effectuées dans un micro-onde ménager, sans solvant, en utilisant un faible excès de lactone (10 %). Les couplages à partir des trois lactones tribenzylées (**I. 4, I. 5** et **I. 6**) ont été dans un premier temps réalisés à une puissance de 375 W. Pour déterminer le temps de réaction le plus adéquate, des suivis temporaires par spectroscopie de masse ont été réalisés.

Dans le cas de la xylonolactone tribenzylée (**I. 4**), le composé de greffage total est obtenu, sans greffage partiel, après 4 fois 10 minutes d'activation aux micro-ondes (figure I-13). Concernant l'arabinopyranolactone tribenzylée (**I. 5**), c'est après 3 fois 10 minutes d'activation que le composé de greffage total est obtenu, là encore sans greffage partiel (figure I-14).



<u>Figure I-13</u> : Spectres de Masse - Couplage PAMAM G0 (I. 12)/xylonolactone tribenzylée (I. 4) par activation micro-ondes (375 W)



<u>Figure I-14</u> : Spectres de Masse - Couplage PAMAM G0 (I. 12)/arabinopyranolactone tribenzylée (I. 5) par activation micro-ondes (375 W)

En revanche, à 375 W avec l'arabinofuranolactone benzylée (**I.** 6) et au bout de 5 minutes d'activation, les composés de greffage total 4S + G0 et de greffage partiel 3S + G0 sont présents. Notons qu'après 10 minutes de réaction, le brut réactionnel se dégrade (figure I-15).



<u>Figure I-15</u> : Spectres de Masse - Couplage PAMAM G0 (I. 12)/arabinofuranolactone tribenzylée (I. 6) par activation micro-ondes (375 W)

Ainsi, un couplage à une plus faible puissance (225 W) a été testé mais, même après 50 minutes d'activation, les composés de greffage partiel 3S + G0, 2S + G0 et 1S + G0 sont présents (figure I-16).



<u>Figure I-16</u> : Spectres de Masse - Couplage PAMAM G0 (I. 12)/arabinofuranolactone tribenzylée (I. 6) par activation micro-ondes (225 W)

Malheureusement, ces résultats ne sont pas reproductibles d'une manipulation à une autre ce qui est probablement dû à une abscence d'agitation homogène du milieu; les réactions de couplage dans un micro-onde de synthèse sous agitation en présence d'un solvant, le DMSO, se sont avérées encore plus décevantes.

Au vu de ces résultats, les travaux ont été orientés vers un autre type de dendrimère ne possédant pas de fonction amide, mais toujours des fonctions amines en surface : les PPIs.

III. C. Réactions de couplage PPIs/pentonolactones benzylées

III. C. 1. Synthèse des PPIs de générations G0 (I. 17) et G1 (I. 18)

Les PPIs ont également été synthétisées par voie divergente, par répétition, là encore, de deux étapes : addition de Michael d'amine primaire sur l'acrylonitrile suivie de la réduction des fonctions nitriles par hydrogénation catalytique.^{L15} Dans la première étape de la synthèse, l'amine primaire est le diaminobutane. La réduction des fonctions nitriles s'effectue sous une pression de 22 bars dans un autoclave, en présence de cobalt de Raney (schéma I-16). Ainsi, les dendrimères de générations **G0 (I. 17)** et **G1 (I. 18)** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 85 et 84 %. Les PPIs possèdent des fonctions amines terminales en surface, soit 4 pour la **G0 (I. 17)** et 8 pour la **G1 (I. 18)** pour des masses molaires de 316 et 777 g.mol⁻¹.

Le composé de génération intermédiaire **G1,5** (**I. 16**) a également été synthétisé mais de nombreuses difficultés ont été rencontrées lors de la réduction de cette dernière pour obtenir la génération **G2**. D'après les résultats de la spectroscopie de masse, c'est au niveau de la génération **G1,5** (**I. 16**) que la dégradation du composé est observée.



Schéma I-16 : Synthèse des PPIs de générations G0 (I. 17) et G1 (I. 18)

III. C. 2. Réactions de couplage PPIs/pentonolactones benzylées

III. C. 2. a. Réactions de couplage PPI G0 (I. 17)/pentonolactones benzylées

Comme précédemment, les couplages ont été effectués dans des conditions classiques de chauffage, à 40° C, dans le méthanol, avec un excès de lactone pendant 24 h (schéma I-17).



Schéma I-17 : Réactions de couplage PPI G0 (I. 17)/pentonolactones tribenzylées

Les résultats concernant l'arabinopyrano- (**I. 5**) et l'arabinofuranolactone tribenzylées (**I. 6**) sont représentés par les spectres ci-dessous (figure I-17). Le pic à 1990 g.mol⁻¹ correspond au greffage total (4S + G0) et les pics à 1572 et 1154 g.mol⁻¹ aux greffages partiels (3S + G0) et (2S + G0). Les couplages avec les PPIs semblent donc poser les mêmes problèmes que ceux réalisés avec les PAMAMs.



tribenzylées (I. 5 et I. 6)

En revanche, le couplage entre la xylonolactone tribenzylée (**I. 4**) dans les mêmes conditions que précédemment, fournit un spectre de masse « très propre » (figure I-18) où seul le composé de greffage total 4S + G0 est présent. Ce couplage a été reproduit et donne, à chaque fois, un spectre de masse où aucun composé de greffage partiel n'est présent.



Figure I-18 : Spectre de Masse - Couplage PPI G0 (I. 17)/xylonolactone tribenzylée (I. 4)

Des couplages avec la génération supérieure G1 (I. 18), possédant 8 fonctions amines terminales, ont ensuite été réalisés.

III. C. 2. b. Réactions de couplage PPI G1 (I. 18)/pyranolactones benzylées (I. 4 et I. 5)

Les réactions de couplage entre le PPI de génération G1 (I. 18) et les pyranolactones tribenzylées (I. 4 et I. 5) ont été effectuées, et dans les deux cas, le composé de greffage total est détecté mais associé au composé de greffage partiel 7S + G1 (figure I-19). La forme 7S + G1 semble tout de même moins présente dans le cas du couplage avec la xylonolactone benzylée. 85 + G1



<u>Figure I-19</u> : Spectres de Masse - Couplages PPI G1 (I. 18)/pyranolactones tribenzylées (I. 4 et I. 5)

Le pic à 4122 g.mol⁻¹ représente le greffage total 8S + G1; son amas expérimental calque exactement avec l'amas théorique (figure I-20) ce qui confirme la synthèse du glycodendrimère de génération 1.



Figure I-20 : Spectres de Masse - Comparaison amas théorique-amas expérimentaux (monochargé)

Le pic correspondant au composé dichargé ($[M^{2+}]$) à 2061 g.mol⁻¹ a pu être identifié, lui aussi coïncide avec son amas théorique (figure I-21).



<u>Figure I-21</u> : Spectres de Masse - Comparaison amas théorique-amas expérimentaux (dichargé)

IV. Conclusion

Les couplages réalisés à partir des différentes générations de PAMAM (G0 à G4), quelle que soit la pentonolactone utilisée, benzylée ou non protégée, sous forme furanique ou pyranique, ne sont pas concluants. Le composé de greffage total est obtenu avec les générations G0 à G2 mais toujours associé aux greffages partiels. Seules l'utilisation du méthanol comme unique solvant de réaction et l'augmentation du temps de réaction semble limiter le nombre de composés de greffage partiel. Aucun greffage n'est observé sur les générations G3 et G4.

A partir des PPIs et lors des couplages réalisés avec la xylonolactone benzylée (**II. 4**), les résultats sont plus encourageants. Avec la génération **G0**, le composé de greffage total n'est pas associé aux greffages partiels et dans le cas du couplage avec la génération **G1**, le greffage partiel **7S** + **G0** est présent mais de façon minime. Dans la suite de nos travaux, nous souhaiterions optimiser les conditions de greffage sur des générations supérieures. Ensuite, après débenzylation de ces glycodendrimères, ces molécules pourraient servir de ligands en catalyse ou en chimie de coordination.

V. Généralités et appareillages

Produits et réactifs commerciaux

- Avant utilisation, les solvants ont été séchés et distillés sous argon : CH₂Cl₂ sur CaCl₂, THF sur sodium/benzophénone, MeOH sur sodium, acrylate de méthyle sur MgSO₄, TMEDA sur KOH, alcool allylique et isopropanol sur MgSO₄, DMSO sur tamis moléculaire.
- Les autres réactifs utilisés sont des produits commerciaux employés sans purification préalable.

Méthodes chromatographiques

- Les réactions ont été suivies par chromatographies sur couches minces (Merck Art 5554 DC Alufolien Kieselgel 60, F254) révélées par « trempage » dans une solution alcoolique d'acide phosphomolybdique suivi du brûlage de la plaque.
- Les chromatographies sur gel de silice ont été effectuées sur silice Merck (Art 9835), Silice 60 (0,040-0,063 mm) pour les chromatographies « flash », ou sur silice Merck (0,063-0,200 mm; 70-230 mesh) pour les chromatographies sous pression atmosphérique.
- L'appareil de chromatographie en phase gazeuse est un chromatographe HP 5890 muni d'un détecteur à ionisation de flamme et d'un intégrateur HP 3394A. Les conditions utilisées sont les suivantes :
 - colonne Chiraldex B-DM (longueur : 30 m, diamètre : 0,025 mm)
 - gaz vecteur : azote (0,4 bar)
 - température injecteur : 250 °C

Pour l'analyse des excès énantiomériques du 1-phényléthanol, la température du four de la CPG est maintenue à 90 °C pendant 40 minutes.

Analyses

Les spectres RMN ¹H, ¹³C et ³¹P ont été enregistrés sur un appareil BRUCKER de type AC 250 (¹H 250 MHz, ¹³C 62,9 MHz, ³¹P 101,2 MHz) ou de type DRX 500 (¹H 500 MHz, ¹³C 125,8 MHz, ³¹P 202,4 MHz). Les analyses RMN ¹³C et ³¹P ont été réalisées avec découplage au proton. Les solvants utilisés sont CDCl₃, MeOD, D₂O ou DMSO deutéré. Les déplacements chimiques sont notés en ppm par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne pour les spectres dans CDCl₃; les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz. La multiplicité des signaux est explicitée en utilisant les

abréviations suivantes : s singulet, d doublet, t triplet, m multiplet, dd doublet de doublets, C_q carbone quaternaire.

- Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin Elmer 241 ou 341, les points de fusion sur un Büchi RP47V350 ou un Stuart SMP3.
- Les spectres infra-rouge, dont les données ont été traitées par le logiciel EZ Omnic E.S.P
 5.2a ont été effectués sur un appareil Nicolet Avata 320 FT-IR ; les nombres d'onde sont exprimés en cm⁻¹ et les intensités ont été qualifiées de forte (F), moyenne (m) ou faible (f).
- Les spectres de masse haute et basse résolutions ont été enregistrés sur un appareil Q-TOF micro (Micromass) :
 - source : électrospray
 - injection par infusion : 5µL/min
 - solvant utilisé : MeOH + 0,2 % (en volume) d'acide formique
 - température de la source : 80 °C
 - gaz de séchage : azote à 100 °C
 - Le traitement des spectres est effectué à l'aide du logiciel Masslynx.
- Les analyses élémentaires ont été effectuées sur un appareil THERMO electron corporation, FLASHEA 1112 series.

Micro-ondes

- Le Micro-onde de synthèse est de type Discover BrenchMate (CEM), réacteur manuel monomode.
- Le micro-onde ménager est de marque Proline premier GSS20.

Centrifugeuse

 La centrifugeuse, de type BECKMAN CH-J2MC est utilisée avec une vitesse de rotation de 10000 rpm, à 10 °C.

VI. Partie expérimentale

Synthèse du 2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranose (I. 1)

« Méthode A »

- 1^{ère} étape : D-xylopyranoside de méthyle

Le D-xylose (5,063 g, 33,3 mmol) est dissous au reflux du méthanol (130 mL) sous atmosphère d'argon puis le chlorure d'acétyle (2,4 mL, 33,3 mmol, 1 équiv.) est ajouté goutte à goutte à l'aide d'une seringue. Le mélange est laissé 12 h au reflux du méthanol, refroidi et neutralisé par une solution aqueuse de NaOH (2 M). Après concentration sous pression réduite le résidu beige est utilisé sans aucun traitement dans l'étape suivante.

- 2^{ème} étape : 2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranoside de méthyle

Le D-xylopyranoside de méthyle est dissous dans le DMF (200 mL). Le NaH (60 % dans l'huile) (6,79 g, 202,3 mmol, 6 équiv.) est additionné par petites portions à la solution et le DMF (25 mL) est ajouté pour homogénéiser le mélange. Après 1 h sous agitation à température ambiante et sous atmosphère d'argon, le bromure de benzyle (18,15 mL, 151,75 mmol, 4,5 équiv.) est additionné lentement à l'aide d'une seringue. La réaction est exothermique et nécessite l'emploi d'un bain de glace. La réaction est laissée sous agitation pendant 12 h. Après ajout de méthanol (70 mL) pour fluidifier le mélange, les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile obtenue est reprise par H₂O (100 mL) et CH₂Cl₂ (200 mL) puis la phase organique est lavée par une solution saturée en NaCl (100 mL) et séchée sur MgSO₄. Après filtration et concentration sous pression réduite, l'huile jaune obtenue est directement utilisée dans l'étape suivante.

- 3^{ème} étape : 2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranose

Le 2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranoside de méthyle est repris par un mélange 1/1 CH₃COOH/HCl (2 M) (100 mL) et laissé sous agitation, à reflux pendant 24 h. Après avoir refroidi la solution, CH₂Cl₂ (200 mL) est ajouté et la phase organique est lavée par une solution saturée en NaHCO₃ (150 mL) puis par H₂O jusqu'à pH neutre. Après séchage sur MgSO₄, filtration et concentration sous pression réduite, le solide marron obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice sous pression atmosphérique (EP/AcOEt 9 : 1). Le 2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranose est isolé sous la forme d'un solide beige (6,86 g).

« Méthode B »

-1^{ère} étape : allyl-D-xylopyranoside

Le D-xylose (2 g, 13,32 mmol) et le sulfate de calcium (1 g, 7,35 mmol, 0,6 équiv.) sont mis en suspension dans l'alcool allylique (28 mL, 413 mmol, 31 équiv.) puis l'acide sulfurique concentré H_2SO_4 (0,24 mL, 4,40 mmol, 0,3 équiv.) est additionné lentement à l'aide d'une seringue. Le mélange est porté à 80 °C, sous agitation, pendant 24 h. Le brut réactionnel est refroidi puis filtré sur papier filtre. Le résidu solide est extrait au méthanol puis la solution méthanolique est neutralisée par la résine Amberlite A26 (HO). Après filtration et concentration sous pression réduite, l'huile jaune obtenue est utilisée sans traitement dans l'étape suivante.

- 2^{ème} étape : allyl-2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranoside

A une suspension d'hydrure de sodium (60 % dans l'huile) (2,97 g, 79,92 mmol, 6 équiv.) dans le DMSO (200 mL) sous atmosphère d'argon est ajouté l'allyl-D-xylopyranoside dans le DMSO (20 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 h puis le bromure de benzyle (9,5 mL, 79,92 mmol, 6 équiv.) est additionné lentement à l'aide d'une seringue ; le DMSO (35 mL) est ajouté pour homogénéiser l'ensemble qui est laissé sous agitation à température ambiante et sous atmosphère d'argon pendant 24 h. Le méthanol (10 mL) puis l'eau (200 mL) sont ensuite additionnés. La phase aqueuse est extraite à l'éther (5×100 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. L'huile jaune clair résultante est utilisée sans aucun traitement dans l'étape suivante.

- 3^{ème} étape : prop-2-ényl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranoside

L'allyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranoside obtenu ci-dessus est dilué dans le DMSO (100 mL). Le tert-butoxyde de potassium (7,5 g, 66,60 mmol, 5 équiv.) est additionné à la solution et le mélange est porté à 95 °C pendant 1 h puis refroidi. H₂O (100 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite à l'éther (5×100 mL). La phase organique est lavée par une solution saturée en NaCl (100 mL), séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le liquide marron foncé obtenu est utilisé sans aucun traitement pour la dernière étape.

- 4^{ème} étape : 2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranose

Le prop-2-ényl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranoside obtenu dans la 3^{ème} étape est dilué dans l'acétone 99 % (100 ml). L'acide sulfurique (0,5 M) (7,45 mL, 3,73 mmol, 0,28 équiv.) est additionné goutte à goutte et le mélange est porté à reflux pendant 24 h. A la

solution refroidie est ajoutée une solution saturée en Na₂CO₃ (100 mL). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (4×100 mL). La phase organique est lavée par une solution saturée en NaCl (40 mL), séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice sous pression atmosphérique (EP/AcOEt 9 : 1). Le 2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranose est obtenu sous la forme d'un solide beige (1,96 g).



 $C_{26}H_{28}O_5$, 420 g.mol⁻¹ solide beige, Mélange α/β

- Rdt (méthode A) = 49 %
- Rdt (méthode B) = 35 %
- Rf (EP/AcOEt 55 : 45) = 0,52
- $F = 122-125 \ ^{\circ}C \ (litt. : 130-131 \ ^{\circ}C)^{I.3}$

- IR (pastille KBr), cm⁻¹: 3348 (F), 3088 (f), 3064 (f), 3030 (f), 2891 (F), 1454 (f), 1361 (f), 1074 (F), 734 (m), 695 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 443,1834 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 443,1841 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃; 250 MHz), δ (ppm) : 1,59 (s, 1H, OH_{\alpha}), 2,94 (s, 1H, OH_{\beta}), 3,20-3,45 (2H, H_{2\beta} et H_{5\alpha\beta}), 3,48 (dd, 1H, J_{2\alpha\sqrt{1\alpha}} = 3,5 Hz, J_{2\alpha\sqrt{3\alpha}} = 8,9 Hz, H_{2\alpha}), 3,51-3,71 (4H, H_{3\beta}, H_{4\alpha}, H_{4\alpha} et H_{5\alpha\sqrt{3\alpha}}, 3,73-3,98 (3H, H_{3\alpha}, H_{5\eta\eta\eta}} et H_{5\eta\beta}), 4,56-4,93 (13H, 3CH_{2\alpha} (OBn), 3CH_{2\beta} (OBn) et H_{1\beta}), 5,11 (d, 1H, J_{1\alpha\sqrt{2\alpha}} = 3,5 Hz, H_{1\alpha}), 3,71-3,45 (30H, CH_{\alpha} (OBn) et CH_{\beta} (OBn)).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 60,3 (C_{5 α}), 63,8 (C_{5 β}), 73,3, 73,4, 75,6 (CH_{2 α} (OBn)), 73,3, 74,9, 75,6 (CH_{2 β} (OBn)), 77,6 (C_{4 α}), 77,7 (C_{4 β}), 79,5 (C_{3 α}), 80,6 (C_{2 α}), 82,5 (C_{3 β}), 83,4 (C_{2 β}), 91,4 (C_{1 α}), 97,8 (C_{1 β}), 127,7-128,9 (CH_{α} (OBn) et CH_{β} (OBn)), 137,7-138,7 (6C_q (OBn)).

Synthèse du 2,3,4-tri-O-benzyl-L-arabinopyranose (I. 2)

Le 2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-arabinopyranose est obtenu selon la méthode B avec le Larabinose (5,04 g, 33,57 mmol), l'alcool allylique (78 mL, 1,14 mol, 34 équiv.) et H_2SO_4 concentré (0,54 mL, 10,07 mmol, 0,3 équiv.) pour la première étape, puis NaH (60 % dans l'huile) (6,77 g, 201,5 mmol, 6 équiv.) et BnBr (24 mL, 201,5 mmol, 6 équiv.) pour la seconde étape et enfin le tert-butoxyde de potassium (17 g, 168 mmol, 5 équiv.) et H_2SO_4 (0,5 M) (13,43 mL, 6,7 mmol, 0,28 équiv.) pour les deux dernières étapes. Le 2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-arabinopyranose est obtenu sous la forme d'une pâte marron (2,82 g).



 $C_{26}H_{28}O_5$, 420 g.mol⁻¹ Pâte marron, Mélange α/β

- Rdt = 20 %

- Rf (EP/AcOEt 55:45) = 0,34

- IR (pastille KBr), cm⁻¹: 3364 (F), 3088 (f), 3063 (f), 3031 (f), 2881 (m), 1453 (f), 1361 (f), 1073 (F), 739 (m), 697 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 443,1834 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 443,1833 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,55-3,97 (7H, H_{5a\beta}, H_{5eβ}, H_{5eα}, H_{3α}, H_{3β}, H_{2α} et H_{2β}), 4,05 (dd, 1H, J_{5aα/4α} = 8,0 Hz, J_{5aα/5eα} = 11,3 Hz, H_{5aα}), 4,49-4,80 (14H, 3CH_{2α} (OBn), 3CH_{2β} (OBn), H_{4α} et H_{4β}), 4,84 (d, 1H, J_{1α/2α} = 3,1 Hz, H_{1α}), 5,18 (1H, H_{1β}), 7,20-7,42 (30H, CH_α (OBn) et CH_β (OBn)).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 60,3 (C_{5 α}), 60,6 (C_{5 β}), 71,3, 71,4, 72,5 (CH_{2 β} (OBn)), 71,9, 73,1, 73,3 (CH_{2 α} (OBn)), 73,2 (C_{4 α}), 73,4 (C_{4 β}), 75,7 (C_{3 β}), 76,5 (C_{2 β}), 76,8 (C_{3 α}), 77,0 (C_{2 α}), 92,0 (C_{1 β}), 94,5 (C_{1 α}), 127,5-128,4 (CH_{α} (OBn) et CH_{β} (OBn)), 137,5-138,7 (6C_q (OBn)).

Synthèse du 2,3,5-tri-O-benzyl-L-arabinofuranose (I. 3)

Le 2,3,5-tri-*O*-benzyl-L-arabinofuranose est obtenu selon la méthode B avec le Larabinose (1,01 g, 6,73 mmol), l'alcool allylique (14 mL, 200 mmol, 30 équiv.) et H₂SO₄ concentré (100 μ L, 1,8 mmol, 0,3 équiv.) pour la première étape, puis NaH (60 % dans l'huile) (1,34 g, 40,10 mmol, 6 équiv.), BnBr (4,73 mL, 40,1 mmol, 6 équiv.) pour la seconde étape et le tert-butoxyde de potassium (3,74 g, 33,3 mmol, 5 équiv.) et H₂SO₄ (0,5 M) (3,58 mL, 1,79 mmol, 0,28 équiv.) pour les deux dernières étapes. Il est à noter que lors de la 1^{ère} étape, la température est de 40 °C pour favoriser la forme furanique par rapport à la forme pyranique. Le 2,3,5-tri-*O*-benzyl-L-arabinofuranose est obtenu sous la forme d'une pâte marron (392 mg).



 $C_{26}H_{28}O_5$, 420 g.mol⁻¹ Pâte marron, Mélange α/β

- Rdt = 14 %

- Rf (EP/AcOEt 7:3) = 0,47

- IR (pastille KBr), cm⁻¹: 3400 (F), 3087 (f), 3062 (f), 3030 (f), 2872 (m), 1453 (f), 1375 (f), 1056 (F), 742 (m), 698 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 443,1834 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 443,1836 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,46-3,64 (4H, H_{5a} et H_{5β}), 3,93 (dd, 1H, J_{2α/1α} = 1,2 Hz, J_{2α/3α} = 3,1 Hz, H_{2α}), 3,96-4,04 (2H, H_{4α} et H_{4β}), 4,06-4,13 (1H, H_{3β}), 4,14-4,18 (1H, H_{2β}), 4,41-4,66 (13H, 3CH_{2α} (OBn), 3CH_{2β} (OBn) et H_{3α}), 5,28 (d, 1H, J_{1β/2β} = 4,4 Hz, H_{1β}), 5,41 (1H, H_{1α}), 7,20-7,42 (30H, CH_α (OBn) et CH_β (OBn)).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 69,9 (C_{5 α}), 70,7 (C_{5 β}), 71,5, 71,7, 73,0 (CH_{2 α} (OBn)), 71,8, 72,0, 73,4 (CH_{2 β} (OBn)), 80,1 (C_{3 β}), 81,1 (C_{3 α}), 81,9 (C_{2 β}), 82,8 (C_{2 α}), 83,7 (C_{4 β}), 87,2 (C_{4 α}), 95,8 (C_{1 β}), 100,8 (C_{1 α}), 127,4-128,3 (CH_{α} (OBn) et CH_{β} (OBn)), 137,2-137,8 (6C_q (OBn)).

- Microanalyse : calculée C : 74,28 % ; H : 6,67 % expérimentale C : 73,88 % ; H : 6,64 %

Synthèse de la 2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranolactone (I. 4)

« Méthode C» : Oxydation au chrome

Le 2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranose (830 mg, 1,97 mmol) dissous dans CH_2Cl_2 (2 mL) est additionné à une solution de PCC (1,5 g, 6,91 mmol, 3,5 équiv.) dans CH_2Cl_2 (20 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 48 h, filtré sur colonne de Célite puis rincé au dichlorométhane. La solution est lavée par H_2O (4×40 mL) puis par une solution saturée en NaHCO₃ (4×40 mL) et séchée sur MgSO₄. Après filtration et

concentration sous pression réduite, la 2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranolactone est obtenue sous la forme d'un solide blanc (661 mg).

« Méthode D » : Catalyse au palladium

Dans un tube de Schlenk contenant $Pd(OAc)_2$ (2,2 mg, 0,01 mmol, 0,02 équiv.) et PPh₃ (5,4 mg, 0,02 mmol, 0,04 équiv.) dans le THF (5 mL) sont ajoutés successivement, sous atmosphère d'argon et à température ambiante, le 2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranose (210 mg, 0,5 mmol), K₂CO₃ (138 mg, 1 mmol, 2 équiv.) et PhBr (0,105 mL, 1 mmol, 2 équiv.). Le mélange est porté au reflux du THF pendant 16 h. Le brut réactionnel, concentré sous pression réduite fournit un solide beige (107 mg) qui est purifié par recristallisation dans l'éther de pétrole.



 $C_{26}H_{26}O_5$, 418 g.mol⁻¹ Solide Blanc

- Rdt (méthode C) = 80 %

- Rdt (méthode D) = 51%

- Rf (EP/AcOEt 55 : 45) = 0,72

- Pf = 111-112 °C

- IR (pastille KBr), cm⁻¹: 3087 (f), 3065 (f), 3028 (f), 2868 (m), 1751 (F), 1452 (f), 1367 (f), 1074 (F), 737 (m), 696 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 441,1678 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 441,1678 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,75-3,85 (1H, H₄), 3,92 (dd, 1H, J_{3/4} = 1,6 Hz, J_{3/2} = 6,7 Hz, H₃), 4,20 (d, 1H, J_{2/3} = 6,7 Hz, H₂), 4,30 (dd, 1H, J_{5a/4} = 1,7 Hz, J_{5a/5e} = 12,3 Hz, H_{5a}), 4,36-4,46 (1H, H_{5e}), 4,52-5,10 (6H, 3CH₂ (OBn)), 7,3-7,6 (15H, CH (OBn)).

- RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 66,1 (C₅), 77,0, 73,2, 73,7 (CH₂ (OBn)), 75,6 (C₄), 78,5 (C₂), 81,8 (C₃), 128,2-129,0 (CH (OBn)), 137,4, 137,5, 137,8 (C_q (OBn)), 170,2 (C₁).

- Microanalyse : calculée C : 74,64 % ; H : 6,20 % expérimentale C : 74,56 % ; H : 6,42 %

Synthèse de la 2,3,4-tri-O-benzyl-L-arabinopyranolactone (I. 5)

La 2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-arabinopyranolactone est obtenue selon la méthode C avec le 2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-arabinopyranose (829 mg, 1,974 mmol) et le PCC (1,503 g, 6,96 mmol, 3,5 équiv.) dans CH₂Cl₂ (20 mL).



 $C_{26}H_{26}O_5$, 418 g.mol⁻¹ Solide beige

- Rdt = 71 %

- Rf (EP/AcOEt 1 : 1) = 0,68

- $Pf = 63-64 \ ^{\circ}C$

- IR (pastille KBr), cm⁻¹: 3063 (f), 3028 (f), 2866 (m), 1742 (F), 1454 (f), 1358 (f), 1098 (F), 731 (m), 699 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 441,1678 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 441,1680 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,85 (dd, 1H, J_{3/4} = 2,4 Hz, J_{3/2} = 8,4 Hz, H₃), 3,92-4,01 (1H, H₄), 4,07 (dd, 1H, J_{5a/4} = 2,1 Hz, J_{5a/5e} = 12,1 Hz, H_{5e}), 4,38 (dd, 1H, J_{5a/4} = 3,9 Hz, J_{5a/5e} = 12,1 Hz, H_{5a}), 4,40 (d, 1H, J_{2/3} = 8,4 Hz, H₂), 4,60-5,15 (6H, 3CH₂ (OBn)), 7,10-7,40 (15H, CH (OBn)).

- RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 68,0 (C₅), 72,1 (C₄), 72,4, 73,1, 75,5 (CH₂ (OBn)), 78,3 (C₂), 78,4 (C₃), 128,2-129,1 (CH (OBn)), 138,0, 138,1, 138,4 (C_q (OBn)), 170,6 (C₁).

- Microanalyse : calculée C : 74,64 % ; H : 6,22 % expérimentale C : 74,35 % ; H : 6,35 %

Synthèse de la 2,3,5-tri-O-benzyl-L-arabinofuranolactone (I. 6)

La 2,3,5-tri-*O*-benzyl-L-arabinofuranolactone est obtenue en suivant la méthode C avec le 2,3,5-tri-*O*-benzyl-L-arabinofuranose (371 mg, 0,883 mmol) et le PCC (666 mg, 3,09 mmol, 3,5 équiv.) dans CH_2Cl_2 (20 mL).



 $C_{26}H_{26}O_5$, 418 g.mol⁻¹ Solide marron

- Rdt = 74 %

- Rf (EP/AcOEt 1 :1) = 0,78

- IR (pastille KBr), cm⁻¹: 3087 (f), 3065 (f), 3031 (f), 2870 (m), 1781 (F), 1453 (f), 1358 (f), 1071 (F), 734 (m), 696 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 441,1678 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 441,1673 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃; 250 MHz), δ (ppm) : 3,58 (dd, 1H, J_{5a/4} = 2,9 Hz, J_{5a/5b} = 11,6 Hz, H_{5a}), 3,71 (d, 1H, J_{5a/5b} = 11,6 Hz, H_{5b}), 4,28-5,13 (9H, 3CH₂ (OBn), H₂, H₃ et H₄), 7,20-7,50 (15H, CH (OBn)).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm): 67,7 (C₅), 72,3, 72,4, 73,2 (CH₂ (OBn)), 78,6, 78,9, 79,0 (C₂ ou C₃ ou C₄), 127,6-128,4 (CH (OBn)), 136,7, 137,0, 137,4 (C_q (OBn)), 170,6 (C₁).

- Microanalyse : calculée C : 74,64 % ; H : 6,22 % expérimentale C : 74,27 % ; H : 6,29 %

Synthèse de la xylonopyranolactone (I. 7)

La 2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranolactone (160 mg, 0,38 mmol) est diluée dans un mélange pentane/acétate d'éthyle (1/1) (20 mL). Le Pd(OH)₂/C (20 %) (16 mg, 0,023 mmol, 0,06 équiv.) est ajouté au mélange puis la solution est placée sous atmosphère d'hydrogène pendant 48 h. Le brut réactionnel est ensuite filtré sur Célite puis concentré sous pression réduite. La xylopyranolactone est obtenue sous la forme d'une huile jaune clair (52 mg).



 $C_5H_8O_5$, 148 g.mol⁻¹ huile jaune clair

- Rdt = 91 %

- IR (film), cm⁻¹ = 3354 (F), 2935 (F), 1778 (F), 1221 (F), 1118 (F), 877 (f).
- SMHR : Masse calculée $[M+Na^+] = 171,0269 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 171,0265 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (MeOD ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,71 (dd, 1H, $J_{5a/4} = 2,3$ Hz, $J_{5a/5e} = 12,6$ Hz, H_{5a}),

3,80 (dd, 1H, $J_{5e/4} = 3,4$ Hz, $J_{5a/5e} = 12,6$ Hz, H_{5e}), 4,22-4,44 (3H, H_2 , H_3 et H_4).

- RMN ¹³C (MeOD ; 62,5 MHz), δ (ppm) : 60,4 (C₅), 74,1 (C₂), 75,2 (C₃), 81,6 (C₄), 177,6 (C₁).

Synthèse de l'arabinopyranolactone (I. 8)

L'arabinopyranolactone est synthétisée selon le mode opératoire décrit ci-dessus avec la 2,3,4-tri-O-benzyl-L-arabinopyranolactone (596 mg, 1,43 mmol) et Pd(OH)₂/C (20%) (60 mg, 0,086 mmol, 0,06 équiv.) dans un mélange AcOEt/pentane (1/1) (30 mL). L'arabinopyranolactone est obtenue sous la forme d'une huile jaune clair (208 mg).



- Rdt = 99 %

- IR (film), cm⁻¹ = 3355 (F), 2925 (F), 1779 (F), 1220 (F), 1118 (F), 872 (f).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 171,0269 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 171,0273 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (DMSO ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,86 (dd, 1H, $J_{5e/4} = 3,7$ Hz, $J_{5e/5a} = 13,5$ Hz, H_{5e}), 4,08 (dd, 1H, $J_{5a/4} = 1,5$ Hz, $J_{5a/5e} = 13,5$ Hz, H_{5a}), 4,26-4,39 (2H, H₃ et H₄), 4,54 (d, 1H, $J_{2/3} = 8,0$ Hz, H₂).

- RMN ¹³C (DMSO ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 61,3 (C₅), 74,6 (C₄), 76,1 (C₂), 83,2 (C₃), 176,9 (C₁).

Synthèse de l'arabinofuranolactone (I. 9)

L'arabinofuranolactone est synthétisée selon le mode opératoire décrit ci-dessus avec la 2,3,5-tri-O-benzyl-L-arabinofuranolactone (100 mg, 0,24 mmol) et Pd(OH)₂/C (20%) (27 mg, 0,038 mmol, 0,06 équiv.) dans un mélange AcOEt/pentane (1/1) (20 mL). L'arabinofuranolactone est obtenue sous la forme d'une huile jaune clair (35 mg).



C₅H₈O₅, 148 g/mol huile jaune clair

- Rdt = 100 %

- IR (film), cm⁻¹ = 3354 (F), 2947 (F), 1781 (F), 1117 (m), 1030 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 171,0269 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 171,0270 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (DMSO ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,58 (dd, 1H, $J_{5a/4} = 3,5$ Hz, $J_{5a/5b} = 13,0$ Hz, H_{5a}),

3,80 (d, 1H, $J_{5a/5b} = 13,0$ Hz, H_{5b}), 3,95-4,09 (2H, H_3 et H_4), 4,24 (d, 1H, $J_{2/3} = 7,7$ Hz, H_2).

- RMN ¹³C (DMSO ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 59,5 (C₅), 73,3 (C₄), 74,1 (C₂), 80,9 (C₃), 176,6 (C₁).

Synthèse des PAMAMs de générations intermédiaires

La génération entière G0, ou l'éthylène diamine (EDA) pour la première étape, est diluée dans le méthanol à 0°C sous atmosphère d'argon. L'acrylate de méthyle, en faible excès, est additionné goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome et la solution est agitée à température ambiante puis à 45 °C pendant les temps précisés dans le tableau ci-dessous. L'excès d'acrylate de méthyle et le méthanol sont éliminés sous pression réduite pour libérer les générations intermédiaires G-0,5 et G+0,5.

Génération	P	olyamic	loamine		MeOH	Acryla	te de mét	thyle	t (T. A.)+ t	Rdt
Selleration	G	g	mmol	éq.	(mL)	mL	mmol	éq.	(45 °C) (h)	(%)
-0,5 (I. 10)	EDA	3,01	50	1	150	19,8	0,22	4,4	96 + 0	100
0,5 (I. 11)	G0	4,50	8,72	1	100	9,7	78,5	9	96 + 24	100

<u>Génération G -0,5</u> : (I. 10)



 $C_{18}H_{32}O_8N_2$, 404 g.mol⁻¹ huile jaune

- Rdt = 100 %

- Rf (CH₂Cl₂/MeOH 4 : 1) = 0.88

- IR (film), cm⁻¹: 2953 (F), 1737 (F), 1438 (m), 1359 (F), 1199 (F), 1040 (f).

- SMHR : - Masse calculée $[M+H^+] = 405,2237 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+H^+] = 405,2247 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 2,27-2,50 (12H, H₁ et H₃), 2,62-2,78 (8H, H₂), 3,50-3,61 (12H, H₅).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm): 32,0 (4C₃), 49,2 (4C₂), 50,7 (4C₅), 51,7 (2C₁), 172,1 (4C₄).

<u>Génération</u> **G0,5** : (I. 11)



- Rdt = 100 %

- Rf (CH₂Cl₂/MeOH 4 : 1) = 0,79

- IR (film), cm⁻¹: 2953 (F), 1733 (F), 1437 (m), 1359 (F), 1199 (F), 1045 (f).

- SMHR : - Masse calculée $[M+H^+] = 1205,6881 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+H^+] = 1205,6869 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃; 250 MHz), δ (ppm): 1,92 (s, 4H, NH), 2,33-2,5 (28H, H₁, H₃ et H₈),

2,52-2,58 (8H, H₆), 2,73-2,82 (24H, H₂ et H₇), 3,22-3,33 (8H, H₅), 3,68 (s, 24H, H₁₀).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 32,4 (8C₈), 33,5 (4C₃), 36,9 (4C₅), 49,0 (8C₇), 49,9 (4C₂), 51,0 (2C₁), 51,4 (8C₁₀), 52,7 (4C₆), 172,2 (4C₄), 172,8 (8C₉).

Synthèse des PAMAMs de générations entières

Les composés G-0,5 et G+0,5 sont dilués dans le méthanol, puis additionnés goutte à goutte à 0°C à une solution contenant l'éthylène diamine (EDA) dans le méthanol sous argon. Le mélange résultant est agité à température ambiante pendant des temps variables (voir tableau ci-dessous). Le méthanol et l'excès d'éthylène diamine (EDA) sont ensuite éliminés sous pression réduite pour libérer les PAMAMs de générations entières G0 et G1.

	Co	mposé	multieste	r	MeOH		EDA	t (T.A.)	Rdt	
Génération	G	g	mmol	éq.	mL	mL	mmol	éq.	h	(%)
0 (I. 12)	-0,5	10,00	24,75	1	125	200	297	120	168	100
1 (I. 13)	0,5	2,92	2,43	1	60	63	933	384	144	100

<u>Génération G0</u> : (I. 12)



 $C_{22}H_{48}O_4N_6$, 516 g.mol⁻¹ pâte jaune clair

- Rdt = 100 %

- IR (film), cm⁻¹: 3287 (F), 2933 (F), 1647 (F), 1114 (F), 1034 (f).

- SMHR : - Masse calculée $[M+H^+] = 517,3938 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+H^+] = 517,3937 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (MeOD ; 250 MHz), δ (ppm) : 2,22-2,31 (8H, H₃), 2,42-2,47 (4H, H₁), 2,58-2,72 (16H, H₂ et H₆), 3,11-3,19 (8H, H₅).

- RMN ¹³C (MeOD ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 35,2 (4C₃), 42,6 (4C₆), 43,7 (4C₅), 51,8 (4C₂), 53 (2C₁), 175,5 (4C₄).

Génération G1 : (I. 13)



pâte orange

- Rdt = 100 %

- IR (film), cm⁻¹: 3219 (F), 2936 (F), 1649 (F), 1199 (F), 1033 (f).

- SMHR : - Masse calculée $[M+H^+] = 1430,0283 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+H^+] = 1430,0276 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (MeOD ; 250 MHz), δ (ppm) : 2,31-2,48 (24H, H₃ et H₈), 2,55-2,66 (12H, H₁ et H₆), 2,70-2,89 (40H, H₂, H₇ et H₁₁), 3,22-3,34 (24H, H₅ et H₁₀).

- RMN ¹³C (MeOD ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 34,5 (4C₃), 35,25 (8C₈), 39,1 (4C₅), 42,5 (8C₁₁), 43,5 (8C₁₀), 50,3-51,6 (4C₂ et 8C₇), 52,8 (2C₁), 53,9 (4C₆), 175,2 (4C₄), 175 ,6 (8C₉).

Synthèse des PPIs de générations intermédiaires

Les générations entières G0, G1 et le 1,4-diaminobutane (A) pour la première étape, sont diluées dans H_2O à température ambiante et sous atmosphère d'argon. L'acrylonitrile, en faible excès, est additionné goutte à goutte et la solution est portée à 80 °C pendant 2 h. L'excès d'acrylonitrile et l'eau sont éliminés sous pression réduite pour libérer les générations intermédiaires G-0,5, G0,5 et G1,5.

Génération			PPI		H ₂ O	Acrylonitrile			Rdt (%)
Conclusion	G	g	mmol	équiv.	mL	mL	mmol	éq.	1000 (70)
-0,5 (I. 14)	А		16,7	1	12	5,5	83,5	5	88
0,5 (I. 15)	G0	0,268	0,848	1	5	0,562	8,48	10	86
1,5 (I. 16)	G1	0,170	0,220	1	5	0,290	4,39	20	91

<u>Génération G-0,5</u> : (I. 14)



 $C_{16}H_{24}N_{6}$, 300 g.mol⁻¹ solide beige

- Pf = 58-59 °C

- IR (pastille KBr), $cm^{-1} = 2944$ (F), 2245 (F), 1465 (m), 1045 (f).

- SMHR : - Masse calculée $[M+H^+] = 301,2141 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+H^+] = 301,2147 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (MeOD ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,45-1,55 (4H, H₁), 2,45 (t, 8H, J = 6,6 Hz, H₄),

2,55-2,60 (4H, H₂), 2,85 (t, 8H, J = 6,6 Hz, H₃).

- RMN ¹³C (MeOD; 62,9 MHz), δ (ppm): 16,9 (4C₄), 24,9 (2C₁), 49,4 (4C₃), 53,1 (2C₂), 118,9 (4C₅).

- Microanalyse : calculée C : 64,00 % ; H : 8,00 % ; N : 28,00 % expérimentale C : 64,00 % ; H : 7,61 % ; N : 27,97 %

<u>Génération G0,5</u>: (I. 15)



 $C_{40}H_{64}N_{14}$, 741 g.mol⁻¹ Pâte jaune

- IR (film), cm⁻¹ = 2945 (F), 2359 (m), 1450 (m), 1028 (f).

- SMHR : - Masse calculée $[M+H^+] = 741,5517 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+H^+] = 741,5513 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (MeOD ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,48-1,60 (4H, H₁), 1,62-1,78 (8H, H₄), 2,50-2,62 (36H, H₂, H₃, H₅ et H₇), 2,80-2,95 (16H, H₆).

- RMN ¹³C (MeOD; 62,9 MHz), δ (ppm): 17,6 (8C₇), 25,8 (4C₄), 25,9 (2C₁), 50,9 (8C₆), 52,9 (4C₅), 53,3 (4C₃), 55,4 (2C₂), 121,0 (8C₈).

<u>Génération G1,5</u>: (I. 16)



C₈₈H₁₄₄N₃₀, 1622 g.mol⁻¹ Pâte jaune

- IR (film), cm⁻¹ = 2948 (F), 2248 (m), 1467 (m), 1038 (f).

- RMN ¹H (MeOD ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,45-1,60 (4H, H₁), 1,60-1,82 (24H, H₄ et H₇), 2,40-2,75 (84 H, H₂, H₃, H₅, H₆, H₈ et H₁₀), 2,75-3,00 (32H, H₉).

- RMN ¹³C (MeOD ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 17,7 (16C₁₀), 24,8 (4C₄), 26,0 (8C₇), 26,6 (2C₁), 50,9 (16C₉), 53,0 (8C₈), 53,3 (8C₆), 53,6 (4C₅), 53,8 (4C₃), 55,4 (2C₂), 121,0 (16C₁₁).

Synthèse des PPIs de générations entières

Les composés G-0,5, G0,5 sont dilués dans un mélange $H_2O/méthanol$ (1/1) et versés dans un autoclave auquel on additionne une spatulée de cobalt de Raney. La solution est portée à 70 °C pendant 24 h sous une pression d'hydrogène de 22 bars. Le catalyseur est ensuite filtré et le filtrat est évaporé sous pression réduite.

Génération		PPI int	ermédiai	re	H ₂ O	MeOH	\mathbf{P} dt (04)
	G	mg	N mmol	équiv.	(mL)	(mL)	Kut (%)
0 (I. 17)	-0,5	750	2,50	1	15	15	85
1 (I. I8)	0,5	511	0,691	1	10	10	84

<u>Génération</u> **G0** : (I. 17)



 $C_{16}H_{40}N_6$, 316 g.mol⁻¹ Pâte jaune clair

- IR (film), cm⁻¹ = 3375 (m), 2942 (F), 1586 (f), 1265(f).

- SMHR : - Masse calculée $[M+H^+] = 317,3393 \text{ g/mol}$

- Masse expérimentale $[M+H^+] = 317,3395 \text{ g/mol}$

- RMN ¹H (D₂O ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,00-1,20 (4H, H₁), 1,30-1,52 (8H, H₄), 1,98-2,42 (20H, H₂, H₃ et H₅).

- RMN ¹³C (D₂O; 62,9 MHz), δ (ppm): 23,9 (2C₁), 28,7 (4C₄), 39,5 (4C₅), 51,1 (4C₃), 53,1 (2C₂).

<u>*Génération* G1</u>: (I. 18)



 $C_{40}H_{96}N_{24}$, 773 g.mol⁻¹ Pâte jaune clair

- IR (film), cm⁻¹ = 3387 (F), 2947 (F), 1641 (m), 1469 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+H^+] = 773,8021 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+H^+] = 773,8010 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (D₂O ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,32-1,49 (4H, H₁), 1,50-1,80 (24H, H₄ et H₇), 2,24-2,76 (52H, H₂, H₃, H₅, H₆ et H₈).

- RMN ¹³C (D₂O ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 21,4 (4C₄), 23,1 (2C₁), 26,9 (8C₇), 38,4 (8C₈), 50,17 (8C₆), 50,70 (4C₃ et 4C₅), 52,67 (2C₂).

Couplages PAMAMs/pentonolactones

- Conditions classiques : procédure générale

Dans un tube de Schlenk, les PAMAMs de différentes générations (G0, G1, G2, G3 et G4) (1 équiv.) sont dissous, sous atmosphère d'argon dans un solvant (S) (3 mL). La pentonolactone, en solution dans un solvant (S') (2 mL), est additionnée goutte à goutte et le mélange est porté à une température (T) pendant un temps (t). Après évaporation du solvant sous pression réduite, le produit résultant est directement analysé en spectroscopie de masse.

- Couplages par activation aux micro-ondes : procédure générale

La lactone (n + 10 % équivalent), avec n le nombre de fonctions amines terminales de chaque dendrimère (soit 4 ou 8), et le dendrimère sont introduits dans un ballon de 10 mL. Le mélange est chauffé pendant un temps t à une puissance P.

Couplages PPIs/pentonolactones

- Conditions classiques : procédure générale

Dans un tube de Schlenk, les PPIs de différentes générations (G0 et G1) (1 équiv.) sont dissous sous atmosphère d'argon dans le méthanol (3 mL). La pentonolactone, en solution dans ce même solvant (2 mL), est additionnée goutte à goutte et le mélange est porté à une température de 40 °C pendant 24 h. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le produit résultant est directement analysé par spectroscopie de masse.

VI. Références

- ^{I.1} P. Finch, G. M. Iskander, A. H. Siriwardena *Carbohydr. Res.* **1991**, *210*, 319.
- ^{I.2} P. A. M. van der Klein, A. E. J. de Nooy, G. A. van der Marel, J. H. van Boom *Synthesis* **1991**, 347.
- ^{I.3} S. Tejima, R. K. Ness, R. L. Kaufman, H. G. Fletcher, Jr. *Carbohydr. Res.* **1968**, *7*, 485.
- ^{I.4} Y. Zhao, C. J. Chany II, P. F. G. Sims, M. L. Sinnott J. Biotech. **1997**, 57, 181.
- ^{I.5} A. Bessmertnykh, F. Hénin, J. Muzart *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 1377.
- ^{I.6} R. López, A. Fernández-Mayoralas J. Org. Chem. **1994**, 59, 737.
- ^{L 7} G. R. Cook, L. G. Beholz, J. R. Stille *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1669.
- ^{1.8} J. Muzart *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9423.
- ^{I.9} a) D. Tanner, P. Somfai *Tetrahedron* 1986, *42*, 5985.
 b) W. M. Pearlman *Tetrahedron Lett.* 1967, *8*, 1663.
- ^{I. 10} R. G. Denkewalter, J. F. Kolc, W. J. Lukasavage US Pat. **1983**, 4, 410, 688; Chem. Abstr. **1984**, 100, 103907.
- ^{1.11} a) D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith *Polymer J.* 1985, *17*, 117.
 b) D. A. Tomalia, A. M. Naylor, W. A. Goddard III *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1990, *29*, 138.
 - c) D. A. Tomalia, P. R. Dvornic Nature 1994, 617.
- ^{L 12} G. R. Newkome, C. N. Moorefield, G. R. Baker *Aldrichimica Acta* **1992**, *25*, 28.
- ^{I. 13} J. Peterson, A. Ebber, V. Allikmaa, M. Lopp *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.* **2001**, *50*, 156.
- ^{L 14} a) E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle *Synthesis* 1978, 155.
 c) F. Vögtle, E. Weber *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1979, *18*, 753.
- ^{I. 15} E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1308.
- ^{I. 16} a) A. Schmitzer, E. Perez, I. Rico-Lattes, A. Lattes, S. Rosca *Langmuir* **1999**, *15*, 4397.
 - b) A. Schmitzer, E. Perez, I. Rico-Lattes, A. Lattes Tetrahedron Lett. 1999, 40, 2947.
- ^{I. 17} a) A. R. Schmitzer, S. Franceschi, E. Perez, I. Rico-Lattes, A. Lattes, L. Thion, M. Erard, C. Vidal *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5956.

b) A. Schmitzer, E. Perez, I. Rico-Lattes, A. Lattes *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3719.

Chapitre II :

Glycodendrimères siliciés

Chapitre II – Glycodendrimères siliciés

Les dendrimères siliciés ont été les premiers dendrimères hétéroatomiques synthétisés. Il s'agissait des dendrimères siliciés de type polysiloxane, principalement composés de liaisons Si-O puis des dendrimères de type carbosilane contenant des liaisons Si-C et les dendrimères de type polysilane avec des liaisons Si-Si.

En vue de préparer des glycodendrimères siliciés, trois types de réaction ont été étudiés au cours de nos travaux : les réactions de silylation, d'hydrosilylation et de type « click » (schéma II-1). Pour ces dernières, les travaux ont été réalisés en collaboration avec l'équipe du Pr. Astruc, à Bordeaux.



Schéma II-1 : Synthèse de glycodendrimères siliciés
Dans un premier temps, quelques rappels bibliographiques sur les différentes familles de dendrimères siliciés et leurs fonctionnalisations en surface seront évoqués, ainsi que les activités biologiques des glycodendrimères correspondants. Les couplages réalisés à partir des dérivés du D-xylose et du L-arabinose seront ensuite présentés ainsi que les premiers tests réalisés dans le domaine biologique en collaboration avec l'équipe rémoise du Pr. Belarbi.

I. Rappels bibliographiques

I. A. Synthèse des dendrimères siliciés

I. A. 1. Synthèse des dendrimères siliciés de type carbosiloxane

Les premiers dendrimères siliciés ont été synthétisés en 1989 par Rebrov et coll., par voie divergente en deux étapes répétitives.^{II.1} En partant d'un cœur silicié trifonctionnel, la première étape consiste en une réaction de substitution nucléophile des atomes de chlore par le sel de sodium de l'hydroxyéthoxyméthylsilane suivie de la substitution des groupements éthoxy en présence de SOCl₂ (schéma II-2). Les dendrimères ont été obtenus, jusqu'à la 4^{ème} génération, avec des rendements de 70 à 98 %.



Schéma II-2 : Synthèse des premiers dendrimères siliciés de type carbosiloxane^{II.1}

En 1990, Masamune et coll. ont synthétisé des dendrimères de type oligosiloxane, par voie divergente : une première étape d'hydroxylation palladocatalysée et une seconde étape de substitution nucléophile en milieu basique permettent d'obtenir en surface des liaisons Si-H (schéma II-3).^{II.2}



Schéma II-3 : Synthèse de dendrimères siliciés de type oligosiloxane^{II.2}

La grande réactivité des liaisons Si-H et Si-Cl permet la fonctionnalisation des dendrimères en surface.

I. A. 2. Synthèse des dendrimères siliciés de type carbosilane

Les dendrimères siliciés de type carbosilane (Si-C) sont les plus utilisés en synthèse organique car les fonctions de surface (alcènes, alcynes, atomes de chlore...) possèdent une forte réactivité. Depuis 1992, cette classe de dendrimères est en plein essor. Les premiers ont été synthétisés par van der Made et coll., par voie divergente, en suivant un même enchaînement chimique de deux étapes, pour passer d'une génération à une autre : alcénylation et hydrosilylation (schéma II-4).^{II.3} Ces dendrimères ont été obtenus jusqu'à la génération 5 avec des rendements quantitatifs, celui de génération 5 possédant 972 fonctions alcènes terminales.



Schéma II-4 : Synthèse des premiers dendrimères siliciés de type carbosilane^{II.3}

A la suite de ces travaux, de nombreux autres dendrimères de type carbosilane ont été synthétisés. Cet enchaînement de deux étapes « alcénylation-hydrosilylation » présente un avantage considérable au niveau de la synthèse. Il permet de diversifier au maximum ces dendrimères aussi bien au niveau de la longueur des branches que du nombre de branches (schéma II-5).^{II.4}



Schéma II-5 : Exemples de dendrimères siliciés de type carbosilane^{II.4}

La nature du cœur permet également de diversifier les structures de ces dendrimères. Outre un atome de silicium,^{II.3-II.5} il existe des cœurs aromatiques^{II.6} et également des entités à ponts disiliciés (schéma II-6).^{II.7} Notons que les dendrimères **A** et **B** ci-dessous sont des dendrimères mixtes de type carbosilane mais également carbosiloxane.



Schéma II-6 : Exemples des différents cœurs des dendrimères siliciés de type carbosilane^{II.3-II.7}

Astruc et coll. ont également synthétisé des dendrimères appartenant à la famille des carbosilanes.^{II.8} Ces dendrimères possèdent un cœur aromatique et les atomes de silicium se trouvent à certains points de jonction des branches. La synthèse de la première génération est réalisée en 6 étapes et nécessite la formation, en parallèle, du dendron **C** (schéma II-7). Pour passer d'une génération à une autre, deux réactions sont utilisées : une hydrosilylation suivie d'une substitution nucléophile. De cette façon, neuf générations de dendrimères ont été préparées avec des rendements compris entre 8 et 73 %.



génération	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9
Rdt (%)	73	58	54	48	35	28	27	23	8
Ν	27	81	243	729	2187	6561	19683	59049	177147

N = nombre de fonctions alcènes en surface

Des travaux similaires, actuellement effectués par cette même équipe, concernent des dendrimères de structures chimiquement proches des précédents avec en surface des fonctions

Schéma II-7 : Synthèse de dendrimères siliciés de type carbosilane avec des fonctions alcènes en surface^{II.8}

alcynes (schéma II-8). Trois générations de ces dendrimères, contenant notamment le dendron **D**, ont été synthétisées avec 27, 81 et 253 fonctions en surface, et des rendements respectifs de 67, 61 et 59 %. Ces composés, de part leurs fonctions alcynes, peuvent ensuite réagir avec des azotures dans des réactions « click ».



Schéma II-8 : Synthèse de dendrimères siliciés de type carbosilane avec des fonctions alcynes en surface

I. A. 3. Synthèse des dendrimères siliciés de type polysilane

Les dendrimères siliciés de type polysilane ont été synthétisés à partir des années 1995 par Lambert et Pflug, par voie divergente, en 3 étapes.^{II.9} Le traitement du tris(triméthylsilyl)

silane par le méthyllithium fournit le méthyl(tris(triméthylsilyl))silane. Le chlorotriméthylsilyl et le trichlorure d'aluminium sont ensuite ajoutés pour obtenir le méthyl(tris(chlorodiméthylsilyl))silane. Enfin le méthyl(tris(chlorodiméthylsilyl))silane réagit avec le tris-(triméthylsilyl)silyllithium pour donner le dendrimère de génération 1 (schéma II-9).



Schéma II-9 : Synthèse des premiers dendrimères siliciés de type polysilane^{II.9}

Nous ne nous attarderons pas sur ces dendrimères puisque leurs fonctions de surface sont peu réactives et que ces derniers peuvent difficilement être fonctionnalisés.

I. B. Réactivité des dendrimères siliciés

I. B. 1. Réactions d'oxydation et de réduction

I. B. 1. a. Oxydation

Les travaux de Frey,^{II.10} en 1995, et quelques années plus tard, ceux de Kim,^{II.11} ont établi la possibilité d'obtenir des fonctions alcools en surface par réaction d'hydroboration suivie d'oxydation. Les premiers polyols ont été synthétisés jusqu'à la génération 3, qui possède alors 108 fonctions alcools en surface avec des rendements de 47 à 85 %.^{II.10} Ceux de Kim et coll. ont été obtenus jusqu'à la génération 3 également avec des rendements quantitatifs (schéma II-10).^{II.11}

×



Schéma II-10 : Synthèse de dendrimères siliciés de type polyol^{II.11}

I. B. 1. b. Réduction

G4

Les fonctions Si-Cl des générations intermédiaires ont pu être transformées en silanes (Si-H) par LiAlH₄ (schéma II-11).^{II.4b} Ces silanes ont été obtenus jusqu'à la génération 4, cette dernière possède alors 324 Si-H en surface.



Schéma II-11 : Synthèse de dendrimères de type carbosilane et réduction de ces dendrimères^{II.4b}

50

94

Les dendrimères, possédant des liaisons Si-H, présentent un intérêt tout particulier car notre travail porte sur leur réactivité dans des réactions d'hydrosilylation avec des pentosides insaturés.

I. B. 2. Fonctionnalisation en surface

I. B. 2. a. Dendrimères organométalliques

En 1994, Alonso et coll. ont préparé les premiers dendrimères organométalliques en fonctionnalisant des dendrimères de générations 1 et 2, possédant des atomes de chlore en surface, par des groupements ferrocényles, soit par réaction de condensation, soit par traitement avec le lithien du ferrocényle (schéma II-12).^{II.12a}



Schéma II-12 : Fonctionnalisation d'un dendrimère silicié par des groupements ferrocényles^{II.12a}

En 1996, cette même équipe a préparé d'autres dendrimères organométalliques à partir de dendrimères siliciés possédant des liaisons Si-Cl et Si-H en surface.^{II.12b} Les dendrimères siliciés (Si-Cl) ont été fonctionnalisés selon deux voies : par réaction directe avec l'anion $[(C_5H_5)Fe(CO)_2]^-$, ou par complexation de groupements cyclopentadiényles (préalablement greffés par substitution nucléophile) par le dicobalt d'octacarbonyle. Le dendrimère chloré de départ peut être également transformé en complexe du cobalt par réduction des liaisons Si-Cl en Si-H puis par complexation avec le dicobalt d'octacarbonyle (schéma II-13).



Schéma II-13 : Fonctionnalisation d'un dendrimère silicié par complexation du fer ou du cobalt^{II.12b}

Des complexes du chrome ont également été préparés par complexation des groupements phényles, eux-mêmes greffés sur des dendrimères possédant des fonctions alcènes en surface par réaction d'hydrosilylation (schéma II-14).^{II.12c} Les deux premières générations ont été obtenues avec des rendements de 65 et 30 %.



<u>Schéma II-14</u> : Fonctionnalisation d'un dendrimère silicié par complexation du chrome^{II.12c}

D'autres dendrimères possédant des groupements ferrocényles en surface, ont été synthétisés par cette équipe, cette fois par réaction d'hydrosilylation en présence du catalyseur de Karstedt (schéma II-15).^{II.12d} Deux dendrimères siliciés de type carbosilane, possédant en surface 8 et 16 groupements ferrocényles, ont été obtenus avec des rendements de 82 et 55 %.



<u>Schéma II-15</u> : Fonctionnalisation d'un dendrimère de type carbosilane par réactions d'hydrosilylation^{II.12d}

Quelques années plus tard, des travaux similaires ont été réalisés mais à partir de dendrimères de type siloxane linéaires et cycliques (schéma II-16).^{II.12e}



<u>Schéma II-16</u> : Fonctionnalisation de dendrimères de type siloxane par réactions d'hydrosilylation^{II.12e}

Les derniers travaux de cette équipe, réalisés en 2007, ont montré la possibilité de greffer des fonctions organométalliques à base de fer et de chrome, sur un dendrimère de type carbosilane, *via* une réaction d'hydrosilylation (schéma II-17).^{II.12f}



Schéma II-17 : Synthèse de dendrimères siliciés par complexation du fer et du chrome^{II.12f}

L'équipe du Pr. Astruc a également synthétisé des dendrimères siliciés organométalliques de type carbosilane en greffant en surface des groupements ferrocényles par réaction d'hydrosilylation platinocatalysée (schéma II-18).^{II.13a}



Schéma II-18 : Synthèse de dendrimères siliciés organométalliques par réaction d'hydrosilylation^{II.13a}

Plus récemment, les travaux de fonctionnalisation de ces dendrimères par des groupements ferrocényles, se sont dirigés vers les réactions « click ».^{II.13b-e} Ces travaux seront décrits dans la suite de ce chapitre.

Les métaux les plus utilisés pour synthétiser des dendrimères siliciés organométalliques sont le fer, le chrome et le cobalt ; il existe également des complexations par le palladium (schéma II-19).^{II.14} Ces dendrimères sont issus de l'insertion de Pd(0) dans des liaisons carbone-iode donnant des dendrimères de génération 1 possédant 12 atomes de palladium en surface.



Schéma II-19 : Synthèse de dendrimères siliciés et palladiés^{II.14}

I. B. 2. b. Dendrimères siliciés et azotés

En 2006, Munoz-Fernandez et coll. ont préparé des dendrimères siliciés de type carbosilane avec en surface des amines ou des ammoniums.^{II.15} Deux méthodes ont été proposées :

- la première consiste en une réaction de silylation par des aminoalcools, de dendrimères siliciés de type carbosilane possédant des atomes de chlore en surface, suivie d'une réaction de quaternisation de l'amine tertiaire par MeI (schéma II-20). Les synthèses ont été réalisées jusqu'au dendrimère de troisième génération avec généralement de bons rendements.



Schéma II-20 : Synthèse de dendrimères siliciés et azotés^{II.15}

- la deuxième méthode est une réaction d'hydrosilylation, catalysée au platine, à partir d'allylamine et de dendrimères siliciés de type carbosilane possédant des liaisons Si-H en surface, la quaternisation de l'amine étant ensuite effectuée par HCl (schéma II-21).



<u>Schéma II-21</u> : Fonctionnalisation d'un dendrimère silicié par réaction d'hydrosilylation^{II.15}

Enfin, des glucides peuvent être greffés en surface de dendrimères siliciés, certains sont utilisés dans le domaine biologique.

I. B. 2. c. Synthèse de glycodendrimères siliciés d'intérêt biologique

A notre connaissance, Lindhorst et coll. sont les seuls à avoir préparé des glycodendrimères siliciés par réaction d'hydrosilylation (schéma II-22).^{II.16} A partir du 6,6diméthyl-2,6,10-trisilaundécane, d'un dérivé du mannose protégé et d'un catalyseur au platine, le silopren[®] (complexe « platine-siloxane » dans l'isopropanol, « Bayer »), le glycodendrimère silicié est obtenu avec un rendement maximal de 21 %. La déprotection des entités glucidiques conduit au glycodendrimère déprotégé avec un rendement de 37 %.



Schéma II-22 : Synthèse d'un glycodendrimère par réaction d'hydrosilylation^{II.16}

Lindhorst et coll. ont également montré qu'il était possible de synthétiser des glycodendrimères par réaction de silylation en partant d'un dendrimère de première génération portant des atomes de chlore en surface et d'un dérivé du glucose protégé (schéma II-23).^{II.16} Ce glycodendrimère est obtenu avec un rendement de 41 % mais l'étape de déprotection entraîne sa dégradation.



Schéma II-23 : Synthèse d'un glycodendrimère par réaction de silylation^{II.16}

D'autres glycodendrimères, préparés par substitution nucléophile, présentent un intérêt biologique important. En effet, il est établi que l'adhésion de bactéries pathogènes sur les tissus cellulaires est responsable de maladies humaines ce qui cause de nombreuses infections et que ce processus est, en général, gouverné par les interactions « protéine-saccharide ». Les bactéries pathogènes devenant de plus en plus résistantes aux antibiotiques,^{II.17} il devient nécessaire de trouver une autre méthode pour les combattre. Une alternative aux antibiotiques est d'inhiber l'action de la bactérie, à l'aide de récepteurs artificiels, avant que celle-ci n'ait le temps de se greffer sur les tissus cellulaires (schéma II-24).^{II.18} Les bactéries ne sont plus exterminées mais deviennent « non-pathogènes », ce qui présente l'avantage de ne plus relarguer de sous-produits toxiques.

Les glycodendrimères siliciés sont de bons récepteurs artificiels de bactéries pathogènes. A titre d'exemples, nous décrirons trois glycodendrimères siliciés qui ont montré l'apport bénéfique du dendrimère comme support par rapport au substrat « nu ».



Schéma II-24 : Inhibition des bactéries par des récepteurs artificiels^{II.18}

En 1999, Matsuoka et coll. ont montré l'efficacité de glycodendrimères obtenus par greffage de globotriaosylcéramide (Gb₃, Gal α 1-4Gal β 1-4Glc β -1-Cer) à la surface de dendrimères siliciés de type carbosilane (schéma II-25).^{II.19} Il est connu que les « globotriaosylcéramides », glycolipides localisés à la surface des cellules endothéliales du rein, sont des récepteurs des vérotoxines (VTs, VT1 et VT2) et que ces molécules sont très sélectives et présentent une forte affinité pour les VTs, grâce à leur partie « trisaccharide ». Le glycodendrimère, synthétisé à partir de ces glycolipides, a notamment montré des propriétés anti-bactériennes intéressantes vis-à-vis des vérotoxines VTs, produites par la bactérie *Escherichia coli* O157.



<u>Schéma II-25</u> : Synthèse de glycodendrimères à partir de « globotriaosylcéramide »^{II.19}

En 2005, Mori et coll. ont synthétisé des glycodendrimères de générations 0 et 1, de type carbosilane, possédant en périphérie des dérivés du mannose ou du mannobiose (schéma II-26).^{II.20} L'affinité de ces glycodendrimères pour la Concanavalin A (Con A), par titrage microcalorimétrique (Isothermal Titration Microcalorimetry, ITC), a été comparée à celles du mannose et du mannobiose (ces deux saccharides étant reconnus spécifiquement par la Concanavalin A). Les résultats obtenus ont montré une meilleure affinité de ces glycodendrimères par rapport aux deux saccharides.



Schéma II-26 : Glycodendrimères synthétisés à partir de dérivés du mannose et du mannobiose^{II.20}

En 2006, Yamada et coll. ont greffé des dérivés du lacto-*N*-néotétraose à la surface de trois nouvelles familles de dendrimères siliciés (schéma II-27).^{II.21} Ces glycodendrimères sont de bons inhibiteurs du virus de la dengue, responsable de nombreuses infections, et connu pour avoir une grande affinité avec le lacto-*N*-néotétraose (Gal β 1-4GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-).



Schéma II-27 : Glycodendrimères synthétisés à partir du lacto-N-néotétraose^{II.21}

Il existe de nombreux autres « glycoclusters » jouant un rôle de récepteurs artificiels, par exemple des dendrimères portant en surface des β -cyclodextrines,^{II.22} des dérivés du sialyllactose,^{II.23} du galabiose,^{II.24} du lactotriaose^{II.25} ou d'autres saccharides fonctionnalisés^{II.26} mais nous ne les détaillerons pas.

II. Réaction de silylation

II. A. Synthèse des dérivés du D-xylose et du L-arabinose

Afin de pouvoir greffer les entités pentosidiques sur les dendrimères siliciés, le Dxylose et le L-arabinose ont, dans un premier temps, été transformés en 2'-hydroxyéthyl-2,3,4tri-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside (**II. 3**) et 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -Larabinopyranoside (**II. 6**).

II. A. 1. Préparation du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl-β-D-xylopyranoside (II. 3) et du 2'hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl-α-L-arabinopyranoside (II. 6)

Ces deux composés, **II. 3** et **II. 6**, ont été synthétisés en trois étapes selon une méthode de la littérature (schéma II-28).^{II.27} Une étape de peracétylation permet d'obtenir les deux anomères α et β pyraniques à partir du D-xylose alors qu'à partir du L-arabinose, quatre diastéréoisomères sont présents (les quatre anomères α et β pyraniques et furaniques). Après recristallisation, les D-xylose et L-arabinose peracétylés ont été isolés sous les formes β pyranique pour le xylose et α -pyranique pour l'arabinose avec des rendements respectifs de 54 et 24 %. La bromation conduit aux dérivés **II. 2** et **II. 5** avec des rendements de 83 et 80 %. La dernière étape, qui consiste à substituer le brome par l'éthylène glycol en présence d'oxyde d'argent conduit, après purification, au 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- β -D- xylopyranoside (**II. 3**) avec un rendement de 57 % et au 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-O-acétyl- α -L-arabinopyranoside (**II. 6**) avec un rendement de 63 %.



<u>Schéma II-28</u> : Synthèse des 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl-β-D-xylopyranoside (II. 3) et 2'hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl-α-L-arabinopyranoside (II. 6)

II. A. 2. Préparation du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-β-D-xylopyranoside (II. 8) et du 2'hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-α-L-arabinopyranoside (II.9)

La synthèse des 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranoside (**II. 8**) et 2'hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-arabinopyranoside (**II. 9**) a été effectuée à partir des 2,3,4tri-*O*-benzyl-D-xylopyranose (**I. 1**) et 2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-arabinopyranoside (**I. 2**) décrits dans le chapitre I (p 20). A partir de ces composés, une étape de bromation de la position anomérique^{II.28} est suivie de la substitution du brome par l'éthylène glycol (schéma II-29). Après purification sur colonne de silice, **II. 8** et **II. 9** sont obtenus avec des rendements respectifs de 57 et 38 %, dans les deux cas sous la forme d'un mélange des deux anomères α/β .



<u>Schéma II-29</u>: Synthèse des 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranoside (II. 8) et 2'hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-arabinopyranoside (II. 9)

Les dérivés pentosidiques, ainsi préparés, ont été mis en réaction dans des processus de silylation avec des siloxanes « simples ».

II. B. Réactions de silylation à partir d'un « dichlorosiloxane »

Les réactions de couplage entre le dichlorohexaméthyltrisiloxane et les composés **II. 3** et **II. 6** ont été réalisées selon une méthode décrite par Lindhorst et coll. pour la synthèse de glycodendrimères dérivés du glucose (schéma II-30).^{II.16} Les glycopolysiloxanes dérivés du D-xylose (**II. 18**) et du L-arabinose (**II. 19**) ont été obtenus avec d'excellents rendements.



Schéma II-30 : Réactions de silvlation entre les composés II. 3 et II. 6 et le dichlorohexaméthyltrisiloxane

Pour augmenter le nombre d'entités pentosidiques en périphérie, nous avons ensuite opté pour un composé silicié commercial possédant 4 atomes de chlore en surface, le bis(dichlorométhylsilyl)éthane.

II. C. Réactions de silvlation à partir d'un « tétrachlorosilane »

II. C. 1. Réactions de silylation à partir du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl-β-D-xylopyranoside (II. 3) et du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl-α-L-arabinopyranoside (II. 6)

En utilisant les conditions expérimentales décrites précédemment, deux glycodendrimères de première génération ont été préparés avec de faibles rendements (schéma II-31). Les rendements n'ont malheureusement pas pu être améliorés, même en augmentant les quantités du dérivé pentosidique ou de TMEDA ou en faisant varier les conditions opératoires (temps, température).



<u>Schéma II-31</u> : Réactions de silylation des composés II. 3 et II. 6 sur un dendrimère de première génération

Nous avons ensuite tenté de déprotéger les entités pentosidiques de façon à rendre les composés hydrophiles et donc plus facilement utilisables en tant qu'agents anti-bactériens ou anti-fongiques. L'hydrolyse des acétates, effectuée de façon classique par une solution de méthanolate de sodium de concentration 0,5 M (0,5 équivalent par fonction hydroxyle) à température ambiante et dans un mélange dichlorométhane/méthanol,^{II.29} n'est pas adaptée à notre système car elle provoque la rupture des liaisons Si-O, donc la dégradation des glycodendrimères **II. 20** et **II. 21**. Une méthode de déprotection faisant appel au dibutyloxyde d'étain, conduit à un résultat similaire.^{II.30}

La silulation des composés **II. 8** et **II. 9**, protégés par des groupements benzyles susceptibles d'être déprotégés par hydrogénolyse, a donc été entreprise.

II. C. 2. Réactions de silylation à partir du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranoside (II. 8) et 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-arabinopyranoside (II. 9)

Les couplages du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranoside (**II. 8**) et 2'hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-arabinopyranoside (**II. 9**) ont été tentés selon le même mode opératoire que leurs analogues acétylés (**II. 3** et **II. 6**) (schéma II-32). Il s'avère qu'aucune réaction de couplage n'a eu lieu, ce qui pourrait être dû à la présence des groupements benzyles.



<u>Schéma II-32</u> : Réactions de silylation des composés II. 8 et II. 9 sur un dendrimère de première génération

Au vu de ces résultats, la déprotection du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-O-acétyl- α -Larabinopyranoside (**II. 6**) a été réalisée avant d'entreprendre une réaction de couplage avec le « tétrachlorosilane » correspondant.

II. C. 3. Réaction de silylation à partir du 2'-hydroxyéthyl-α-L-arabinopyranoside (II. 7)

L'hydrolyse du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-arabinopyranoside (**II. 3**), par le méthanolate de sodium dans un mélange MeOH/CH₂Cl₂, fournit **II. 7** avec un rendement quantitatif.^{II.29} En présence de TMEDA et dans le DMSO ce composé ne se couple pas avec le tétrachlorosilane ; **II. 7** est récupéré quantitativement (schéma II-33).



<u>Schéma II-33</u> : Déprotection du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl-α-L-arabinopyranoside (II. 6) suivie d'une réaction de silylation avec le « tétrachlorosilane »

Même si les composés **II. 18, II. 19, II. 20** et **II. 21** n'ont pas été déprotégés, les tests biologiques ont quand même pu être effectués grâce à leur solubilité dans l'éthanol et le DMSO. Les résultats seront exposés dans la dernière partie de ce chapitre.

Après ces réactions de silylation, nous avons choisi la réaction d'hydrosilylation pour aboutir à des glycodendrimères siliciés.

III. Réactions d'hydrosilylation

III. A. Rappels bibliographiques

La réaction d'hydrosilylation consiste en une addition d'une liaison Si-H sur un composé organique insaturé. C'est la méthode la plus utilisée pour former des liaisons Si-C à partir d'alcènes ou d'alcynes, elle est effectuée soit par voie radicalaire,^{II.31} soit par voie métallocatalysée [Pt, Pd, Au, Cu, Rh, Re, Ru, et Mo]. Nous nous sommes particulièrement intéressés aux réactions d'hydrosilylation catalysées par des complexes, ou des sels, de palladium et de platine.^{II.32}

III. A. 1. Cycles catalytiques

En 1965, Chalk et Harrod ont proposé un enchaînement addition oxydante/élimination réductrice comme mécanisme d'hydrosilylation d'oléfines catalysée par des complexes de métaux de transition du groupe VIII (schéma II-34).^{II.33}



Schéma II-34 : Cycle catalytique de la réaction d'hydrosilylation proposé par Chalk et Harrod^{II.33}

Ce mécanisme a été revu, en 1986, par Lewis et coll. en se basant sur la formation de colloïdes, notamment de platine en présence d'oxygène et d'un excès de silane.^{II.34} Contrairement au mécanisme proposé par Chalk et Harrod,^{II.33} la complexation du platine par le silane devient une étape antérieure à la coordination du platine sur l'oléfine. Lewis considère l'alcène comme l'espèce nucléophile et les colloïdes de platine comme les espèces électrophiles (schéma II-35).



Schéma II-35 : Cycle catalytique de la réaction d'hydrosilylation proposé par Lewis et coll.^{II.34}

En ce qui concerne la catalyse au palladium, Tsuji et coll. ont montré, en 1975, que des complexes du palladium portant une phosphine, constituaient des systèmes catalytiques performants pour des réactions d'hydrosilylation (tableau II-1).^{II.35} Les travaux de cette équipe ont permis alors d'établir deux grandes généralités concernant la nature de la phosphine et du silane :

- le palladium est actif uniquement en présence de phosphine et la réactivité dépend de celle-ci : PPh₃ > PEt₃ > P(cyclohexyl)₃ > P(OPh)₃.
- la réactivité du silane dépend de la substitution : $HSiCl_3 > HSiCl_2(CH_3) > HSiCl(CH_3)_2 > HSiCl_2(OCH_3) > HSi(CH_3)_3 > HSi(C_2H_5)_3 > HSi(OCH_3)_3.$

Entrée	Silane	oléfine	T (°C)	t (h)	produit	Rdt (%)
1	HSiCl ₃		110	6	SiCl ₃	91
2	HSiCl ₃	_/	120	5	SiCl ₃	93
3	HSiCl ₃	+	110	6	()	90
4	HSiCl ₃	t}_5	100	5	$\underset{5}{\longleftrightarrow}$ SiCl ₃	85
5	HSiCl ₃	\bigcirc	120	15	SiCl ₃	30
6	HSiCl ₃	\sim	110	8	Cl ₃ Si 3 Cl ₃ Si 2 Cl ₃ Si 1	92
7	HSiCl ₂ CH ₃		120	6	SiMeCl ₂	91
8	HSiCl(CH ₃) ₂		120	6	() SiMe ₂ Cl	86
9	HSi(CH ₃) ₃		120	6	\longleftrightarrow_{5} SiMe ₃	45
10	HSi(C ₂ H ₅) ₃	t)5	120	6	4 SiEt ₃	17
11	HSiCl ₂ (OCH ₃)		120	6	Si(OMe)Cl ₂	75
12	HSiCl(OCH ₃) ₂		120	6	$()_{5}$ Si(OMe) ₂ Cl	30
13	HSi(OCH ₃) ₃		120	6	$()_{5}$ Si(OMe) ₃	traces

Tableau II-1 : Réactions d'hydrosilylation en présence de L_nPd(PPh₃)^{II.35}

Notons que la longueur de la chaîne ne semble pas avoir une grande influence sur la réactivité (taleau II-1, entrée 1 vs 4) et que le produit d'isomérisation est présent lors de la réaction avec le 1,5-hexadiène (tableau II-1, entrée 6). Les auteurs retiennent le cycle réactionnel proposé par Chalk et Harrod (schéma II-34) pour expliquer la formation des produits d'hydrosilylation.^{II.33}

Cependant, ces différents cycles catalytiques n'expliquent pas la présence de produits secondaires comme l'isomérisation et l'hydrogénation de la double liaison.

III. A. 2. Formation des produits d'isomérisation et d'hydrogénation

En 1992, les travaux de Doyle et coll.^{II.36} ont montré que l'hydrosilylation du styrène en présence de catalyseur au rhodium ($Rh_2(pfb)_4$) s'accompagne de la formation de produit d'isomérisation et d'hydrogénation.

En 2003, Bianchi et coll. ont testé le catalyseur de Speier et un catalyseur au rhodium, [RhCl(PPh₃)₃], pour l'hydrosilylation par le triéthoxysilane de récepteurs possédant quatre chaînes insaturées longues de 10 atomes de carbone.^{II.37} Ils ont observé uniquement la formation du composé d'isomérisation lors de l'utilisation du catalyseur de Speier et les deux composés d'isomérisation et d'hydrosilylation avec le catalyseur au rhodium.

Mirza-Aghayan et coll. ont montré que $PdCl_2$ couplé au triéthylsilane constituait un bon système catalytique pour l'isomérisation d'oléfines (schéma II-36, tableau II-2), notamment quand le triéthylsilane est utilisé en quantité stoechiométrique (tableau II-3).^{II.38a} Avec le styrène comme substrat, seul le produit d'hydrogénation est obtenu, avec un rendement de 51 % (schéma II-37).



n = 2, 4, 6, 8, 10, 12

Schéma II-36 : Réactions d'isomérisation en présence de Pd(II)/HSiEt₃^{II.38a}



Schéma II-37 : Réaction d'hydrogénation en présence de Pd(II)/HSiEt₃^{II.38a}

Entrée	n	Conv. E (%)	F (%)	G (%)	H (%)	Rdt (%)
1	6	48	31	18	3	49
2	8	50	28	18	4	46
3	10	61	27	10	2	37
4	12	62	24	11	3	35

<u>Tableau II-2</u> : Réactions d'isomérisation en présence de PdCl₂/EtSiH (0,1/0,2 équivalent)

Entrée	n	Conv. E (%)	F (%)	G (%)	H (%)	Rdt (%)
1	2	92	65	12	15	77
2	4	84	50	26	8	76
1	6	87	56	27	4	83
3	8	79	50	18	11	68
4	10	97	71	3	23	74
5	12	90	66	7	17	73

Tableau II-3 : Réactions d'isomérisation en présence de PdCl₂/EtSiH (0,1/1 équivalent)

Le produit d'isomérisation serait formé suivant le cycle décrit par le schéma II-38, l'espèce Pd(0) étant créée par réaction entre le $PdCl_2$ et $HSiEt_3$.



<u>Schéma II-38</u> : Formation du produit d'isomérisation (mécanisme proposé par Mirza-Aghayan et coll.^{II.38a})

Mirza-Aghayan et coll.^{II.38b} ont également montré que le système catalytique $Pd(OAc)_2$ ou Pd/C associé au triéthylsilane conduit à la réduction d'oléfines terminales avec d'excellents rendements et ce, quelle que soit la longueur de la chaîne saturée (schéma II-39, tableau II-4).



<u>Schéma II-39</u> : Réactions d'hydrogénation en présence de $Pd(OAc)_2$ ou $Pd/C^{II.38b}$

Entrée	n	H (%) (Pd(OAc) ₂)	H (%) (Pd/C)
1	2	100	100
2	4	98	91
1	6	90	90
3	8	98	100
4	10	98	95
5	12	100	100

Tableau II-4 : Réactions d'hydrogénation en présence de Pd(OAc)₂ ou Pd/C^{II.38b}

Avec le système $Pd(OAc)_2/HSiEt_3$, l'hydrogène requis provient de la réduction du $Pd(OAc)_2$ en Pd(0) et de l'éthanol (schéma II-40). Avec le système $Pd/C/HSiEt_3$, le palladium étant déjà au degré d'oxydation 0, la formation d'hydrogène n'apparaît que lors de l'addition de l'éthanol.



Schéma II-40 : Cycle catalytique de la formation de H₂ proposé par Mirza-Aghayan et coll.^{II.38b}

Pour notre part, avant d'entreprendre la synthèse de dendrimères siliciés par hydrosilylation, la réaction des pentosides insaturés a été étudiée avec le triéthylsilane.

III. B. Synthèse des pentosides insaturés dérivés du D-xylose

Pour la synthèse de pentosides insaturés de longueur de chaîne variable, nous nous sommes inspirés de travaux du laboratoire.^{II.29} Les glycosylations du D-xylose ont été réalisées, avec l'alcool allylique en présence d'acide sulfurique concentré et, avec le hex-1-énol ou le déc-9-énol en présence d'APTS. Le brut réactionnel a été engagé dans l'étape de benzylation sans purification préalable (schéma II-41, tableau II-5).



Schéma II-41 : Synthèse des pentosides benzylés insaturés (II. 10, II. 11 et II. 12)

Pentoside insaturé	n	Rdt (%)
II. 11	1	21
II. 12	4	11
II. 13	8	27

Tableau II-5 : Rendements en pentosides benzylés insaturés (II. 10, II. 11 et II. 12)

La réactivité des pentosides insaturés avec le triéthylsilane a ensuite été étudiée en présence de catalyseurs au palladium ou au platine.

III. C. Réactions avec le triéthylsilane

III. C. 1. Systèmes catalytiques

Les réactions métallocatalysées sont résumées dans le schéma II-42. Comme la séparation des composés est difficile par chromatographie sur gel de silice (Rf trop voisins), la présence des produits de réduction (**Rd**), d'isomérisation (**Im**) et d'hydrosilylation (**Hy**) est détectée par spectrométrie de masse tandis que la conversion des pentosides ainsi que les ratios **Rd/Im** sont évalués par RMN ¹H.



Schéma II-42 : Réactions « d'hydrosilylation » en présence de catalyseurs au palladium ou au platine

III. C. 1. a. Catalyse au Palladium

L'utilisation de deux systèmes catalytiques au palladium : $PdCl_2(MeCN)_2/PPh_3$ (méthode **A**)^{II.39} et Pd(PPh_3)₄ (méthode **B**)^{II.35} n'a jamais conduit au produit d'hydrosilylation (**Hy**) souhaité, quel que soit le substrat utilisé. En revanche, nous avons obtenu les produits d'isomérisation (**Im**) et d'hydrogénation (**Rd**) (schéma II-42).

Les premières réactions ont été effectuées avec l'allyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-Dxylopyranoside (**II. 10**) (tableau II-6, entrées 1 et 2) en employant les méthodes **A** et **B**. Dans les deux cas, la conversion est totale après 20 h (méthode **A**) ou 5 h (méthode **B**) de réaction.

Avec le système $PdCl_2(MeCN)_2/PPh_3$, seul le produit de réduction est observé, alors qu'à partir de $Pd(PPh_3)_4$ le produit d'isomérisation est aussi détecté mais toujours en quantité minoritaire. Avec des chaînes insaturées plus longues (le hex-1-ényl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-Dxylopyranoside (**II. 11**) et le déc-1-ényl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranoside (**II. 12**)), le produit d'isomérisation est présent de façon plus conséquente (tableau II-6, entrées 3-6) et devient même majoritaire avec $Pd(PPh_3)_4$ (tableau II-6, entrées 4 et 6). Notons qu'avec ce catalyseur, la conversion de **II. 12** n'est que partielle.

Tsuji^{II.35} et Marinetti,^{II.39} à partir d'oléfines non hétéroatomiques, obtiennent des résultats intéressants avec le palladium associé à une phosphine. Nous avons alors pensé que l'absence du produit d'hydrosilylation pouvait être due au fait que les atomes d'oxygène du substrat puissent inhiber l'activité du catalyseur. Aussi, la réaction d'hydrosilylation du 10benzoyldécène (**II. 13**) (tableau II-6, entrée 7), en utilisant la méthode **B**, a été testée. Le produit d'isomérisation du 10-benzoyldécène est majoritaire, comme à partir du composé **II. 12** (tableau II-6, entrée 6). Il n'y a donc, à priori, pas d'empoisonnement du catalyseur par coordination des atomes d'oxygène des pentosides.

Entrée	substrat	Méthode ^a	Conv. (%)	Rd/Im
1	BnO _/ , O	Α	100	100/0
2	BnO [♥]	В	100	80/20
3	BnO ₁ , O	Α	100	53/47
4	$BnO \checkmark \checkmark \circ \circ \circ \uparrow \checkmark \circ \circ$	В	100	20/80
5	BnO ₁ , O	Α	100	74/26
6	\overline{OBn} II. 12	В	66	18/48
7		В	52	7/45

a - Méthode **A** : substrat (0,1 mmol), PdCl₂(MeCN)₂ (0,05 équiv.), PPh₃ (0,05 équiv.), Et₃SiH (1,5 équiv.), THF, 70 °C, 20 h. Méthode **B** : substrat (0,1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,02 équiv.), Et₃SiH (1,5 équiv.), DMF, 115 °C, 5 h.

Tableau II-6 : Réactions catalysées au palladium

La formation du produit d'isomérisation peut s'expliquer par le cycle catalytique décrit par Mirza-Aghayan et coll. (schéma II-38).^{II.38a} Pour expliquer la formation du produit d'hydrogénation, nous avons proposé un mécanisme analogue à celui décrit dans la littérature avec des catalyseurs au platine (schéma II-43).^{II.34b}

Schéma II-43 : Formation de H₂ en présence de catalyseur au palladium

Il est à noter que, quels que soient le substrat utilisé (**II.10-II.13**) et le catalyseur, aucune débenzylation n'est observée, ainsi qu'aucune trace de produit d'hydrosilylation.

III. C. 1. b. Catalyse au platine

Trois catalyseurs au platine, à divers degrés d'oxydation, ont ensuite été testés : le catalyseur de Speier (Pt(IV), méthode C),^{II.4b} PtCp₂Cl₂ (Pt(II), méthode D)^{II.40} et le catalyseur de Karstedt (Pt(0), méthode E).^{II.4b} Les produits **Im** et **Rd** de la double liaison sont encore

obtenus. Seul le catalyseur de Karstedt conduit au produit d'hydrosilylation (**Hy**) mais en très faible quantité.

Les réactions menées sur l'allyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranoside (**II. 10**) (tableau II-7, entrées 1-3), ont conduit majoritairement au produit de réduction (**Rd**).

Avec les pyranosides **II. 11** et **II. 12**, nous pouvons observer que les méthodes **C** et **D** favorisent la formation du produit de réduction (tableau II-7, entrées 4-5 et 7-8) tandis que la méthode **E**, donne un ratio proche de 1 à partir du composé **II. 11** (tableau II-7, entrée 6) et favorise la formation du produit d'isomérisation du pentoside insaturé **II. 12** (tableau II-7, entrée 9).

Entrée	Substrat	Méthode ^a	Conv. (%)	Rd/Im
1	BnO ₁ , O	С	100	100/0
2	BnO	D	100	100/0
3	OBn II. 10	Ε	100	80/20
4	BnO ₁ , O	С	100	82/18
5	Bno thota	D	100	100/0
6	^{OBn} II. 11	Ε	100	55/45
7	BnO ₁ , O	С	100	100/0
8	BnO 8	D	100	90/10
9	^{OBn} II. 12	Ε	100	20/80
10	AcO, 0 AcO , 0 ŌAc II.14	Е	100	b

a - Méthode C : substrat (0,1 mmol), catalyseur de Speier (0,05 équiv.), Et₃SiH (1,5 équiv.), THF, 70 °C, 20 h. Méthode D : substrat (0,1 mmol), PtCp₂Cl₂ (0,02 équiv.), Et₃SiH (1,5 équiv.), THF, 70 °C, 20 h. Méthode E : substrat (0,1 mmol), catalyseur de Karstedt, Et₃SiH (1,5 équiv.), THF, 70 °C, 20 h.

b - Séparation difficile

Tableau II-7 : Réactions catalysées au platine

Comme décrit précédemment sur le schéma II-43, du dihydrogène peut être produit au cours de la réaction. La présence, en plus, de platine, conduit alors à la réduction de la double liaison terminale, là encore sans débenzylation.

En revanche, en ce qui concerne le composé d'isomérisation (**Im**), nous avons proposé un mécanisme réactionnel faisant intervenir le catalyseur de Speier (schéma II-44). Les premières étapes du mécanisme proposé sont analogues à celles d'un mécanisme d'hydrosilylation classique avec notamment une étape d'induction en oxydant l'isopropanol en acétone et une addition oxydante de HSiEt₃. Pour aboutir au produit d'isomérisation, le complexe I donne le complexe σ -coordonné J au lieu de K qui lui fournirait le composé d'hydrosilylation.



<u>Schéma II-44</u> : Cycle catalytique proposé pour la formation du produit d'isomérisation en présence de catalyseur au platine (IV)

Dans le cas du catalyseur de Karstedt, la formation du produit d'isomérisation peut s'expliquer par le cycle catalytique décrit par Mirza-Aghayan et coll. (schéma II-38). ^{II.38a}

Néanmoins, il est à noter que le produit d'hydrosilylation résultant de la réaction entre le triéthylsilane et l'allyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranoside (**II. 10**), a été détecté par spectroscopie de masse (figure II-1) mais uniquement en présence de catalyseur de Karstedt (méthode **E**). Ce produit, trés minoritaire, n'a pas pu être isolé.



<u>Figure II-1</u> : Spectre de masse - Réaction d'hydrosilylation entre HSiEt₃ et II. 10 en présence de catalyseur de Karstedt

Un dernier test, à partir de l'allyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl-D-xylopyranoside (**II. 14**) (tableau II-7, entrée 10), avec le catalyseur de Karstedt (méthode **E**) (seul cas où nous avons pu observer le produit d'hydrosilylation), a été réalisé pour observer l'influence des groupes protecteurs. En effet, les acétates présentent un encombrement stérique moins important que les groupements benzyles, ce qui pourrait avoir un effet sur l'approche du catalyseur. Les résultats sont similaires à ceux obtenus lors de la réaction avec le pentoside **II. 10**, le produit d'hydrosilylation (**Hy**) est détectable en spectroscopie de masse mais reste très minoritaire.

Au vu des divers résultats décrits ci-avant, une autre voie de synthèse a été envisagée pour obtenir des « glycocarbosilanes ».

III. D. Réactions d'hydrosilylation couplées à des réactions d'amidation

Cette nouvelle voie de synthèse consiste en une réaction d'hydrosilylation entre l'allylamine et un silane,^{II.15} suivie d'une réaction d'amidation de la fonction amine terminale par une pentonolactone dont la synthèse a été décrite dans le chapitre I (p 22). Comme précédemment, cette synthèse a été mise au point en utilisant un silane simple, le triéthylsilane.

III. D. 1. Utilisation du triéthylsilane

L'hydrosilylation de l'allylamine par le triéthylsilane en présence du catalyseur de Karstedt fournit l'aminosilane **II. 22** de façon quantitative. Ce dernier a été couplé aux pentonolactones tribenzylées **I. 4**, **I. 5** et **I. 6** (décrites dans le chapitre I). Les rendements sont indiqués dans le tableau II-8. Les composés **II. 23**, **II. 25** et **II. 27** ainsi obtenus ont été

débenzylés par hydrogénation en présence du catalyseur de Pearlman (Pd(OH)₂/C (20 %)) (schéma II-45).¹⁹

Il est à noter que la déprotection des composés **II. 25** et **II. 27** conduit à un seul et même produit : le (2R,3S,4S,5)-tétrahydroxy-*N*-(triéthylsilyl)propylpentanamide (**II. 26**).



Schéma II-45 : Réactions d'hydrosilylation et d'amidation à partir du triéthylsilane

	II. 22	Glycocarbosilanes benzylés			Glycocarbosilanes débenzylés	
_		II. 23	II. 25	II. 27	II. 24	II. 26
Rdt (%)	100	50	80	61	100	92

Tableau II-8 : Rendements en glycocarbosilanes benzylés et non-protégés

Des « glycocarbosilanes » de petite taille ont donc été synthétisés et grâce à leur solubilité dans l'eau, l'éthanol ou le DMSO, ces composés ont été testés comme agents anti-
bactériens ou anti-fongiques. Cette voie de synthèse a ensuite été étendue à des silanes plus complexes, plus précisément des polysiloxanes.

III. D. 2. Utilisation d'un polysiloxane

De la même façon que précédemment, l'hydrosilylation par l'octaméthyltétrasiloxane suivie de l'amidation du siloxane ont été réalisées (schéma II-46, tableau II-9). La débenzylation est ici réalisée en présence de Pd/C (10 %), beaucoup plus réactif que $Pd(OH)_2/C$ (20%).





	Glycocarbosilanes benzylés			Glycocarbosilanes débenzylés	
	II. 31	II. 33	II. 34	II. 32	II. 35
Rdt (%)	45	31	44	100	100

Tableau II-9 : Rendements en glycocarbosilanes benzylés et non-protégés

Ces molécules amphiphiles sont solubles notamment dans l'eau et l'éthanol ; leurs activités anti-fongique et anti-bactérienne seront décrites à la fin de ce chapitre.

Les dernières réactions étudiées pour synthétiser des glycodendrimères sont des réactions de type « click », celles-ci font l'objet d'une collaboration avec l'équipe du Pr. Astruc, à Bordeaux, où ont été réalisés les dendrimères ainsi que les couplages.

IV. Réactions « click »

IV. A. Rappels bibliographiques

C'est en 2001 que Sharpless et coll.^{II.41} donnent la première définition du concept de « click-chemistry » ; cette chimie englobe les réactions respectant les critères suivants :

- stéréospécificité
- rendement élevé
- conditions expérimentales simples
- réactifs facilement disponibles
- purification simple
- sous-produits inoffensifs et faciles à éliminer
- produits stables sous conditions physiologiques
- utilisation de solvants bénins

Parmi les réactions respectant ces différents critères se trouvent les cycloadditions, certaines substitutions nucléophiles (ouverture de cycles électrophiles) et des additions sur des liaisons C=C (époxydation, dihydroxylation, aziridination, addition de Michael). Les réactions « click » les plus connues sont les cycloadditions 1,3-dipolaires catalysées par le Cu(I).^{II.42}

En 1963, Huisgen a été le premier à introduire les cycloadditions 1,3-dipolaires qui consistent en une réaction entre un dipolarophile de type alcène, alcyne, carbonyle ou encore nitrile et un composé 1,3-dipolaire comme des azotures, des oxydes de nitrile ou encore des diazoalcanes.^{II.43} Ces réactions nécessitent des températures élevées et ne sont pas stéréosélectives (schéma II-47) car elles conduisent à des mélanges d'isomères 1,4 et 1,5.^{II.43,II.44}



Schéma II-47 : Réaction de cycloadditions 1,3-dipolaires

Cette réaction « click » a été utilisée par Sharpless et coll., pour la synthèse de tétrazoles à partir d'azotures et de cyanure de sulfonyle, à des températures comprises entre 80 et 100 °C (tableaux II-10 et II-11).^{II.45}



Réactif	T °C	t (h)	Produit	Rdt (%)
N ₃	100	16		99
N ₃	80	16	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	99
N ₃	80	16	N=N $N=N$ $N=N$ $N=N$ $N=N$ $N=N$	99
N ₃	80	16	$ \underbrace{ \begin{array}{c} T_{s} \\ \end{array} }_{N, N, N} $	91
С ^{N3} ′′′ОН	80	16	$ \underbrace{ \begin{array}{c} \begin{array}{c} Ts \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} $	76
N ₃	80	16		59
N ₃	100	24	$ \underbrace{ \begin{array}{c} & \\ & \\ & \\ & \\ & \\ & \\ & \\ & \\ & \\ & $	62
F ₃ C N ₃	100	100	F_3C	67

<u>Tableau II-9</u> : Synthèse de tétrazoles par réaction « click »^{II.45}

Tableau II-10 : Synthèse de tétrazoles par réaction « click » ^{II.45}

Meldal et coll. ont utilisé des sels de cuivre (I) pour catalyser les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires entre des fonctions alcynes terminales sur support solide et des azotures (azotures primaire secondaire ou tertiaire, aromatique, en position 2 d'un glucide etc...), donnant lieu à un seul régioisomère, le 1,4-[1,2,3]-triazole, avec une conversion supérieure à 95 % et d'excellents rendements (schéma II-48).^{II.46}



<u>Schéma II-48</u> : Synthèse de peptidotriazoles en présence de Cu(I)^{II.46}

Sharpless et coll. ont également préparé des triazoles de façon régiosélective à partir d'un système catalytique Cu(II)/ascorbate de sodium (tableau II-12).^{II.47}

Triazole ^a	Rdt (%)	Triazole ^a	Rdt (%)
O N=N O N Ph	92	N ^{≤N} Ph_N	84
$\begin{array}{c} Ph \underbrace{ \bigvee_{N}^{N} \bigvee_{N}^{OH} \bigoplus_{N=N}^{N=N} }_{HO} Ph \end{array}$	83	$Ph N N N NEt_2$	90
OH N ^N N Ph	82		88

a - H_2O/t -BuOH, CuSO₄ (1 mol %), ascorbate de sodium (10 mol %), T. A., 12-14 h.

<u>Tableau II-12</u> : Synthèse de triazoles en présence de Cu(II)^{II.47}

Depuis plusieurs années, Astruc et coll. se sont intéressés à la synthèse de dendrimères siliciés par réaction « click » (schéma II-49).^{II.13b-e} Une nouvelle série de dendrimères possédant 9, 27 ou 81 fonctions azotures en surface a donc été obtenue. Ces dendrimères de générations 1 à 3 ont ensuite été complexés au fer, là encore par réaction « click » avec des rendements respectifs de 94, 71 et 56 % (schéma II-50).



Schéma II-49 : Synthèse de dendrimères siliciés de type carbosilane^{II.13}



 $\underline{Sch\acute{e}ma~II-50}: Fonctionnalisation~d'un~dendrimère~silicié~(9-N_3)~par~réaction~«~click~~^{II.13}$

Notre travail a consisté en la synthèse d'un dérivé du D-xylose possédant un azoture en position anomérique qui, par réaction « click », ouvre la voie vers des glycodendrimères.

IV. B. Synthèse de l'azoture de 2'-éthyl-β-D-xylopyranoside (II. 17)

La synthèse de l'azoture de 2'-éthyl- β -D-xylopyranoside (**II. 17**) a été réalisée en trois étapes à partir du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside (**II. 3**) en suivant une méthode de la littérature^{II.48} : mésylation du groupement hydroxyle suivie d'une substitution par l'azoture de sodium et déprotection des composés acétylés par le méthanolate de sodium (schéma II-51).^{II.29}



Schéma II-51 : Synthèse de l'azoture de 2'-éthyl-β-D-xylopyranoside (II. 17)

Les réactions « click » ont ensuite été réalisées avec le composé **II. 16** sur des dendrimères possédant 27, 81 et 243 fonctions alcynes.

IV. C. Réactions «click » avec le composé II. 16

Ces réactions ont, dans un premier temps, été effectuées à partir du pentoside acétylé (**II. 16**) et du dendrimère de génération 1, possédant 27 fonctions alcynes en surface (schéma II-52). Ces couplages sont réalisés en utilisant le CuSO₄ en quantité stœchiométrique (4 équivalents par branche), permettant l'obtention d'un meilleur rendement, et l'ascorbate de sodium (8 équivalents par branche). L'excès de cuivre est éliminé par de nombreux lavages à l'ammoniaque. Le glycodendrimère est purifié par reprécipitations successives : dans l'éther diéthylique pour éliminer l'excès de pentoside et dans le pentane et le méthanol pour ne garder que les fractions les plus lourdes (celles où la réaction est totale). Les analyses RMN ¹H et ¹³C confirment le greffage des 27 azotures en surface, grâce à la disparition du signal de

l'alcyne, mais l'analyse élémentaire montre la présence d'impuretés et de solvant, certainement encapsulés à l'intérieur des cavités du glycodendrimère; la méthode de purification est donc à optimiser.



Schéma II-52 : Réaction « click » avec le composé II. 16 et le dendrimère de première génération

De la même façon, le greffage sur le dendrimère de génération 2 (soit 81 fonctions alcynes) a été confirmé par les analyses RMN mais comme précédemment, l'analyse élémentaire montre la présence d'impuretés et de solvant ; la méthode de purification est donc à mettre au point. Dans le cas de la génération 3, le couplage est à optimiser, même si la RMN confirme la disparition des fonctions alcynes, il existe certainement des défauts de substitution en surface. La DLS a été réalisée sur ce glycodendrimère et confirme l'augmentation de la taille par rapport au dendrimère de génération 3.

Des réactions de couplage à partir du composé **II. 17**, composé déprotégé et par ce fait moins encombré, sont actuellement en cours sur la génération 1.

V. Tests Biologiques

V. A. Généralités

Des tests d'inhibition sur la croissance de micro-organismes ont été effectués au sein du laboratoire de Microbiologie Générale et Moléculaire (URVVC) de Reims, (Pr. Belarbi) sur des bactéries à Gram positif (Gram +), à Gram négatif (Gram -) et sur des champignons (levures et moisissures). Les bactéries sont des organismes procaryotes. Elles se divisent en deux grands groupes principaux, selon la structure de leur paroi, les bactéries à Gram + et à Gram - (schéma II-53).

La paroi des bactéries à Gram + est constituée d'une couche de peptidoglycane qui est principalement formée de plusieurs sous-couches de polymères de *N*-acétylglucosamine et d'acide *N*-acétylmuramique en série alternée, d'un espace périplasmique et d'une membrane cytoplasmique. Ces bactéries sont, pour la plupart, des germes non exigeants, c'est à dire qu'ils se cultivent facilement dans les milieux de base. La plupart des coques mais également de nombreux bacilles sont des Gram +. Parmi les bactéries à Gram +, il existe de nombreux genres comme, par exemple, les genres *Staphylococcus, Lactobacillus, Streptococcus*, ou encore *Enterococcus*.

La paroi des bactéries à Gram - est composée d'un assemblage de différentes couches de lipoprotéines, lipopolysaccharides et de peptidoglycane (en moins grande quantité que dans le cas de la bactérie à Gram +), d'un périplasme moins étroit que dans le cas de la gram + et d'une membrane cytoplasmique. Ces bactéries sont aussi classées dans différentes familles, par exemple :

- les *Enterobacteriaceae* qui comprennent le genre *Salmonella*, l'espèce *Escherichia coli et l'espèce Yersinia pestis* (responsable de la peste).
- les *Pseudomadaceae* qui comprennent le genre *Pseudomonas*.



Schéma II-53 : Réprésentations schématiques des parois des bactéries à gram + et à gram -

Les champignons (ou mycètes) sont des organismes eucaryotes sans chlorophylle, pas ou peu mobiles. Parmi les champignons, nous trouvons principalement :

- des levures
- des moisissures
- des champignons carpophores

Les levures sont des champignons unicellulaires aptes à provoquer la fermentation des matières organiques animales et végétales. Elles sont composées d'une paroi cellulaire, d'une membrane cytoplasmique, et d'organites caractéristiques d'eucaryotes (noyau, réticulum endoplasmique, appareil de golgi...) (schéma II-54). Le terme courant de levure désigne généralement le genre *Saccharomyces* (levure de bière ou levure de boulangerie). Il existe beaucoup d'autres genres de levures, en particulier *Candida* qui posséde un pouvoir pathogène vis à vis de l'homme.

Les moisissures sont des mycètes pluricellulaires eucaryotes ubiquitaires, souvent parasites de végétaux et de structure proche de celle des levures. Parmi elles, se trouve l'espèce *Botrytis cinerea* responsable, entre autres, de la pourriture grise des vignobles.



Schéma II-54 : Réprésentation schématique d'une levure

Les tests anti-bactériens et anti-fongiques ont été réalisés après la mise en culture de différentes souches de bactéries à Gram + et à Gram - , de champignons et de levures.

La plupart des bactéries ont une température d'incubation à 37 °C, excepté dans notre cas pour *Lactobacillus plantarum* dont la croissance s'effectue à 30 °C, tout comme celle des levures. Les moisissures utilisées ont, elles, été incubées à 25 °C.

Des milieux solides ont été utilisés pour la culture de ces micro-organismes. Pour les bactéries, il s'agit de milieux riches du type MRS (Man Rogosa Sharpe) ou MH (Mueller

Hinton), pour les levures, de type SAB (Sabouraud) ou YPG (Yeast, Peptones, Glucose) et pour les moisissures, de type RPMI 1640 et PDA (Potatoe Dextrose Agar).

V. B. Activités biologiques

V. B. 1. Bactéries et levures

Une première série de tests a consisté à étudier l'effet inhibiteur de glycocarbosilanes et glycocarbosiloxanes (schéma II-55) sur la croissance de bactéries à Gram + et à Gram – ainsi que des levures. Ces quatre composés ont été dissous dans l'éthanol absolu, utilisé comme témoin tout au long des tests, à une concentration de 125, 250 ou 500 mM. Les résultats d'inhibition sont regroupés dans le tableau II-13.



Micro-organisme		II. 24 ^c	II. 26^a	II. 18 ^b	II. 19 ^a
E. coli	Gram -	-	-	-	-
P. aeruginosa	Gram -	-	-	-	-
B. subtilis	Gram +	+	+		
S. cerevisiae		-	-	-	-
K. apiculata	levure	-	+	-	-
P. anomala		+	+	+	+
P. membranifaciens		+	+	+	+

Schéma II-55 : Première série de molécules testées

- : inactif, + : actif ; a - 125 mM, b - 250 mM, c - 500 mM

Tableau II-13 : Pouvoir d'inhibition des quatres glycocarbosilanes

Parmi les quatres molécules testées, aucune ne semble avoir d'effet inhibiteur sur les bactéries à Gram -. En revanche **II. 24** et **II. 26** agissent sur les bactéries à Gram + et certaines

levures (*K. apiculata, P. anomala* et *P. membranifaciens*). Concernant **II. 18** et **II. 19**, les résultats ne sont pas concluants sur les bactéries à Gram +, mais il semble qu'elles possèdent un effet inhibiteur sur certaines levures (*P. anomala et P. membranifaciens*).

Cette étude préliminaire a permis une première sélection. Une deuxième série de tests, sur une gamme plus large de bactéries, a été entreprise avec les molécules décrites sur le schéma II-56. Les molécules, toujours diluées dans l'éthanol (**II. 26, II. 25 et II. 24**) ou dans l'eau distillée (**II. 29**), ont été testées à une concentration de 125 mM, et en prenant respectivement l'éthanol (**T**) ou l'eau (**T**') comme témoin (tableau II-14).



Micro-organisme	Gram	II. 26	II. 25	II. 24	Т	II. 29	Τ'
B. pumulus		++	-	+	-	-	-
B. subtilis	+	+	-	+/-	-	-	-
L. plantarum		-	-	-	-	-	-
S. aureus		+/-	-	+/-	+/-	-	-
E. hirae		+/-	+/-	+/-	+/-	-	-
E. coli	-	-	-	-	+	-	-
S. liquefaciens		+/-	+/-	+/-	+/-	-	-
P. aeruginosa		+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-
P. putida		+/-	-	+/-	+/-	_	-

Schéma II-56 : Deuxième série de molécules testées

- : inactif, + : actif, +/- : résultats non concluants

Tableau II-14 : Pouvoir d'inibition des quatres glycocarbosilanes

Comme précédemment, les résultats, concernant les bactéries à Gram -, ne sont pas concluants. En revanche, il semblerait que le dérivé du L-arabinose (II. 26) possède un pouvoir inhibiteur plus important que le dérivé du D-xylose (II. 24), notamment dans le cas des bactéries à Gram + *B. pumulus* et *B. subtilis* Concernant les bactéries *S. aureus* et *E.*

hirae, il est difficile d'établir des conclusions à cause de l'action de l'éthanol. Par comparaison des pouvoirs d'inhibition de **II. 25** et **II. 26** (analogue du **II. 25** mais protégé), l'importance de posséder des groupements OH libres a été mise en évidence, tandis que celle de l'atome de silicium est déduite de la comparaison entre **II. 29** et son analogue **II. 26** (sans silicium).

V. B. 2. Champignons

Les molécules décrites sur les schémas II-55 et II-56 ont été testées, dans les mêmes conditions de concentration que précédemment, sur une série de moisissures :

- Fusarium proliferatum DMS 840
- Botrytis cinerea DMS 5145
- Botrytis cinerea DMS 5144
- Trichoderma virens DMS 1963
- Geotrichum canditatum DMS 1240
- Absidia corymbifera DMS 1144
- Cunninghamella variotii DMS 1156
- Paecilomyces variotii DMS 1961
- Penicillium funiculosum DMS 10640

Les résultats sont très peu concluants, il semblerait qu'un effet soit observé sur *Botrytis* mais de façon très faible ainsi que sur *Trichoderma virens*.

D'autres tests sont actuellement en cours, notamment sur les glycodendrimères de première génération II. 20 et II. 21 (schéma II-57).



Schéma II-57 : Glycodendrimères siliciés de première génération

VI. Conclusions

La synthèse de glycocarbosilanes par réaction d'hydosilylation s'est révélée inefficace à partir de nos dérivés pentosidiques quel que soit le catalyseur utilisé. En revanche, en utilisant une séquence « hydrosilylation/amidation », des glycocarbosilanes de petite taille ont pu être obtenus et l'étude du pouvoir d'inhibition sur la croissance des bactéries et des champignons a été abordée.

A l'aide de réactions de silylation et de type « click », des glycodendrimères ont été synthétisés, de petite génération dans le cas des silylation, mais de générations 1 et 2 à partir des réactions « click ». La purification de ces glycodendrimères reste néanmoins à optimiser.

VI. Partie expérimentale

Généralités et appareillages : Chapitre I (p 50)

Synthèse du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-O-acétyl-β-D-xylopyranoside (II. 3)

- 1^{ère} étape : 1,2,3,4-tétra-*O*-acétyl-β-D-xylopyranoside (**II. 1**)

Un mélange de D-xylose (8 g, 53,20 mmol), de NaOAc,3H₂O (7,25 g, 53,20 mmol, 1 équiv.) et d'anhydride acétique (60 mL, 639 mmol, 12 équiv.) est chauffé à 100 °C pendant 24 h. Le mélange est refroidi, versé sur de la glace pilée (300 mL) et l'éther (200 mL) est ajouté. La phase organique est lavée par une solution saturée en NaHCO₃ puis par de l'eau jusqu'à pH neutre. Elle est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le solide jaunâtre obtenu est recristallisé dans un minimum d'éthanol absolu. Le 1,2,3,4-tétra-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside est obtenu sous la forme de cristaux blancs (6,05 g).



 $C_{13}H_{18}O_{9}$, 318 g.mol⁻¹ cristaux blancs

- Rdt = 54 %

- Rf (EP/AcOEt 1:4) = 0,35
- F = $125-129 \,^{\circ}$ C (litt. : $121-128 \,^{\circ}$ C)^{II. 48}

 $- [\alpha_D] = -15.7 (c \ 1.34 \text{ CHCl}_3) (litt. : -25.0 (c \ 10.00 \text{ CHCl}_3))^{II. 48}$

- IR (pastille KBr), cm⁻¹: 2967 (f), 2888 (f), 1745 (F), 1380 (m), 1221 (F), 1083 (m), 1041 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 341,0849 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 341,0840 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃; 250 MHz), δ (ppm) : 2,00-2,20 (12H, 4CH₃ (OAc)), 3,35 (dd, 1H, J_{5a/4} = 8,5 Hz, J_{5a/5e} = 12,0 Hz, H_{5a}), 4,16 (dd, 1H, J_{5e/4} = 4,9 Hz, J_{5e/5a} = 12,0 Hz, H_{5e}), 4,93-5,10 (2H, H₂ et H₄), 5,22 (t, 1H, J_{3/2} = J_{3/4} = 8,2 Hz, H₃), 5,73 (d, 1H, J_{1β/2} = 6,8 Hz, H_{1β}).

- RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 20,7-20,9 (4CH₃ (OAc)), 62,9 (C₅), 68,4 (C₄), 69,6 (C₂), 71,0 (C₃), 92,1 (C₁₈), 169,1-169,9 (4C_q (OAc)).

- Microanalyse : calculée C : 49,06 % ; H : 5,66 % expérimentale C : 49,00 % ; H : 5,56 %

- 2^{eme} étape : 2,3,4-tri-O-acétyl-1-bromo- α -D-xylopyranoside (II. 2)

A une solution de 1,2,3,4-tétra-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside (2,05 g, 9,43 mmol) dans le CH₂Cl₂ (40 mL) sous atmosphère d'argon, refroidie à 0 °C est ajoutée goutte à goutte une solution de HBr 33 % dans l'acide acétique (8,1 mL, 47,15 mmol, 5 équiv.). Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 h puis additionné de dichlorométhane (60 mL). La solution est versée sur de la glace pilée (200 mL). La phase organique est lavée par une solution saturée en NaHCO₃ (4×50 mL), puis par H₂O (4×50 mL). Elle est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Les cristaux gris obtenus sont immédiatement engagés dans la 3^{ème} étape du fait de leur instabilité (2,65 g).



 $C_{11}H_{15}O_7Br$, 338,9 g.mol⁻¹ cristaux gris

- Rdt = 83 %

- Rf (EP/AcOEt 3:7) = 0,73

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 2,00-2,15 (9H, 3CH₃ (OAc)), 3,86 (d, 1H, J_{5a/5e} = 11,3 Hz, H_{5a}), 4,08 (dd, 1H, J_{5e/4} = 6,0 Hz, J_{5a/5e} = 11,3 Hz, H_{5e}), 4,75 (dd, 1H, J_{2/1α} = 4,0 Hz, J_{2/3} = 9,9 Hz, H₂), 4,95-5,15 (1H, H₄), 5,58 (t, 1H, J_{3/2} = J_{3/4} = 9,9 Hz, H₃), 6,60 (d, 1H, J_{1α/2} = 4,0 Hz, H_{1α}).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 20,67 (3CH₃(OAc)), 62,5 (C₅), 68,1 (C₄), 69,5 (C₃), 70,1 (C₂), 87,7 (C_{1 α}), 169,9-169,8 (3C_q (OAc)).

- 3^{ème} étape : 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl-β-D-xylopyranoside (**II. 3**)

A une solution de 2,3,4-tri-*O*-acétyl-1-bromo- α -D-xylopyranoside (2,45 g, 7,21 mmol) dans le CH₂Cl₂ (45 mL) sont additionnés Ag₂O, (1,67 g, 7,21 mmol, 1 équiv.), CaSO₄ (1 g, 7,35 mmol, 1,1 équiv.) puis l'éthylène glycol (2 mL, 36,05 mmol, 5 équiv.). Le mélange est agité à température ambiante sous atmosphère d'argon pendant 48 h. Après évaporation sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice sous pression atmosphérique (EP/AcOEt 1 : 9). Le 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-O-acétyl- β -D-xylopyranoside est obtenu sous la forme d'un solide blanc (1,32 g).



 $C_{13}H_{20}O_{9}$, 320 g.mol⁻¹ solide blanc

- Rdt = 57 %

- Rf (EP/AcOEt 1:4) = 0,48

 $- F = 79-80 \circ C (litt. : 88-89 \circ C)^{II.49}$

 $- [\alpha_D] = -20.8 (c \ 1.54 \text{ CHCl}_3) (litt. : -29.0 (c \ 1 \text{ CHCl}_3))^{II. 49}$

- IR (pastille KBr), cm⁻¹: 3525 (F), 2955 (f), 2889 (f), 1748 (F), 1369 (m), 1224 (F), 1068 (m), 1051 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 343,1005 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 343,0908 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,90-2,10 (9H, 3CH₃ (OAc)), 3,35 (dd, 1H, J_{5a/4} = 9,3 Hz, J_{5a/5e} = 11,6 Hz, H_{5a}), 3,55-3,85 (4H, H₁, et H₂), 4,05 (dd, 1H, J_{5e/4} = 5,3 Hz, J_{5a/5e} = 11,6 Hz, H_{5e}), 4,50 (d, 1H, J_{1β/2} = 7,1 Hz, H_{1β}), 4,80-4,95 (2H, H₂ et H₄), 5,15 (t, 1H, J_{3/2} = J_{3/4} = 8,9 Hz, H₃).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 20,67 (3CH₃ (OAc)), 61,3 (C₂), 61,9 (C₅), 68,6 (C₁), 70,7 (C₄), 73,3 (C₂), 73,4 (C₃), 100,9 (C_{1β}), 169,4, 169,7, 169,9 (C_q (OAc)).

- Microanalyse : calculée C : 48,75 % ; H : 6,25 %

expérimentale C : 48,51 % ; H : 6,13 %

Synthèse du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-O-acétyl-α-L-arabinopyranoside (II. 6)

- 1^{ère} étape : 1,2,3,4-tétra-*O*-acétyl-α-L-arabinopyranoside (**II. 4**)

Le 1,2,3,4-tétra-*O*-acétyl- α -L-arabinopyranoside est obtenu de la même façon que le 1,2,3,4-tétra-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside avec le L-arabinose (10 g, 66,6 mmol), NaOAc,3H₂O (9,1 g, 66,6 mmol, 1 équiv.) et l'anhydride acétique (76 mL, 799 mmol, 12 équiv.). Le 1,2,3,4-tétra-*O*-acétyl- α -L-arabinopyranoside est obtenu sous la forme de cristaux blancs (4,65 g).



 $C_{13}H_{18}O_{9}$, 318 g.mol⁻¹ cristaux blancs

- Rdt = 24 %

- Rf (EP/AcOEt 1:4) = 0,74
- $F = 108-110 \circ C (litt. : 94 \circ C)^{II.50}$
- $[\alpha_D]$ = +41,1 (c 0,95 CHCl₃) (litt. : +42,0 (c 0,5 CHCl₃))^{II. 48}

- IR (pastille KBr), cm⁻¹ : 2897 (f), 2877 (f), 1737 (F), 1435 (m), 1375 (F), 1234 (F), 1097 (F), 1044 (F).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 341,0849 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 341,0859 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,81 (s, 3H, CH₃ (OAc)), 1,83 (s, 3H, CH₃ (OAc)), 1,88 (s, 3H, CH₃ (OAc)), 1,92 (s, 3H, CH₃ (OAc)), 3,58 (d, 1H, J_{5a/5e} = 13,0 Hz, H_{5e}), 3,81 (dd, 1H, J_{5e/4} = 2,3 Hz, J_{5e/5a} = 13,0 Hz, H_{5a}), 4,83-4,90 (1H, H₃), 4,99-5,11 (2H, H₂ et H₄), 5,46 (d, 1H, J_{1α/2} = 6,7 Hz, H_{1α}).

- RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 20,3, 20,4, 20,5, 20,6 (CH₃ (OAc)), 63,7 (C₅), 67,0 (C₄), 67,9 (C₂), 69,6 (C₃), 91,9 (C_{1α}), 168,8-169,1-169,6-169,9 (C_q (OAc)).

- Microanalyse : calculée C : 49,06 % ; H : 5,66 % expérimentale C : 48,87 % ; H : 5,74 %

- $2^{\text{ème}}$ étape : 2,3,4-tri-*O*-acétyl-1-bromo- β -L-arabinopyranoside (**II. 5**)

Le 2,3,4-tri-*O*-acétyl-1-bromo- β -L-arabinopyranoside est obtenu comme le 2,3,4-tri-*O*-acétyl-1-bromo- α -D-xylopyranoside avec le 1,2,3,4-tétra-*O*-acétyl- α -L-arabinoyranoside (2,5 g, 6,579 mmol) et HBr 33 % en solution dans l'acide acétique (5,5 mL, 31,489 mmol, 5 équiv.). Les cristaux jaunes obtenus (1,78 g) sont immédiatement engagés dans la 3^{ème} étape du fait de leur instabilité.



 $C_{11}H_{15}O_7Br$, 338,9 g.mol⁻¹ cristaux jaunes - Rdt = 80 %

- Rf (EP/AcOEt 3:7) = 0,62

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,95 (s, 3H, CH₃ (OAc)), 2,04 (s, 3H, CH₃ (OAc)), 2,10 (s, 3H, CH₃ (OAc)), 3,88 (dd, 1H, J_{5e/4} = 1,3 Hz, J_{5a/5e} = 13,3 Hz, H_{5e}), 4,12 (dd, 1H, J_{5a/4} = 6,0 Hz, J_{5a/5e} = 13,3 Hz, H_{5a}), 4,95 (dd, 1H, J_{2/1β} = 3,8 Hz, J_{2/3} = 9,9 Hz, H₂), 5,26-5,35 (2H, H₃ et H₄), 6,62 (d, 1H, J_{1β/2} = 3,8 Hz, H_{1β}).

- RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 20,4, 20,5, 20,6 (CH₃ (OAc)), 64,5 (C₅), 67,3 (C₄), 67,6 (C₃), 67,7 (C₂), 89,7 (C_{1β}), 169,5 (3C_q (OAc)).

- 3^{eme} étape : 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-arabinopyranoside (II. 6)

Le 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-arabinopyranoside est obtenu en suivant le mode opératoire décrit précédemment pour la synthèse du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside avec l'éthylène glycol (1,15 mL, 20,55 mmol, 5 équiv.), Ag₂O (953 mg, 4,11 mmol, 1 équiv.) et CaSO₄ (1 g, 7,35 mmol, 1,7 équiv.) dans le CH₂Cl₂ (40 mL). Le 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-arabinopyranoside est obtenu sous la forme d'un solide beige (447 mg).



 $C_{13}H_{20}O_9$, 320 g.mol⁻¹ solide beige

- Rdt = 63 %

- Rf (EP/AcOEt 1:4) = 0,49

 $- F = 90-94 \ ^{\circ}C \ (litt. : 90,5-91,5 \ ^{\circ}C)^{II. 50}$

 $-\alpha_{\rm D} = +19,1 \text{ (c } 0,87 \text{ CHCl}_3\text{) (litt.} : +53,0 \text{ (c } 1,9 \text{ CHCl}_3\text{))}^{\text{II. 50}}$

- IR (pastille KBr), cm⁻¹: 3534 (F), 2894 (m), 1752 (F), 1458 (f), 1373 (F), 1233 (F), 1097 (F), 1056 (F).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 343,1005 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 343,1010 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃; 250 MHz), δ (ppm) : 2,01 (s, 3H, CH₃ (OAc)), 2,09 (s, 3H, CH₃ (OAc)), 2,15 (s, 3H, CH₃ (OAc)), 3,53-3,88 (5H, H₁', H₂' et H_{5e}), 3,98 (dd, 1H, J_{5a/4} = 3,1 Hz, J_{5a/5e} =

13,0 Hz, H_{5a}), 4,39 (d, 1H, $J_{1\alpha/2} = 7,1$ Hz, $H_{1\alpha}$), 4,98 (dd, 1H, $J_{3/4} = 3,4$ Hz, $J_{3/2} = 9,7$ Hz, H_3), 5,15 (dd, 1H, $J_{2/1\alpha} = 7,1$ Hz, $J_{2/3} = 9,7$ Hz, H_2), 5,19-5,25 (1H, H_4). - RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 20,1, 20,2, 20,3 (CH₃ (OAc)), 60,8 (C₂·), 62,9 (C₅), 67,3 (C₄), 68,7 (C₁·), 69,8 (C₂), 70,9 (C₃), 100,7 (C_{1\alpha}), 169,1, 169,5, 169,7 (C_q (OAc)).

- Microanalyse : calculée C : 48,75 % ; H : 6,25 %

expérimentale C : 48,33% ; H : 6,25 %

Synthèse du 2'-hydroxyéthyl-a-L-arabinopyranoside (II. 7)

Le 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-arabinopyranoside (450 mg, 1,406 mmol) est dilué dans un mélange CH₂Cl₂/MeOH (1/1) (20 mL) sous atmosphère d'argon, et à température ambiante. A ce mélange est additionnée goutte à goutte une solution de MeONa (0,5 M) (4,5 mL, 2,109 mmol, 1,5 équiv.) et le mélange est laissé sous agitation pendant 24 h. La solution est neutralisée par la résine Amberlite IR120 H. Après filtration sur papier filtre et évaporation sous pression réduite, le 2'-hydroxyéthyl- α -L-arabinopyranoside est obtenu sous la forme d'une huile jaune (270 mg).



- Rdt = 100 %

- Rf (CH₂Cl₂/MeOH 4 : 1) = 0,38

- IR (Film), cm⁻¹: 3382 (F), 2927 (F), 1351 (f), 1257 (m), 1084 (F).

- RMN ¹H (MeOD ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,46-3,68 (6H, H₁', H₂', H₂, H₃ et H_{5e}), 3,72-3,86 (3H, H₁', H₄ et H_{5a}), 4,17 (d, 1H, J_{1α/2} = 6,9 Hz, H_{1α}).

- RMN ¹³C (MeOD ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 62,5 (C₂), 67,5 (C₅), 70,0 (C₄), 72,5 (C₁), 72,8 (C₂), 74,4 (C₃), 105,3 (C_{1α}).

Synthèse du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranoside (II. 8)

- 1^{ère} étape : 2,3,4-tri-*O*-benzyl-1-bromo-D-xylopyranoside

A une solution de 2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranose (297 mg, 0,707 mmol) dans une solution de CH₂Cl₂ (2 mL) et de DMF (20 μ L), est additionné goutte à goutte le bromure

d'oxalyle (0,153 mL, 1,63 mmol, 2,3 équiv.). Le mélange est laissé sous atmosphère d'argon, à température ambiante pendant 1 h puis lavé par H₂O (4×20 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le 2,3,4-tri-*O*-benzyl-1-bromo-D-xylopyranoside, obtenu sous la forme d'une huile marron foncé (371 mg), est utilisé sans purification dans l'étape suivante.

- 2^{ème} étape : 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranoside

A une solution de 2,3,4-tri-*O*-benzyl-1-bromo-D-xylopyranoside (0,707 mmol) dans le CH_2Cl_2 (15 mL), sont additionnés Ag_2O (163 mg, 0,707 mmol, 1 équiv.), $CaSO_4$ (1 g), puis l'éthylène glycol (0,195 mL, 3,535 mmol, 5 équiv.). Le mélange est agité à température ambiante sous atmosphère d'argon pendant 24 h. Après évaporation sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice sous pression atmosphérique (EP/AcOEt 3 : 2). Le 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranoside est obtenu sous la forme d'une huile orange (125 mg).



 $C_{28}H_{32}O_6$, 464 g.mol⁻¹ huile orange, Mélange α/β

- Rdt = 57 %

- Rf (EP/AcOEt 3 : 2) = 0,28
- IR (Film), cm⁻¹: 3461 (F), 3063 (f), 2924 (F), 1497 (f), 1454 (m), 1074 (F), 736 (F), 698 (F).
- SMHR : Masse calculée $[M+Na^+] = 487,2097 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 487,2095 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃; 250 MHz), δ (ppm) : 3,05-3,20 (1H, H_{5a}β), 3,22-3,90 (17H, H_{1'α}, H_{1'β}, H_{2'α}, H_{2'β}, H_{2α}, H_{2β}, H_{3α}, H_{3β}, H_{4α}, H_{4β}, H_{5aα}, H_{5eα} et H_{5eβ}), 4,26 (d, 1H, J_{1β/2} = 7,7 Hz, H_{1β}), 4,41-4,87 (13H, 3CH_{2α} (OBn), 3CH_{2β} (OBn) et H_{1α}), 7,04-7,35 (30H, CH_α (OBn) et CH_β (OBn)).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 60,2 (C_{5 α}), 61,6 (C_{2' α}), 62,0 (C_{2' β}), 63,9 (C_{5 β}), 70,4 (C_{1' α}), 72,5 (C_{1' β}), 73,4, 75,2, 75,6 (CH_{2 β} (OBn)), 73,5 , 73,7, 75,8 (CH_{2 α} (OBn)), 77,8 (C_{3 β} ou C_{4 β}), 78,1 (C_{3 α} ou C_{4 α}), 79,7 (C_{2 α}), 81,3 (C_{3 α} ou C_{4 α}), 81,9 (C_{2 β}), 83,8 (C_{3 β} ou C_{4 β}), 97,9 (C_{1 α}), 104,6 (C_{1 β}), 127,7-128,5 (CH_{α} (OBn) et CH_{β} (OBn)), 137,9-138,6 (6C_q (OBn)).

Synthèse du 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-O-benzyl-L-arabinopyranoside (II. 9)

Le 2,3,4-tri-*O*-benzyl-1-bromo-L-arabinopyranoside est obtenu suivant la méthode décrite pour le 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranoside avec le 2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-arabinopyranose (290 mg, 0,69 mmol) et le bromure d'oxalyle (0,150 mL, 1,589 mmol, 2,3 équiv.) dans la première étape, Ag₂O (232 mg, 0,690 mg, 1 équiv.) et l'éthylène glycol (0,192 mL, 3,45 mmol, 5 équiv.) dans la seconde. Le 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-arabinopyranoside est obtenu sous la forme d'une huile orange (126 mg).



 $C_{28}H_{32}O_6$, 464 g.mol⁻¹ huile orange, Mélange α/β

- Rdt = 38 %

- Rf (EP/AcOEt 6:4) = 0,38

- IR (Film), cm⁻¹: 3461 (F), 3064 (f), 2924 (F), 1496 (m), 1454 (m), 1091 (F), 733 (F), 699 (m).

-SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 487,2097 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 487,2104 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃; 250 MHz), δ (ppm) : 3,03-3,12 (1H, H_{5ea}), 3,31-4,02 (17H, H_{1'a}, H_{1'β}, H_{2'a}, H_{2'β}, H_{2'a}, H_{2β}, H_{3α}, H_{3β}, H_{4α}, H_{4β}, H_{5aβ}, H_{5eβ} et H_{5aα}), 4,21 (d, 1H, J_{1α/2} = 6,9 Hz, H_{1α}), 4,44-4,78 (13H, 3CH_{2α} (OBn), 3CH_{2β} (OBn) et H_{1β}), 7,02-7,40 (30H, CH_α (OBn) et CH_β (OBn)).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 60,6 (C₅ β), 61,71 (C₂ β), 62,1 (C₂ α), 62,9 (C₅ α), 70,9 (C₁ β), 71,4 (C₁ α), 71,8, 72,5, 74,1 (CH₂ β (OBn)), 72,1 (C₄ α), 72,3, 72,4, 75,3 (CH₂ α (OBn)), 73,7 (C₄ β), 76,5, 78,3 (C₂ β ou C₃ β), 79,1, 80,0 (C₂ α ou C₃ α), 99,1 (C₁ β), 104,2 (C₁ α), 127,5-128,3 (CH α (OBn) et CH β (OBn)), 137,9-138,5 (6C_q (OBn)).

Synthèse de l'allyl-2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranoside (II. 10)

1^{ère} étape : allyl-D-xylopyranoside
 Voir chapitre I (p 53)

- 2^{ème} étape : allyl-2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranoside

A une suspension d'hydrure de sodium (60 % dans l'huile) (2,97 g, 79,92 mmol, 6 équiv.) dans le DMSO (200 mL), sous atmosphère d'argon, est ajouté goutte à goutte l'allyl-D-xylopyranoside dilué dans le DMSO (20 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 h. Le bromure de benzyle (9,5 mL, 79,92 mmol, 6 équiv.) est ensuite additionné lentement à l'aide d'une seringue ; du DMSO (35 mL) est ajouté pour homogénéiser l'ensemble qui est laissé sous agitation à température ambiante, sous atmosphère d'argon pendant 24 h. Le méthanol (10 mL) puis l'eau (200 mL) sont alors additionnés. La phase aqueuse est reprise par l'Et₂O (5×100 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur gel de silice sous pression atmosphérique (EP/AcOEt 9 : 1), l'allyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranoside (mélange α/β) est obtenu sous la forme d'une huile jaune (1,29 g).



 $C_{29}H_{32}O_5$, 460 g.mol⁻¹ huile jaune, Mélange α/β

- Rdt = 21 %

- Rf (EP/AcOEt 9:1) = 0,55

- IR (film), cm⁻¹ : 3064 (f), 3030 (f), 2874 (F), 1645(f), 1454 (f), 1497 (f), 1074 (F), 734 (m), 695 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 483,2147 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 483,2154 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,15-3,25 (1H, H_{5aβ}), 3,35-3,42 (1H,H_{2β}), 3,46 (dd, 1H, J_{2α/1α} = 3,6 Hz, J_{2α/3α} = 9,7 Hz, H_{2α}), 3,52-3,68 (5H, H_{3β}, H_{4α et β} et H_{5aα/eα}), 3,88-4,04 (3H, H_{1'α}, H_{3α} et H_{5eβ}), 4,08-4,21 (2H, H_{1'α/β}), 4,32-4,36 (1H, H_{1'β}), 4,40 (d, 1H, J_{1β/2β} = 7,5 Hz, H_{1β}), 4,58-4,99 (13H, 3CH_{2α} (OBn), 3CH_{2β} (OBn) et H_{1α}), 5,16-5,27 (2H, H_{3'aα} et H_{3'aβ}), 5,28-5,39 (2H, H_{3'bα} et H_{3'bβ}), 5,85-6,00 (2H, H_{2'α} et H_{2'β}), 7,11-7,45 (30H, CH_α (OBn) et CH_β (OBn)).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 60,8 (C_{5 α}), 63,9 (C_{5 β}), 68,0 (C_{1' α}), 70,2 (C_{1' β}), 73,3, 73,5, 75,8 (CH_{2 α} (OBn)), 73,6, 75,0, 75,6 (CH_{2 β} (OBn)), 77,9 (C_{4 β}), 78,1 (C_{4 α}), 79,6 (C_{2 α}), 81,4 (C_{3 α}), 81,9 (C_{2 β}), 83,8 (C_{3 β}), 95,7 (C_{1 α}), 103,3 (C_{1 β}), 117,3, 118,1 (C_{3' α} ou C_{3' β}),

127,6-128,9 (CH_{α} (OBn) et CH_{β} (OBn)), 134,3, 134,5 (C_{2' α} ou C_{2' β}), 138,7-139,5 (6C_q (OBn)).

Synthèse du hex-5'-ényl-2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranoside (II. 11)

- 1^{ère} étape : hex-5'-ényl-D-xylopyranoside

Le 5-hexèn-1-ol (0,8 mL, 6,66 mmol, 2 équiv.) est additionné lentement au D-xylose (500 mg, 3,33 mmol) dans le THF (10 mL). La solution est portée à reflux sous atmosphère d'argon et l'APTS (380 mg, 1,99 mmol, 0,6 équiv.) est additionné en 3 fois toutes les heures. Après 24 h à reflux et sous agitation, le brut réactionnel est évaporé sous pression réduite pour libérer un liquide utilisé tel quel dans la $2^{\text{ème}}$ étape.

- 2^{ème} étape : hex-5'-ényl-2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranoside

NaH à 60 % dans l'huile, (672 mg, 19,98 mmol, 6 équiv.) est mis en suspension dans le DMSO (50 mL) sous atmosphère d'argon. A ce mélange est ajouté le hex-5'-ényl-Dxylopyranoside précédemment obtenu, dilué dans le DMSO (5 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 h, puis le bromure de benzyle (2,4 mL, 19,98 mmol, 6 équiv.) est additionné lentement à l'aide d'une seringue. Après agitation pendant 24 h, du méthanol (5 mL) et de l'eau (50 mL) sont additionnés. La phase aqueuse est reprise par Et₂O (5×30 mL) et la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice sous pression atmosphérique (EP/AcOEt 9:1). Le hex-5'-ényl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranoside (mélange α/β) est obtenu sous la forme d'une huile jaune foncé (180 mg).



 $C_{32}H_{38}O_5$, 502 g.mol⁻¹ huile jaune foncé, Mélange α/β

- Rdt = 11 %

- Rf (EP/AcOEt 9:1) = 0,62

- IR (film), cm⁻¹ = 3063 (m), 3031 (m), 2874 (F), 1640 (f), 1496 (f), 1454 (m), 1072 (F), 737 (m), 698 (f).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 525,2617 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 525,2621 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,38-1,57 (4H, H_{3'α} et H_{3'β}), 1,60-1,75 (4H, H_{2'α} et H_{2'β}), 2,05-2,25 (4H, H_{4'α} et H_{4'β}), 3,33-3,25 (1H, H_{5αβ}), 3,33-3,70 (10H, H_{1'α}, H_{1'aβ}, H_{2α}, H_{2β}, H_{3β}, H_{4α}, H_{4β}, H_{5αα} et H_{5eα}), 3,85-3,95 (3H, H₃, H_{1'bβ} et H_{5eβ}), 4,32 (d, 1H, J_{1β/2β} = 7,6 Hz, H_{1β}), 4,46-4,96 (13H, 3CH_{2α} (OBn), 3CH_{2β} (OBn), et H_{1α}), 4,98-5,08 (4H, H_{6'α} et H_{6'β}), 5,69-5,90 (2H, H_{5'α} et H_{5'β}), 7,10-7,40 (30H, CH_α (OBn) et CH_β (OBn)).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 25,0 (C_{3'\beta}), 25,4 (C_{3'\alpha}), 28,8 (C_{2'\alpha}), 29,2 (C_{2'\beta}), 33,4 (C_{4'\beta}), 33,5 (C_{4'\alpha}), 59,9 (C_{5\alpha}), 63,9 (C_{5\beta}), 66,1 (C_{1'\alpha}), 67,9 (C_{1'\beta}), 73,2, 73,5, 75,1 (CH_{2\alpha} (OBn)), 73,3, 74,9, 75,6 (CH_{2\beta} (OBn)), 77,9 (C_{4\beta}), 78,2 (C_{4\alpha}), 79,8 (C_{2\alpha}), 81,4 (C_{3\alpha}), 81,9 (C_{2\beta}), 83,8 (C_{3\beta}), 96,9 (C_{1\alpha}), 104,1 (C_{1\beta}), 114,7 (C_{6'\alpha} et C_{6'\beta}), 127,5-128,4 (CH_{\alpha} (OBn) et CH_{\beta} (OBn)), 138,2-140,0 (C_{5'\alpha}, C_{5'\beta} et 6C_q (OBn)).

Synthèse du déc-9'-ényl-2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranoside (II. 12)

- 1^{ère} étape : déc-9'-ényl-D-xylopyranoside

Le 9-décèn-1-ol (1,2 mL, 6,66 mmol, 2 équiv.) est additionné goutte à goutte au Dxylose (500 mg, 3,33 mmol) dans le THF (10 mL). La solution est portée à reflux sous atmosphère d'argon et l'APTS (380 mg, 1,99 mmol, 0,6 équiv.) est additionné en 3 fois toutes les heures. Après 24 h, le brut réactionnel est évaporé sous pression réduite. Le liquide obtenu est utilisé tel quel dans la $2^{\text{ème}}$ étape.

- 2^{ème} étape : déc-9'-ényl-2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranoside

NaH à 60 % dans l'huile (672 mg, 19,98 mmol, 6 équiv.), est mis en suspension dans le DMSO (50 mL) sous atmosphère d'argon. A ce mélange est ajouté le liquide noir, précédemment obtenu, dilué dans le DMSO (5 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 h, puis le bromure de benzyle (2,4 mL, 19,98 mmol, 6 équiv.) est additionné goutte à goutte. Après agitation pendant 24 h, du méthanol (5 mL) et de l'eau (50 mL) sont additionnés. La phase aqueuse est reprise par Et₂O (5×30 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice sous pression atmosphérique (EP/AcOEt 9 : 1). Le déc-9'ényl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranoside (mélange α/β) est obtenu sous la forme d'une huile jaune (498 mg).



 $C_{36}H_{46}O_5$, 558 g.mol⁻¹ huile jaune, Mélange α/β

- Rdt = 27 %

- Rf (EP/AcOEt 9:1) = 0,78

- IR (film), cm⁻¹ = 3064 (m), 3031 (m), 2855 (F), 1640 (f), 1496 (f), 1454 (m), 1072 (F), 737 (m), 698 (f).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 581,3243 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 581,3223 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,20-1,55 (24H, H_{2'α}, H_{2'β}, H_{3'α}, H_{3'β}, H_{4'α}, H_{4'α}, H_{5'α}, H_{5'β}, H_{6'α}, H_{6'β}, H_{7'α} et H_{7'β}), 1,97-2,21 (4H, H_{8'α} et H_{8'β}), 2,12-3,28 (1H, H_{5aβ}), 3,32-3,67 (10H, H_{1'α}, H_{1'β}, H_{2α}, H_{2β}, H_{3β}, H_{4α}, H_{4β}, H_{5aα} et H_{5eα}), 3,84-3,96 (3H, H_{1'β}, H_{3α} et H_{5eβ}), 4,32 (d, 1H, J_{1β/2β} = 7,7 Hz, H_{1β}), 4,56-4,93 (13H, 3CH_{2α} (OBn), 3CH_{2β} (OBn) et H_{1α}), 4,94-5,06 (4H, H_{10'aα}, H_{10'aβ} et H_{10'bβ}), 5,71-5,90 (2H, H_{9'α} et H_{9'β}), 7,21-7,45 (30H, CH_α (OBn) et CH_β (OBn)).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 26,2 (C₃·), 28,9, 29,0, 29,1, 29,4, 29,8 (C₂·, C₄·, C₅·, C₆· et C₇·), 33,8 (C₈·), 59,9 (C₅ α), 63,9 (C₅ β), 66,1 (C₁· α), 67,3 (C₁· β), 73,2, 73,5, 75,7 (CH₂ α (OBn)), 73,4, 74,9, 75,6 (CH₂ β (OBn)), 77,9 (C₄ β), 78,2 (C₄ α), 79,9 (C₂ α), 81,4 (C₃ α), 82,0 (C₂ β), 83,8 (C₃ β), 96,9 (C₁ α), 104,2 (C₁ β), 114,2 (C₁₀· α et C₁₀· β), 127,5-128,8 (CH_{\alpha}/ β (OBn)), 138,2-139,1 (C₉· α , C₉· β et 6C_q (OBn)).

Synthèse du 10-benzoxydécène (II. 13)

A une suspension de NaH à 60 % dans l'huile (680 mg, 20 mmol, 2 équiv.) dans le DMSO (50 mL) est ajouté, sous argon, le 9-décèn-1-ol (1,8 mL, 10 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 h puis le bromure de benzyle (2,4 mL, 20 mmol, 2 équiv.) est additionné lentement à l'aide d'une seringue. Après agitation pendant 24 h, du méthanol (5 mL) et de l'eau (50 mL) sont additionnés et la phase aqueuse est reprise à l'éther (5×30 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice sous pression atmosphérique (EP) pour libérer le 10-benzoxydécène sous la forme d'une huile incolore (1,2 g).



 $C_{17}H_{26}O$, 246 g.mol⁻¹ Huile incolore

- Rdt = 49 %

- Rf(EP) = 0.37

- IR (film), cm⁻¹ = 3034 (m), 2930 (F), 2850 (F), 1640 (f), 1492 (f), 1450 (m), 1202 (F), 1095 (m), 1025 (f).

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,15-1,75 (12H, H₄, H₅, H₆, H₇, H₈ et H₉), 1,95-2,15 (2H, H₃), 3,45 (t, 2H, J_{1/2} = 6,6 Hz, H₁₀), 4,47 (s, 2H, CH₂ (OBn)), 4,90-5,10 (2H, H_{1a} et H_{1b}), 5,60-5,92 (1H, H₂), 7,10-7,37 (5H, CH (OBn)).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 26,7 (C₈), 28,9-29,8 (C₄, C₅, C₆, C₇ et C₉), 33,8 (C₃), 70,4 (C₁₀), 72,8 (CH₂ (OBn)), 114,2 (C₁), 127,4-128,3 (CH (OBn)), 138, 7 (C_q (OBn)), 139,0 (C₂).

Synthèse de l'allyl-2,3,4-tri-O-acétyl-D-xylopyranoside (II. 14)

L'allyl-D-xylopyranoside est obtenu comme précédemment avec respectivement le Dxylose (2 g, 13,32 mmol), le sulfate de calcium (1 g), l'alcool allylique (28 mL, 413 mmol, 31 équiv.) et l'acide sulfurique concentré (0,24 mL, 4,40 mmol, 0,33 équiv.). L'huile jaune obtenue est reprise dans l'acide acétique (20 mL, 212 mmol, 16 équiv.). Après quelques minutes sous agitation, CH₃COONa (1,8 g, 13,32 mmol, 1 équiv.) est additionné et la solution est portée à 100 °C pendant 1 h. Le mélange est refroidi, versé sur de la glace pilée (200 mL) et additionné d'éther (100 mL). La phase organique est lavée par une solution saturée en NaHCO₃ puis par de l'eau jusqu'à pH neutre. Elle est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice sous pression atmosphérique (AcOEt/EG 4 : 1) pour libérer l'allyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl-D-xylo pyranoside sous la forme d'une pâte jaune (2,29 g).



 $C_{14}H_{20}O_8$, 316 g.mol⁻¹ Pâte jaune, mélange α/β

- Rdt = 55 %

- Rf (AcOEt/EG 4:1) = 0,67

- IR (film), $cm^{-1} = 3436$ (F), 2941 (F), 1753 (F), 1647 (m), 1430 (F), 937 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 339,1056 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 339,1046 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,95-2,10 (18H, 3CH_{3α} (OAc) et 3CH_{3β} (OAc)), 3,39 (dd, 1H, J_{5aβ/4β} = 8,9 Hz, J_{5aβ/5eβ} = 11,8 Hz, H_{5aβ}), 3,65 (t, 1H, J_{5aα/4α} = J_{5aα/5eα} = 10,9 Hz, H_{5aα}), 3,80 (dd, 1H, J_{5eα/4α} = 6,0 Hz, J_{5aα/5eα} = 10,9 Hz, H_{5eα}), 3,89-4,37 (5H, H_{1'α}, H_{1'β}, H_{5eβ}), 4,57 (d, 1H, J_{1β/2β} = 6,7 Hz, H_{1β}), 4,83 (dd, 1H, J_{2α/1α} = 3,5 Hz, J_{2α/3α} = 10,1 Hz, H_{2α}), 4,88-5,02 (2H, H_{4α} et H_{2β}), 5,05 (d, 1H, J_{1α/2α} = 3,5 Hz, H_{1α}), 5,09-5,40 (6H, H_{3'α}, H_{3'β}, H_{3β} et H_{4β}), 5,50 (t, 1H, J_{3α/2α} = J_{3α/4α} = 10,1 Hz, H_{3α}), 5,75-5,95 (2H, H_{2'α} et H_{2'β}).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 20,3 (3CH_{3 α} (OAc) et 3CH_{3 β} (OAc)), 58,1 (C_{5 α}), 61,6 (C_{5 β}), 68,1 (C_{1 α}), 68,6 (C_{4 β}), 69,0 (C_{4 α}), 69,2 (C_{1 β}), 69,3 (C_{3 α}), 70,4 (C_{2 β}), 70,6 (C_{2 α}), 71,1 (C_{3 β}), 94,5 (C_{1 α}), 99,2 (C_{1 β}), 116,8 (C_{3 β}), 117,3 (C_{3 α}), 133,1 (C_{2 α}), 133,3 (C_{2 β}), 169,5-169,7 (6C_q (OAc)).

Synthèse du 2'-mésyloxyéthyl-2,3,4-tri-O-acétyl-B-D-xylopyranoside (II. 15)

A une solution de 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside (1,66 g, 5,19 mmol) dans CH₂Cl₂ (25 mL), refroidie à 0 °C est ajoutée, sous atmosphère d'argon, la triéthylamine (1,1 mL, 7,78 mmol, 1,5 équiv.). Après 15 minutes d'agitation, le chlorure de mésyle (0,51 mL, 6,49 mmol, 1,25 équiv.) est additionné puis, après 2 h d'agitation à température ambiante, 20 mL d'H₂O sont ajoutés. La phase organique est lavée jusqu'à pH neutre par H₂O, séchée sur MgSO₄, filtrée, puis évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice sous pression atmosphérique (EP/AcOEt 1 : 9). Le 2'-mésyloxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside est obtenu sous la forme d'une huile jaune (1,99 g).



 $C_{14}H_{22}O_{11}S$, 398 g.mol⁻¹ Huile jaune

- Rdt = 96 %

- Rf (EP/AcOEt 1:1) = 0,60

- IR (Film), cm⁻¹: 2941 (m), 1747 (F), 1433 (F), 1353 (F), 1226 (F), 1066 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 421,0781 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 421,0778 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃; 250 MHz), δ (ppm) : 1,75-1,92 (9H, 3CH₃ (OAc)), 2,82 (s, 3H, CH₃ (OMs)), 3,23 (dd, 1H, J_{5a/4} = 8,8 Hz, J_{5a/5e} = 11,9 Hz, H_{5a}), 3,56-3,69 (1H, H₁·), 3,81-3,91 (1H, H₁·), 3,94 (dd, 1H, J_{5e/4} = 5,2 Hz, J_{5e/5a} = 11,9 Hz, H_{5e}), 4,12-4,20 (2H, H₂·), 4,40 (d, 1H, J_{1β/2} = 6,9 Hz, H_{1β}), 4,71 (dd, 1H, J_{2/1β} = 6,9 Hz, J_{2/3} = 8,7 Hz, H₂), 4,68-4,82 (1H, H₄), 4,92 (t, 1H, J_{3/2} = J_{3/4} = 8,7 Hz, H₃).

- RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 20,4-20,5 (3CH₃ (OAc), 37,2 (CH₃ (OMs)), 61,8 (C₅), 66,8 (C₁·), 68,5 (C₄), 68,8 (C₂·), 70,3 (C₂), 70,9 (C₃), 100,5 (C_{1β}), 169,3, 169,6, 169,7 (C_q (OAc)).

- Microanalyse : calculée C : 42,22 % ; H : 5,53 % ; S : 8,04 % expérimentale C : 42,20 % ; H : 5,62 % ; S : 8,02 %

Synthèse de l'azoture de 2'-éthyl-2,3,4-tri-O-acétyl-β-D-xylopyranoside (II. 16)

L'azoture de sodium (975 mg, 1,50 mmol, 3 équiv.) est mis en solution dans le DMF (20 mL) et le 2'-mésyloxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside (1,99 mg, 5,00 mmol), dissous dans le DMF (2 mL), est additionné goutte à goutte à température ambiante et sous atmosphère d'argon. Le mélange est porté à 80 °C pendant 24 h, refroidi puis repris par l'éther (20 mL). La phase organique est lavée par H₂O (2×20 mL) puis par une solution saturée en NaCl (20 mL). Après séchage sur MgSO₄, la phase organique est filtrée et évaporée sous pression réduite pour donner l'azoture de 2'-éthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside sous la forme d'un solide beige (1,27 g).



 $C_{13}H_{19}O_8N_3, 345,1 \text{ mol.g}^{-1}$ Solide beige

- Rdt = 73 %

- Rf (EP/AcOEt 1 : 1) = 0,68

- IR (pastille KBr), cm⁻¹: 2947 (f), 2874 (f), 2103 (F), 1752 (F), 1432 (f), 1371 (f), 1226 (F), 1048 (m), 1034 (m).

- $[\alpha_D] = -65.8 \circ (c \ 0.99 \ CHCl_3) \ (litt. : -116.0 \ (c \ 1 \ CHCl_3))^{II. \ 49}$

- F = 114-116 °C (litt. : 105 °C)^{II. 49}

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 368,1070 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 368,1067 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H ((CD₃)₂CO ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,92-2,16 (9H, 3CH₃ (OAc)), 3,58 (dd, 1H, J_{5a/4} = 9,4 Hz, J_{5a/5e} = 11,7 Hz, H_{5a}), 3,54-3,60 (2H, H₁·), 3,69 (dd, 1H, J = 3,6 Hz, J = 7,1 Hz, H₂·), 3,95 (ddd, 1H, J = 3,6 Hz, J = 5,5 Hz, J = 11,0 Hz, H₂·), 4,45 (dd, 1H, J_{5e/4} = 5,3 Hz, J_{5a/5e} = 11,7 Hz, H_{5e}), 4,70 (d, 1H, J_{1β/2} = 7,3 Hz, H_{1β}), 4,84 (dd, 1H, J_{2/1β} = 7,3 Hz, J_{2/3} = 9,1 Hz, H₂), 4,80-4,92 (1H, H₄), 5,16 (t, 1H, J_{3/4} = J_{3/2} = 9,1 Hz, H₃).

- RMN ¹³C ((CD₃)₂CO ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 20,5, 20,6, 20,7 (CH₃ (OAc)), 51,1 (C_{2'}), 62,9 (C₅), 68,9 (C_{1'}), 69,6, 71,5 (C₂ et C₄), 72,3 (C₃), 101,3 (C_{1β}), 169,6, 170,1, 170,2 (C_q (OAc)).

- Microanalyse : calculée C : 45,21 % ; H : 5,51 % ; N : 12,17 % expérimentale C : 44,97 % ; H : 5,56 % ; N : 12,04 %

Synthèse de l'azoture de 2'-éthyl-β-D-xylopyranoside (II. 17)

L'azoture de 2'-éthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside (200 mg, 0,579 mmol) est dissous dans une solution de CH₂Cl₂ et de MeOH (1/1, 15 mL), sous atmosphère d'argon et à température ambiante. A ce mélange est additionnée goutte à goutte une solution de MeONa (0,5 M) (1,8 mL, 0,869 mmol, 1,5 équiv.). L'agitation est poursuivie pendant 24 h. La solution finale est neutralisée par la résine Amberlite IR120 H, filtrée sur papier filtre, puis évaporée sous pression réduite pour obtenir l'azoture de 2'-éthyl- β -D-xylopyranoside sous la forme d'une huile marron (100,2 mg).



 $C_7H_{13}N_3O_5$, 219 g.mol⁻¹ Huile marron

- Rdt = 78 %

- IR (Film), cm⁻¹: 3382 (F), 2931 (m), 2108 (F), 1443 (m), 1049 (F).

⁻ Rf (MeOH/CH₂Cl₂ 1 : 9) = 0,92

 $- [\alpha_D] = -12,5 \circ (c \ 1,11 \ MeOH)$

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 242,0753 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 242,0748 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (MeOD ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,07-3,20 (2H, H₂ et H_{5a}), 3,27 (t, 1H, J_{3/2} = J_{3/4} = 4,6 Hz, H₃), 3,34-3,48 (3H, H₂, et H₄), 3,61-3,71 (1H, H₁), 3,76-3,91 (2H, H₁) et H_{5e}), 4,20 (d, 1H, J_{1β/2} = 7,3 Hz, H_{1β}).

- RMN ¹³C (MeOD ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 52,5 (C_{2'}), 67,3 (C₅), 69,8 (C_{1'}), 71,5 (C₄), 75,1 (C₂), 78,0 (C₃), 105,5 (C_{1β}).

Réactions de silylation :

<u>Synthèse du di-(2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl-β-D-xylopyranoside)hexaméthyltrisiloxane (II. 18)</u>

A une solution de dichlorohexaméthyltrisiloxane (0,110 mL, 0,403 mmol) dans le THF (2 mL), est additionnée goutte à goutte la TMEDA (0,77 mL, 0,872 mmol, 2,1 équiv.). Un solide blanc précipite puis le 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside (280 mg, 0,875 mmol, 2,1 équiv.) en solution dans le THF (2 mL) est ajouté goutte à goutte. La solution est portée à reflux sous atmosphère d'argon pendant 48 h. Après purification par chromatographie éclair (AcOEt/EP 4 : 1), le produit est obtenu sous la forme d'une huile jaune clair (323 mg).



 $C_{32}H_{56}O_{20}Si_{3}$, 844,3 g.mol⁻¹ Huile jaune clair

- Rdt = 96 %

- Rf (AcOEt/EP 4:1) = 0,82

- IR (Film), cm⁻¹: 2987 (f), 1757 (F), 1422 (f), 1371 (f), 1266 (F), 1226 (m), 1040 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 867,2570 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 867,2567 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : -0,10-0,10 (18H, 6CH₃Si), 1,90-2,00 (18H, 6CH₃ (OAc)), 3,24 (dd, 2H, J_{5a/4} = 8,9 Hz, J_{5a/5e} = 11,5 Hz, H_{5a}), 3,51-3,71 (8H, H₁· et H₂·), 4,04 (dd, 2H, J_{5e/4} = 4,9 Hz, J_{5e/5a} = 11,5 Hz, H_{5e}), 4,46 (d, 1H, J_{1β/2} = 6,7 Hz, H_{1β}), 4,77-4,90 (4H, H₂ et H₄), 5,06 (t, 2H, J_{3/2} = J_{3/4} = 8,6 Hz, H₃).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : -1,2-1,0 (6CH₃Si), 20,7, 20,8 (6CH₃ (OAc)), 61,2 (2C₂·), 62,0 (2C₅), 69,0 (2C₄), 70,4 (2C₁·), 70,8 (2C₂), 71,5 (2C₃), 100,9 (2C_{1β}), 164,9-170,2 (6C_q (OAc)).

<u>Synthèse du di-(2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl-α-L-arabinopyranoside)hexaméthyltrisiloxane (II. 19)</u>

Le composé ci-dessous est obtenu selon le mode opératoire décrit précédemment avec le dichlorohexaméthyltrisiloxane (0,05 mL, 0,183 mmol), la TMEDA (0,06 mL, 0,397 mmol, 2,1 équiv.) et le 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-O-acétyl- α -L-arabinopyranoside (128 mg, 0,400 mmol, 2,1 équiv.). Après purification par chromatographie éclair (AcOEt/EP 4 : 1), le produit est obtenu sous la forme d'une huile jaune clair (151 mg).



Huile jaune clair

- Rdt = 98 %

- Rf (AcOEt/EP 4 :1) = 0.82

- IR (Film), cm⁻¹: 2963 (F), 1748 (F), 1427 (m), 1372 (m), 1261 (F), 1226 (F), 1059 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 867,2570 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 867,2559 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : -0,05-0,09 (18H, 6CH₃Si), 1,90-2,00 (18H, 6CH₃ (OAc)), 3,52-3,61 (6H, H₁, et H_{5e}), 3,95 (dd, 2H, J_{5a/4} = 3,3 Hz, J_{5a/5e} = 13,0 Hz, H_{5a}), 4,42 (d, 2H, J_{1α/2} = 6,7 Hz, H_{1α}), 4,96 (dd, 2H, J_{3/4} = 3,5 Hz, J_{3/2} = 9,4 Hz, H₃), 5,12 (dd, 2H, J_{2/1α} = 6,7 Hz, J_{2/3} = 9,4 Hz, H₂), 5,13-5,23 (2H, H₄).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : -1,1-1,1 (6CH₃Si), 20,7-21,0 (6CH₃ (OAc)), 61,3 (2C₂), 63,2 (2C₅), 67,8 (2C₄), 69,2 (2C₂), 70,3 (2C₃), 70,4 (2C₁), 101,2 (2C_{1α}), 169,5-170,4 (6C_q (OAc)).

Synthèse du bis(di-(2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl-β-D-xylopyranoside)méthylsilyl)éthane (II. 20)

A une solution de bis(dichlorométhylsilyl)éthane (20 mg, 0,078 mmol) dans le THF (2 mL), est additionnée goutte à goutte la TMEDA (0,05 mL, 0,343 mmol, 4,4 équiv.). Un solide blanc précipite puis le 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside (100 mg, 0,343 mmol, 4,4 équiv.) en solution dans le THF (2 mL) est ajouté goutte à goutte. La solution est portée à reflux sous atmosphère d'argon, pendant 48 h. Le produit désiré, purifié par chromatographie éclair (AcOEt/EP 9 : 1), est obtenu sous la forme d'une huile incolore (42 mg).



- Rdt = 38 %

- Rf (AcOEt/EP 9 : 1) = 0,6

- IR (film), cm⁻¹ = 2987 (f), 1757 (F), 1422 (m), 1371 (m), 1265 (F), 1226 (m), 1054 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 1413,4335 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 1413,4310 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 0,00 (s, 6H, 2CH₃Si), 0,60 (s, 4H, 2CH₂Si), 1,90-2,05 (36H, 12CH₃ (OAc)), 3,26 (dd, 4H, J_{5a/4} = 9,1 Hz, J_{5a/5e} = 11,7 Hz, H_{5a}), 3,44-3,78 (16H, H₁, et H₂), 4,10 (dd, 4H, J_{5e/4} = 5,2 Hz, J_{5a/5e} = 11,7 Hz, H_{5e}), 4,45 (d, 1H, J_{1β/2} = 7,9 Hz, H_{1β}), 4,72-4,89 (8H, H₂ et H₄), 5,05 (t, 4H, J_{3/2} = J_{3/4} = 8,6 Hz, H₃). - RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : -5,7 (2CH₃Si), 4,7 (2CH₂Si), 20,8-20,9 (12CH₃ (OAc)), 61,7 (4C₅), 62,2 (4C₂), 69,0 (4C₁), 70,5 (4C₄), 70,9 (4C₂), 71,7 (4C₃), 100,9 (4C₁), 169,5-170,2 (12C_q (OAc)).

<u>Synthèse du bis(di-(2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl-α-L-arabinopyranoside)méthylsilyl)éthane (II. 21)</u>

Le composé ci-dessous est obtenu selon le mode opératoire décrit précédemment avec le bis(dichlorométhylsilyl)éthane (21,3 mg, 0,083 mmol), la TMEDA (0,055 mL, 0,365 mmol, 4,4 équiv.) et le 2'-hydroxyéthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl-α-D-arabinopyranoside (116,9 mg, 0,365 mmol, 4,4 équiv.).



 $C_{58}H_{92}O_{36}Si_2$, 1390,2 g.mol⁻¹ Huile incolore

- Rdt = 25 %

- Rf (AcOEt/EP 9 : 1) = 0,70

- IR (film), cm⁻¹: 2938 (f), 1748 (F), 1435 (f), 1375 (m), 1226 (F), 1062 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 1413,4335 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 1413,4326 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 0,00 (s, 6H, 2CH₃Si), 0,45 (s, 4H, 2CH₂Si), 1,85-2,05 (36H, 12CH₃ (OAc)), 3,26 (dd, 4H, J_{5a/4} = 5,5 Hz, J_{5a/5e} = 12,4 Hz, H_{5a}), 3,58-3,82 (16H, H₁· et H₂·), 3,90 (dd, 4H, J_{5e/4} = 3,1 Hz, J_{5a/5e} = 12,4 Hz, H_{5e}), 4,37 (d, 4H, J_{1α/2} = 6,9 Hz, H_{1α}), 4,90 (dd, 4H, J_{3/2} = 2,9 Hz, J_{3/4} = 9,5 Hz, H₃), 5,02 (dd, 4H, J_{2/1α} = 6,9 Hz, J_{2/3} = 2,9 Hz, H₂), 5,00-5,18 (4H, H₄).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : -5,7 (2CH₃Si), 4,7 (2CH₂Si), 20,9-21,2 (12CH₃ (OAc)), 61,7 (4C₅), 63,4 (4C₂), 67,9 (4C₁), 69,2 (4C₄), 70,4-71,5 (4C₃ et 4C₂), 101,2 (4C₁ α), 169,5-170,5 (12C_q (OAc)).

Réactions d'hydrosilylation :

Toutes les réactions d'hydrosilylations ont été effectuées sous atmosphère d'argon en présence de solvants distillés. $PdCl_2(MeCN)_2$ est préparé selon une méthode de la littérature^{II.51} à partir de $PdCl_2$ et MeCN; $Pd(PPh_3)_4$ est un produit commercial ; le catalyseur de Speier ou CPA (H₂PtCl₆, 6H₂O), commercial, est utilisé en solution dans l'isopropanol (0,1 M) ; le dicyclopentadiènedichloroplatinium (II) est synthétisé selon une méthode de la littérature^{II.50} à partir du CPA et du dicyclopentadiène ; il est ensuite utilisé en solution dans CH_2Cl_2 (0,1 M). Le catalyseur de Karstedt, commercial, en solution dans le toluène, est utilisé tel quel.

Les produits obtenus sont des produits d'hydrosilylation (notés **Hy**), de réduction de la double liaison terminale (notés **Rd**) ou d'isomérisation de la double liaison (notés **Im**). Le taux de conversion de l'alcène et les proportions des produits sont calculés à l'aide des spectres RMN ¹H.



- Catalyseurs au palladium :

« Méthode A » : PdCl₂(MeCN)₂/ PPh₃

Dans un tube de Schlenk contenant une solution de $PdCl_2(MeCN)_2$ (0,05 équiv.) et de PPh₃ (0,05 équiv.) dans le THF (1 mL), sont successivement ajoutés, à 0 °C, l'alcène en solution dans le THF (1 mL) et le triéthylsilane (1,5 équiv.). Le brut réactionnel est chauffé pendant 20 h à 70 °C, puis filtré sur Célite et concentré sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice sous pression atmosphérique (EP/AcOEt 95 : 5).

« Méthode B » : Pd(PPh₃)₄

Dans un tube de Schlenk, l'alcène est dissous dans le DMF (2 mL). Le triéthylsilane (1 équiv.) et le $Pd(PPh_3)_4$ (0,02 équiv.) sont additionnés successivement à la solution. Le

mélange est chauffé à 115 °C pendant 5 h. Le brut réactionnel est filtré sur colonne de Célite et concentré sous pression réduite puis purifié par chromatographie sur gel de silice sous pression atmosphérique (EP/AcOEt 95 : 5).

- Catalyseurs au platine :

« Méthode A » : Catalyseur de Speier

Dans un tube de Schlenk l'alcène est dissous dans le THF (1,5 mL) puis le triéthylsilane (1,5 équiv.) et le catalyseur (0,05 équiv.) sont additionnés successivement goutte à goutte. Le mélange est porté à 70 °C pendant 20 h. Le brut réactionnel est filtré sur colonne de Célite et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice sous pression atmosphérique (EP/AcOEt 95 : 5).

« Méthode B » : Dicyclopentadiènedichloroplatinium(II)

Dans un tube de Schlenk l'alcène est mis en solution dans le THF (2 mL). Le triéthylsilane (1,5 équiv.) et le catalyseur (0,05 équiv.) sont alors additionnés successivement goutte à goutte. Le brut réactionnel est chauffé à 70 °C pendant 20 h, puis filtré sur Célite et concentré sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice sous pression atmosphérique (EP/AcOEt 95 : 5).

« Méthode C » : catalyseur de Karstedt

Dans un tube de Schlenk sont successivement ajoutés l'alcène en solution dans le THF (2 mL), le triéthylsilane (1,5 équiv.) puis le catalyseur (« N gouttes »). Le brut réactionnel est chauffé à 70 °C pendant 20 h, filtré sur Célite puis concentré sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice sous pression atmosphérique (EP/AcOEt 95 : 5).

Synthèse du 3-triéthylsilylpropanamine (II. 22)

Dans un tube de Schlenk, l'allylamine (0,130 mL, 1,72 mmol, 4 équiv.), le triéthylsilane (0,069 mL, 0,43 mmol) et 3 gouttes de catalyseur de Karstedt sont mis en solution dans le THF (2 mL) sous atmosphère d'argon. Le mélange est agité à 120 °C pendant 4 h. Après filtration sur Célite puis évaporation du solvant et de l'allylamine, une huile orange (74 mg) utilisée sans traitement préalable dans les étapes suivantes est obtenue.
$C_9H_{23}SiN$, 173,1 g.mol⁻¹ huile orange

- Rdt = 100 %

- IR (Film), cm⁻¹: 3420 (F), 2953 (m), 2875 (m), 1641 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+H^+] = 174, 1678 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+H^+] = 174,1681 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃; 250 MHz), δ (ppm) : 0,18-0,35 (8H, H₃, H₄), 0,68 (t, 9H, J_{5/4} = 8,0 Hz, H₅), 1,10-1,25 (2H, H₂), 1,25 (s, 2H, NH₂), 2,4 (t, 2H, J_{1/2} = 7,1 Hz, H₁).

- RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 3,1 (3C_4), 7,2 (3C_5), 8,1 (C_3), 28,0 (C_2), 45,6 (C_1).

Synthèse du (2R,3S,4R,5)-tétrahydroxy-N-(triéthylsilyl)propylpentanamide (II. 24)

- 1^{ère} étape : (2R,3S,4R)-tri-O-benzyl-5-hydroxy-N-(triéthylsilyl)propylpentanamide (**II. 23**)

Dans un tube de Schlenk contenant la 3-triéthylsilylpropanamine (73,58 mg, 0,43 mmol) et le CH₂Cl₂ (2 mL) est ajoutée, sous atmosphère d'argon et à température ambiante, une solution de 2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-xylopyranolactone (197 mg, 0,473 mmol, 1,1 équiv.) dans le MeOH (2 mL). Le mélange est porté à 55 °C pendant 48 h. Après évaporation sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice sous pression atmosphérique (EP/AcOEt 3 : 2). Le (2*R*,3*S*,4*R*)-tri-*O*-benzyl-5-hydroxy-*N*-(tri-éthylsilyl) propylpentanamide est obtenu sous la forme d'une huile incolore (116,2 mg).



 $C_{35}H_{49}O_5SiN$, 591,1 g.mol⁻¹ Huile incolore

- Rdt = 50 %

- Rf (EP/AcOEt 1 : 1) = 0,39

- IR (Film), cm⁻¹: 3452 (F), 3058 (f), 2985 (F), 1672 (F), 1526 (f), 1447 (f), 1245 (F), 1047 (F), 739 (m), 703 (f).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 614,3278 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 614,3268 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃; 250 MHz), δ (ppm) : 0,30-0,45 (8H, H₄, et H₃), 0,77-0,90 (9H, H₅), 1,28-1,42 (2H, H₂), 2,93-3,07 (1H, H₁), 3,17-3,33 (1H, H₁), 3,40-3,47 (1H, H_{5a}), 3,53-3,64 (2H, H_{5b} et H₄), 3,96-4,06 (2H, H₂ et H₃), 4,38-4,65 (6H, 3CH₂ (OBn)), 7,08-7,30 (15H, CH (OBn)).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm): 3,2 (3C₄[,]), 7,5 (3C₅[,]), 8,8 (C₃[,]), 24,1 (C₂[,]), 42,6 (C₁[,]), 61,8 (C₅), 73,3, 73,8, 75,3 (CH₂ (OBn)), 79,7 (C₂), 79,8 (C₄), 79,9 (C₃), 127,8-128,7 (CH (OBn)), 136,5, 137,9, 138,2 (C_q (OBn)), 170,6 (C₁).

- 2^{ème} étape : (2*R*,3*S*,4*R*,5)-tétrahydroxy-*N*-(triéthylsilyl)propylpentanamide (**II. 24**)

Le (2R,3S,4R)-tri-*O*-benzyl-5-hydroxy-*N*-(triéthylsilyl)propylpentanamide (116,2 mg, 0,197 mmol) est dilué dans un mélange pentane/acétate d'éthyle (1/1) (10 mL). A cette solution est ajouté Pd(OH)₂/C (20 %) (10 mg, 0,012 mmol, 0,06 équiv.). Ce mélange est agité sous atmosphère d'hydrogène, à température ambiante pendant 24 h puis filtré sur Célite. Après évaporation sous pression réduite, le (2R,3S,4R,5)-tétrahydroxy-*N*-(triéthylsilyl)-propylpentanamide est obtenu sous la forme d'une huile jaune (63 mg).



- Rdt = 100 %

- Rf (MeOH/CH₂Cl₂ 1 : 4) = 0,73
- IR (Film), cm⁻¹: 3383 (F), 2951 (F), 2875 (F), 1642 (F), 1015 (m).
- SMHR : Masse calculée $[M+H^+] = 322,2050 \text{ g.mol}^{-1}$
 - Masse expérimentale $[M+H^+] = 322,2054 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CD₃OD ; 250 MHz), δ (ppm) : 0,38-0,52 (8H, H₄· et H₃·), 0,78-0,98 (9H, H₅·), 1,38-1,42 (2H, H₂·), 3,05-3,18 (2H, H₁·), 3,47-3,63 (2H, H_{5a} et H_{5b}), 3,68 (1H, H₄), 3,82 (dd, 1H, J_{3/2} = 2,4 Hz, J_{3/4} = 4,6 Hz, H₃), 4,08 (d, 1H, J_{2/3} = 2,4 Hz, H₂).

- RMN ¹³C (CD₃OD ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 5,2 (3C₄·), 8,8 (3C₅·), 10,5 (C₃·), 26,1 (C₂·), 44,6 (C₁·), 65,0 (C₅), 74,0 (C₃), 75,0 (C₂), 75,5 (C₄), 176,1 (C₁).

<u>Synthèse du (2*R*,3*S*,4*S*,5)-tétrahydroxy-*N*-(triéthylsilyl)propylpentanamide (II. 26): « Méthode A »</u>

- 1^{ère} étape : (2*R*,3*S*,4*S*)-tri-*O*-benzyl-5-hydroxy-*N*-(triéthylsilyl)propylpentanamide (**II. 25**)

Même mode opératoire que pour le (2R,3S,4R)-tri-*O*-benzyl-5-hydroxy-*N*-(triéthyl-silyl)propylpentanamide avec la 3-triéthylsilylpropanamine (73,58 mg, 0,430 mmol) et la 2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-arabinopyranolactone (197 mg, 0,473 mmol, 1,1 équiv.). Le (2R,3S,4S)-tri-*O*-benzyl-5-hydroxy-*N*-(triéthylsilyl)propylpentanamide est obtenu sous la forme d'une huile jaune (205,5 mg).



Huile jaune

- Rdt = 80 %

- Rf (EP/AcOEt 1:1) = 0,28

- IR (Film), cm⁻¹: 3416 (F), 3054 (f), 2954 (F), 1668 (F), 1527 (f), 1455 (f), 1265 (F), 1069 (F), 737 (F), 703 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 614,3278 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 614,3294 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃; 250 MHz), δ (ppm) : 0,30-0,48 (8H, H₃, et H₄), 0,73-0,89 (9H, H₅), 1,22-1,38 (2H, H₂), 2,91-3,04 (1H, H₁), 3,17-3,30 (1H, H₁), 3,54-3,75 (2H, H_{5a} et H₄), 3,97 (dd, J_{5b/4} = 2,9 Hz, J_{5a/5b} = 12,0 Hz, H_{5b}), 4,08-4,62 (6H, 3CH₂ (OBn)), 7,10-7,25 (15H, CH (OBn)). - RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm): 3,1 (3C_{4'}), 7,4 (3C_{5'}), 8,7 (C_{3'}), 24,0 (C_{2'}), 42,5 (C_{1'}), 59,4 (C₅), 71,2-73,9-75,0 (CH₂ (OBn)), 78,3 (C₄), 78,7 (C₃), 80,0 (C₂), 127,5-128,9 (CH (OBn)), 136,9, 137,9, 138,0 (C_q (OBn)), 171,3 (C₁).

- 2^{ème} étape : (2*R*,3*S*,4*S*,5)-tétrahydroxy-*N*-(triéthylsilyl)propylpentanamide (**II. 26**)

Même mode opératoire que pour le (2R,3S,4R,5)-tétrahydroxy-*N*-(triéthylsilyl)propylpentanamide avec Pd(OH)₂/C (20%) (15 mg, 0,021 mmol, 0,06 équiv.) dans un mélange pentane/AcOEt (1/1) (10 mL). Le (2R,3S,4S,5)-tétrahydroxy-*N*-(triéthylsilyl)propylpentanamide est obtenu sous la forme d'un solide blanc (105,9 mg).



 $C_{14}H_{31}O_5SiN$, 321,1 g.mol⁻¹ Solide blanc

- Rdt = 92 %

- Rf (MeOH/CH₂Cl₂ 1 : 4) = 0,67

- F = 160-162 °C

- IR (pastille KBr, cm⁻¹) : 3330 (F), 2845 (F), 1655 (m), 1540 (m), 1113 (m), 1030 (F).

- SMHR : - Masse calculée $[M+H^+] = 322,2050 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+H^+] = 322,2055 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (MeOD; 250 MHz), δ (ppm) : 0,37-0,52 (8H, H₃, et H₄), 0,75-0,95 (9H, H₅), 1,35-1,52 (2H, H₂), 3,05-3,18 (2H, H₁), 3,52-3,62 (2H, H₄ et H_{5a}), 3,66-3,77 (2H, H₃ et H_{5b}), 4,3 (1H, H₂).

- RMN ¹³C (MeOD ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 5,30 (3C₄[,]), 9,0 (3C₅[,]), 10,6 (C₃[,]), 26,3 (C₂[,]), 44,8 (C₁[,]), 66,1 (C₅), 73,5 (C₂), 73,8 (C₄), 74,5 (C₃), 177,1 (C₁).

- Microanalyse : calculée C : 52,32 % ; H : 9,65 % ; N : 4,36 % expérimentale C : 52,06 % ; H : 9,62 % ; N : 4,33 %

<u>Synthèse du (2*R*,3*S*,4*S*,5)-tétrahydroxy-*N*-(triéthylsilyl)propylpentanamide (II. 26) : « Méthode B »</u>

- 1^{ère} étape : (2*R*,3*S*,5)-tri-*O*-benzyl-(4*S*)-hydroxy-*N*-(triéthylsilyl)propylpentanamide (**II. 27**)

Même mode opératoire que pour le (2R,3S,4R)-tri-*O*-benzyl-5-hydroxy-*N*-(triéthyl-silyl)propylpentanamide avec la 3-triéthylsilylpropanamine (60,5 mg, 0,35 mmol) et la 2,3,5-tri-*O*-benzyl-L-arabinofuranolactone (162 mg, 0,385 mmol, 1,1 équiv.). Le (2R,3S,5)-tri-*O*-benzyl-(*4S*)-hydroxy-*N*-(triéthylsilyl)propylpentanamide est obtenu sous la forme d'une huile jaune (70 mg).



 $C_{35}H_{49}O_5SiN$, 591,1 g.mol⁻¹ Huile jaune

- Rdt = 61 %

- Rf (EP/AcOEt 1:1) = 0,65

- IR (Film), cm⁻¹: 3418 (F), 3063 (f), 2984 (F), 1671 (F), 1524 (f), 1455 (f), 1243 (F), 1069 (F), 736 (F), 699 (f).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 614,3282 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 614,3278 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃; 250 MHz), δ (ppm) : 0,40-0,56 (8H, H₃, et H₄), 0,82-0,96 (9H, H₅), 1,30-1,48 (2H, H₂), 3,10-3,18 (1H, H₁), 3,20-3,35 (1H, H₁), 3,35 (dd, 1H, J_{4/5a} = 4,1 Hz, J_{5a/5b} = 9,6 Hz, H_{5a}), 3,64 (dd, 1H, J_{4/5b} = 2,9 Hz, J_{5b/5a} = 9,6 Hz, H_{5b}), 3,87-4,00 (1H, H₄), 4,05 (dd, 1H, J_{3/4} = 1,7 Hz, J_{3/2} = 8,8 Hz, H₃), 4,31-4,72 (7H, 3CH₂ (OBn) et H₂), 7,10-7,25 (15H, CH (OBn)).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 3,2 (3C₄·), 7,5 (3C₅·), 8,8 (C₃·), 24,1 (C₂·), 42,7 (C₁·), 69,5 (C₄), 70,7 (C₅), 73,5, 74,6, 74,7 (CH₂ (OBn)), 79,8 (C₂ ou C₃), 79,9 (C₂ ou C₃), 127,8-128,7 (CH (OBn)), 137,1, 137,8, 137,9 (C_q (OBn)), 171,3 (C₁).

- 2^{ème} étape : (2*R*,3*S*,4*S*,5)-tétrahydroxy-*N*-(triéthylsilyl)propylpentanamide (**II.26**)

Même mode opératoire que pour le (2R,3S,4S,5)-tétrahydroxy-*N*-(triéthylsilyl)propylpentanamide avec respectivement Pd(OH)₂/C (20%) (6 mg, 0,007 mmol, 0,06 équiv.) dans un mélange pentane/AcOEt (1/1) (10 mL). Le (2R,3S,4S,5)-tétrahydroxy-*N*-(triéthylsilyl)propylpentanamide est obtenu sous la forme d'un solide blanc (43,9 mg).



 $C_{14}H_{31}O_5SiN, 321,1 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide blanc

Synthèse du (2R,3S,4S,5)-tétrahydroxy-N-propylpentanamide (II. 28)

- 1^{ère} étape : (2*R*,3*S*,4*S*)-tri-*O*-benzyl-5-hydroxy-*N*-propylpentanamide

Même mode opératoire que pour le (2R,3S,4R)-tri-*O*-benzyl-5-hydroxy-*N*-(triéthyl silyl)propylpentanamide avec la propanamine (0,042 mL, 0,51 mmol) et la 2,3,5-tri-*O*-benzyl-L-arabinopyranolactone (215 mg, 0,51 mmol). Le (2R,3S,4S)-tri-*O*-benzyl-5-hydroxy-*N*-propylpentanamide est obtenu sous la forme d'une huile incolore (190,6 mg).



- Rdt = 78 %
- Rf (EP/AcOEt 1 : 1) = 0,60
- IR (Film), cm⁻¹: 3054 (m), 2987 (f), 1670 (F), 1528 (f), 1422 (f), 1068 (m), 738 (F), 705 (F).
- SMHR : Masse calculée $[M+Na^+] = 500,2413 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 500,2426 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃; 250 MHz), δ (ppm) : 0,90 (t, 3H, J = 7,4 Hz, H₃·), 1,38-1,58 (2H, H₂·), 3,03-3,19 (1H, H₁·), 3,25-3,41 (1H, H₁·), 3,75 (dd, 1H, J_{5a/4} = 2,7 Hz, J_{5a/5b} = 12,2 Hz, H_{5a}), 4,03 (dd, 1H, J_{5b/4} = 2,9 Hz , J_{5b/ab} = 12,2 Hz, H_{5b}), 4,10-4,75 (9H, H₂, H₃, H₄, CH₂ (OBn)), 7,08-7,32 (15H, CH (OBn)).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 11,9 (C_{3'}), 23,0 (C_{2'}), 41,4 (C_{1'}), 59,9 (C₅), 71,7-74,4-75,5 (CH₂ (OBn)), 78,9 (C₄), 79,2 (C₃), 80,5 (C₂), 128,0-129,1 (CH (OBn)), 137,4, 138,4, 138,5 (C_q (OBn)), 171,8 (C₁).

- 2^{ème} étape : (2*R*,3*S*,4*S*,5)-tétrahydroxy-*N*-propylpentanamide (**II. 28**)

Le (2R,3S,4S)-tri-*O*-benzyl-5-hydroxy-*N*-propylpentanamide (179 mg, 0,375 mmol) est dilué dans l'éthanol absolu (10 mL). Après ajout de Pd/C (10 %) (24 mg, 0,023 mmol, 0,06 équiv.), le mélange est agité sous atmosphère d'hydrogène (1 atmosphère), à température ambiante pendant 24 h, puis filtré sur Célite. Après évaporation sous pression réduite le (2R,3S,4S,5)-tétrahydroxy-*N*-propylpentanamide est obtenu sous la forme d'un solide blanc (73 mg).



 $C_8H_{17}O_5SiN$, 207,1 g.mol⁻¹ Solide blanc

- Rdt = 95 %

- Rf (MeOH/CH₂Cl₂ 1 : 4) = 0,85
- $F = 148-151 \ ^{\circ}C$

- IR (pastille KBr), cm⁻¹: 3352 (F), 2945 (m), 2832 (m), 2360 (f), 1033 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 230,0998 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 230,1004 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (MeOD ; 250 MHz), δ (ppm) : 0,83 (t, 3H, J = 7,4 Hz, H₃, 1,38-1,56 (2H, H₂), 3,05-3,62 (2H, H₁), 3,48-3,78 (2H, H₄ et H_{5a}), 3,68-3,78 (2H, H₃ et H_{5b}), 4,25 (1H, H₂).

- RMN ¹³C (MeOD ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 12,0 (C_{3'}), 24,1 (C_{2'}), 42,2 (C_{1'}), 65,3 (C₅), 72,7 (C₂), 73,0 (C₄), 73,8 (C₃), 176,0 (C₁).

<u>Synthèse du di-((2*R*,3*S*,4*S*,5)-tétrahydroxy-N-propylpentanamide)octaméthyltétrasiloxane</u> (II. 32) : « Méthode A »

- 1^{ère} étape : Di(propylamine)octaméthyltétrasiloxane (II. 30)

Dans un tube de Schlenk, l'octaméthyltétrasiloxane (0,09 mL, 0,272 mmol) est dilué dans le THF (1 mL) ; l'allyl amine (0,165 mL, 2,18 mmol, 8 équiv.) et 3 gouttes de catalyseur de Karstedt sont ensuite additionnées à la solution. Le mélange est agité à 120 °C pendant 4 h, sous atmosphère d'argon. Après filtration sur Célite puis évaporation du solvant et de l'allyl amine en excès, une huile orange est obtenue. Le brut est utilisé sans traitement dans l'étape suivante.



- 2^{ème} étape : di-((2*R*,3*S*,4*S*)-tri-*O*-benzyl-5-hydroxy-*N*-propylpentanamide)octaméthyltétrasiloxane (**I. 31**)

un tube de Schlenk, le di(propylamine)octaméthyltétrasiloxane obtenu Dans précédemment (0,272 mmol) est dilué dans le CH₂Cl₂ (5 mL) sous atmosphère d'argon et à température ambiante. 2,3,4-tri-O-benzyl-L-Α cette solution est ajoutée la arabinopyranolactone (230 mg, 0,544 mmol, 2 équiv.) en solution dans un mélange CH₂Cl₂/MeOH (1/2) (6 mL). Le mélange est porté à 55 °C pendant 48 h. Après évaporation sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice sous pression atmosphérique (EP/AcOEt 1: 1). Le di((2R,3S,4S)-tri-O-benzyl-5-hydroxy-Npropylpentanamide)octaméthyltétrasiloxane est obtenu sous la forme d'une huile incolore (110 mg).



- Rdt = 45 %

- Rf (EP/AcOEt 1:1) = 0,5

- IR (Film), cm⁻¹: 3414 (F), 3064 (f), 2958 (F), 1659 (m), 1497 (f), 1454 (f), 1257 (m), 1069 (F), 735 (m), 698 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 1255,5574 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 1255,5568 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : -0,10-0,12 (24H, 8CH₃Si), 0,38-0,50 (4H, H₃·), 1,35-1,50 (4H, H₂·), 2,90-3,10 (2H, H₁·), 3,19-3,35 (2H, H₁·), 3,65-3,81 (4H, H₄ et H_{5a}), 3,86 (dd, 2H, J_{5b/4} = 2,3 Hz, J_{5b/5a} = 11,3 Hz, H_{5b}), 4,11 (dd, 2H, J = 1,7 Hz, J = 8,2 Hz, H₃), 4,16-4,64 (14 H, 6CH₂ (OBn) et H₂), 7,28-7,35 (30H, CH (OBn)).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm): 0,2 (4CH₃Si), 1,3 (4CH₃Si), 15,6 (2C₃), 23,5 (2C₂), 42,3 (2C₁), 59,8 (2C₅), 71,5, 74,1, 75,1 (6CH₂ (OBn)), 78,4 (2C₄), 79,0 (2C₃), 80,0 (2C₂), 127,6-128,7 (CH (OBn)), 136,9-138,0 (6C_q (OBn)), 171,3 (2C₁).

- 3^{ème} étape : di-((2*R*,3*S*,4*S*,5)-tétrahydroxy-*N*-propylpentanamide)octaméthyltétrasiloxane
 (II. 32)

Dans un ballon, le di-((2R,3S,4S)-tri-O-benzyl-5-hydroxy-N-propylpentanamide)octaméthyltétrasiloxane (110 mg, 0,089 mmol) est dilué dans l'ethanol absolu (20 mL). A cette solution est ajouté le Pd/C (10 %) (12 mg, 0,011 mmol, 0,12 équiv.). Ce mélange est agité sous atmosphère d'hydrogène, à température ambiante pendant 48 h et filtré sur Célite. Après évaporation sous pression réduite, le di-((2R,3S,4S,5)-tétrahydroxy-N-propylpentanamide)octaméthyltétrasiloxane est obtenu sous la forme d'une pâte blanche (44 mg).



- Rdt = 72 %

- Rf (MeOH/CH₂Cl₂ 1 : 9) = 0,31

- IR (Film), cm⁻¹: 3357 (F), 2946 (F), 1658 (F), 1449 (m), 1261 (f), 1029 (F).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 715,2757 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 715,2767 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (MeOD ; 250 MHz), δ (ppm) : -0,10-0,15 (24H, 8CH₃Si), 0,45-0,60 (4H, H_{3'}), 1,40-1,60 (4H, H_{2'}), 3,05-3,30 (4H, H₁), 3,50-3,68 (4H, H₄ et H_{5a}), 3,70-3,83 (4H, H₃ et H_{5b}), 4,28 (2H, H₂).

- RMN ¹³C (MeOD ; 62,9 MHz), δ (ppm) : -1,1 (4 CH₃Si), 0,0 (4 CH₃Si), 14,9 (2C_{3'}), 23,1 (2C_{2'}), 41,8 (2C_{1'}), 63,5 (2C₅), 70,9 (2C₂), 71,2 (2C₄), 71,9 (2C₃), 174,6 (2C₁).

<u>Synthèse du di((2R,3S,4S,5)tétrahydroxy-N-propylpentanamide)octaméthyltétrasiloxane</u> (II. 32): « Méthode B »

- 1^{ère} étape : di-((2*R*,3*S*,5)-tri-*O*-benzyl-(4*S*)-hydroxy-*N*-propylpentanamide)octaméthyltétra siloxane (**II. 33**)

Même mode opératoire que celui décrit pour le di-((2R,3S,4S)-tri-O-benzyl-5hydroxy-N-propylpentanamide)octaméthyltétrasiloxane avec le di(propylamine)octaméthyl tétrasiloxane (0,275 mmol) et la 2,3,5-tri-O-benzyl-L-arabinofuranolactone (230 mg, 0,550 mmol, 2 équiv.) dans un mélange CH₂Cl₂/MeOH (1/2) (6 mL). Le di-((2R,3S,5)-tri-O-benzyl-(4S)-hydroxy-N-propylpentanamide)octaméthyltétrasiloxane est obtenu sous la forme d'une huile jaune (102 mg).



- Rdt = 31 %

- Rf (EP/AcOEt 1:1) = 0,58

- IR (Film), cm⁻¹: 3414 (F), 3064 (f), 2957 (F), 1663 (m), 1497 (f), 1454 (f), 1258 (m), 1071 (F), 736 (m), 698 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 1255,5574 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 1255,5562 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : -0,05-0,15 (24H, 8CH₃Si), 0,35-0,50 (4H, H_{3'}), 1,32-1,48 (4H, H_{2'}), 2,96-3,13 (2H, H₁), 3,20-3,35 (2H, H₁), 3,50 (dd, 2H, J_{5a/4} = 4,2 Hz,

 $J_{5a/5b} = 9,4 \text{ Hz}, H_{5a}), 3,68 \text{ (dd, 2H, } J_{5b/4} = 2,3 \text{ Hz}, J_{5b/5a} = 9,4 \text{ Hz}, H_{5b}), 3,83-4,03 \text{ (4H, } H_3 \text{ et } H_4), 4,25-4,70 \text{ (14H, } 6CH_2 \text{ (OBn) et } H_2), 7,10-7,35 \text{ (30H, CH (OBn))}.$

- RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 0,2 (4CH₃Si), 1,3 (4CH₃Si), 15,5 (2C_{3'}), 23,5 (2C_{2'}), 42,3 (2C_{1'}), 69,4 (2C₄), 70,7 (2C₅), 73,5, 74,6, 74,7 (6CH₂ (OBn)), 79,7, 79,9 (2C₂ ou 2C₃), 127,8-128,7 (CH (OBn)), 137,1-137,9 (6C_q (OBn)), 171,4 (2C₁).

2^{ème} étape : di-((2R,3S,4S,5)-tétrahydroxy-N-propylpentanamide)octaméthyltétrasiloxane
 (II. 32)

Même mode opératoire que celui décrit pour le di-((2R,3S,4S)-5-hydroxy-*N*-propylpentanamide)octaméthyltétrasiloxane avec le di-((2R,3S,4S)-tri-*O*-benzyl-4-hydroxy-*N*propylpentanamide)octaméthyltétrasiloxane (80 mg, 0,065 mmol, 0,12 équiv.) et le Pd/C (10%) (10 mg, 0,008 mmol, 0,12 équiv.). Le di-((2R,3S,4S,5)-tétrahydroxy-*N*-propylpentanamide)octaméthyltétrasiloxane est obtenu sous la forme d'un solide blanc (45 mg).



<u>Synthèse du di-((2R,3S,4R,5)-tétrahydroxy-N-propylpentanamide)octaméthyltétrasiloxane (II.</u> 35)

- 1^{ere} étape : di-((2*R*,3*S*,4*R*)-tri-*O*-benzyl-5-hydroxy-*N*-propylpentanamide)octaméthyltétra siloxane (**II. 34**)

Même mode opératoire que celui décrit pour le di-((2R,3S,4S)-tri-O-benzyl-5hydroxy-N-propylpentanamide)octaméthyltétrasiloxane avec le di(propylamine)octaméthyl tétrasiloxane (0,308 mmol) et la 2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylopyranolactone (258 mg, 0,615 mmol, 2 équiv.) dans un mélange CH₂Cl₂/MeOH (1/1) (8 mL). Le di-((2R,3S,4R)-tri-Obenzyl-5-hydroxy-N-propylpentanamide)octaméthyltétrasiloxane est obtenu sous la forme d'une huile jaune (167 mg).



Huile jaune

- Rdt = 44 %

- Rf (EP/AcOEt 1 : 1) = 0.32

- IR (Film), cm⁻¹: 3415 (F), 3064 (f), 2957 (F), 1664 (m), 1497 (f), 1454 (f), 1258 (m), 1070 (F), 735 (m), 698 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 1255,5574 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 1255,5568 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : -0,10-0,10 (24H, 8CH₃Si), 0,34-0,54 (4H, H_{3'}), 1,36-1,52 (4H, H_{2'}), 2,98-3,13 (2H, H₁), 3,18-3,33 (2H, H₁), 3,41 (dd, 2H, J_{5a/4} = 5,4 Hz, J_{5a/5b}= 11,9 Hz, H_{5a}), 3,58 (dd, 2H, J_{5b/4} = 4,0 Hz, J_{5a/5b} = 11,9 Hz, H_{5b}), 3,64-3,73 (2H, H₄), 3,98-4,10 (4H, H₂ et H₃), 4,39-4,69 (12H, 6CH₂ (OBn)), 7,15-7,35 (30H, CH (OBn)).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 0,2 (4CH₃Si), 1,3 (4CH₃Si), 15,5 (2C₃·), 23,6 (2C₂·), 42,4 (2C₁·), 61,8 (2C₅), 73,3, 73,9, 75,5 (6CH₂ (OBn)), 79,6 (2C₂), 79,7 (2C₄), 79,8 (2C₃), 127,9-129,8 (CH (OBn)), 136,5-137,9 (6C_q (OBn)), 171,1 (2C₁).

- $2^{\text{ème}}$ étape : di-((2*R*,3*S*,4*R*,5)-tétrahydroxy-*N*-propylpentanamide)octaméthyltétra siloxane (**II. 35**)

Même mode opératoire que celui décrit pour le di-((2R,3S,4S)-5-hydroxy-*N*-propylpentanamide)octaméthyltétrasiloxane avec le di-((2R,3S,4R)-tri-*O*-benzyl-5-hydroxy-*N*-propylpentanamide)octaméthyltétrasiloxane (75 mg, 0,061 mmol) et Pd/C (10%) (8 mg, 0,007 mmol, 0,12 équiv.). Le di-((2R,3S,4R,5)-tétrahydroxy-*N*-propylpentanamide)octaméthyltétrasiloxane est obtenu sous la forme d'une huile incolore (42 g).

156



- Rdt = 100 %

- Rf (MeOH/CH₂Cl₂ 1 : 9) = 0,23
- IR (Film), cm⁻¹: 3382 (F), 2951 (F), 1646 (F), 1449 (m), 1260 (f), 1024 (m).
- SMHR : Masse calculée $[M+Na^+] = 715,2757 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 715,2750 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (MeOD ; 250 MHz), δ (ppm) : -0,13-0,08 (24H, 8CH₃Si), 0,43-0,56 (4H, H_{3'}), 1,38-1,50 (4H, H_{2'}), 3,03-3,20 (4H, H_{1'}), 3,45-3,60 (4H, H_{5a/b}), 3,62-3,75 (2H, H₄), 3,77-3,85 (2H, H₃), 4,08 (2H, H₂).

- RMN ¹³C (MeOD ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 0,0 (4CH₃Si), 1,1 (4CH₃Si), 16,0 (2C_{3'}), 24,2 (2C_{2'}), 42,9 (2C_{1'}), 63,6 (2C₅), 72,6 (2C₃), 73,6 (2C₂), 74,1 (2C₄), 174,74 (2C₁).

VIII. Références

- ^{II.1} E. A. Rebrov, A. M. Muzafarov, V. S. Papkov, A. A. Zhdanov *Dolk. Akad. Nauk. SSSR* **1989**, *309*, 376.
- ^{II.2} H. Uchida, Y. Kabe, K. Yoshino, A. Kawamata, T. Tsumuraya, S. Masamune J. Am. Chem. Soc. **1990**, *112*, 7077.
- ^{II.3} A. W. van der Made, P. W. N. M. Leeuwen J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1992, 1400.
- ^{II.4} a) L.-L. Zhou, J. Roovers *Macromolecules* 1993, 26, 963.
 b) D. Seyferth, D. Y. Son, A. L. Rheingold, R. L. Ostrander *Organometallics* 1994, 13, 2682.
 c) D. Seyferth, T. Kugita, A. L. Rheingold, G. P. A. Yap *Organometallics* 1995, 14, 5362.
- ^{II.5} C. Kim, E. Park, E. Kang *Bull. Korean Chem. Soc.* **1996**, *17*, 419.
- ^{II.6} C. Kim, I. Jung J. Organomet. Chem. **2000**, 599, 208.
- ^{II.7} a) C. Kim, Y. Jeong, I. Jung J. Organomet. Chem. **1998**, 570, 9.
 b) C. Kim, K. An J. Organomet. Chem. **1997**, 547, 55.
- ^{II.8} J. Ruiz, G. Lafuente, S. Marcen, C. Ornelas, S. Lazare, E. Cloutet, J.-C. Blais, D. Astruc J. Am. Chem. Soc. **2003**, 125, 7250.
- ^{II.9} a) J. B. Lambert, J. L. Pflug, C. L. Stern *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 98.
 b) J. B. Lambert, J. L. Pflug, J. M. Denari *Organometallics* **1996**, *15*, 615.
- ^{II.10} K. Lorenz, R. Mülhaupt, H. Frey *Macromolecules*, **1995**, 28, 6657.
- ^{II.11} C. Kim, S. Son, B. Kim J. Organomet. Chem. **1999**, 588, 1.
- ^{II.12} a) B. Alonso, I. Cuadrado, M. Morán, J. Losada J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994, 2575.

b) I. Cuadrado, M. Morán, A. Moya, C. M. Casado, M. Barranco, B. Alonso *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *251*, 5.

c) F. Lobete, I. Cuadrado, C. M. Casado, B. Alonso, M. Morán, J. Losada J. Organomet. Chem. 1996, 509, 109.

d) I. Cuadrado, C. M. Casado, B. Alonso, M. Morán, J. Losada, V. Belsky J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 7613.

- e) B. Alonso, B. Gonzáles, B. García, E. Ramírez-Oliva, M. Zamora, C. M. Casado, I. Cuadrado *J. Organomet. Chem.* **2001**, *637-639*, 642.
- f) M. Zamora, B. Alonso, C. Pastor, I. Cuadrado Organometallics 2007, 26, 5153.

- ^{II.13} a) M.-C. Daniel, J. Ruiz, S. Nlate, J.-C. Blais, D. Astruc J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 2617.
 - b) C. Ornelas, L. Salmon, J. Ruiz Aranzaes, D. Astruc Chem. Commun. 2007, 4946.

d) C. Ornelas, J. Ruiz Aranzaes, L. Salmon, D. Astruc Chem. Eur. J. 2008, 14, 50.

e) N. Candelon, D. Lastécouères, A. K. Diallo, J. Ruiz Aranzaes, D. Astruc, J.-M. Vincent *Chem. Commun.* **2008**, 741.

- f) S. Badèche, J.-C. Daran, J. Ruiz, D. Astruc Inorg. Chem. 2008, 47, 4903.
- ^{II.14} a) J. L. Hoare, K. Lorenz, N. J. Hovestad, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, A. J. Canty, H. Frey, G. van Koten *Organometallics* 1997, *16*, 4167.

b) N. J. Hovestad, J. L. Hoare, J. T. B. H. Jastrzebski, A. J. Canty, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, G. van Koten *Organometallics* 1999, *18*, 2970.

^{II.15} a) P. Ortega, J. F. Berjemo, L. Chonco, E. de Jesus, F. J. de la Mata, G. Fernández, J. C. Flores, R. Gómez, M. J. Serramía, M. A. Muñoz-Fernandez *Eur. J. Inorg. Chem.* 2006, 1388.

- ^{II.16} M. M. K. Boysen, T. K. Lindhorst *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3895.
- ^{II.17} S. B. Levy Adv. Drug. Deliv. Rev. **2005**, 57, 1446.
- ^{II.18} R. J. Pieters *Med. Research Rev.* **2007**, *27*, 796.
- ^{II.19} a) K. Matsuoka, M. Terabatake, Y. Esumi, D. Terunuma, H. Kuzuhara *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7839.

b) K. Matsuoka, H. Kurosawa, Y. Esumi, D. Terunuma, H. Kuzuhara *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 765.

- ^{II.20} T. Mori, K. Hatano, K. Matsuoka, Y. Esumi, E. J. Toone, D. Terunuma *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2751.
- ^{II.21} A. Yamada, K. Hatano, T. Koyama, K. Matsuoka, Y. Esumi, D. Terunuma *Carbohydr*. *Res.* **2006**, *341*, 467.
- ^{II.22} K. Matsuoka, M. Terabatake, Y. Saito, C. Hagihara, Y. Esumi, D. Terunuma, H. Kuzuhara *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2709.
- ^{II.23} K. Matsuoka, H. Oka, T. Koyama, Y. Esumi, D. Terunuma *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3327

c) C. Ornelas, J. Ruiz Aranzaes, E. Cloutet, S. Alves, D. Astruc Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 872.

^{b) J. F. Berjemo, P. Ortega, L. Chonco, R. Eritja, R. Samaniego, M. Müllner, E. de Jesus, F. J. de la Mata, J. C. Flores, R. Gómez, M. A. Muñoz-Fernandez} *Chem. Eur. J.* 2007, 13, 483.

- II.24 A. Yamada, K. Hatano, K. Matsuoka, T. Koyama, Y. Esumi, H. Koshino, K. Hino, K. Nishikawa, Y. Natori, D. Terunuma *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5074.
- ^{II.25} A. Yamada, K. Hatano, T. Koyama, K. Matsuoka, N. Takahashi, K. I. P. J. Hidari, T. Suzuki, Y. Suzuki, D. Terunuma *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1606.
- ^{II.26} K. Matsuoka, T. Ohtawa, H. Hinou, T. Koyama, Y. Esumi, S. Nishimura, K. Hatano,
 D. Terunuma *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3617.
- ^{II.27} a) C. Satgé, J. Le Bras, F. Hénin, J. Muzart *Tetrahedron* 2005, *61*, 8405.
 b) C. K. De Bruyne, G. van der Groen *Carbohydr. Res.* 1967, *5*, 95.
- II. 28 A. Mukherjee, M. M. Palcic, O. Hindsgaul *Carbohydr. Res.* 2000, 326, 1.
- ^{II.29} C. Damez, S. Bouquillon, D. Harakat, F. Hénin, J. Muzart, I. Pezron, L. Komunjer, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 154.
- ^{II.30} S.-M. Wang, Y.-B. Zhang, H.-M. Liu, G.-B. Yu, K.-R. Wang *Steroids* **2007**, *72*, 26.
- ^{II.31} L. H. Sommer, E. W. Pietrusza, F. C. Whitmore J. Am. Chem. Soc. **1947**, 69, 188.
- ^{II.32} a) K. Yamamoto, T. Hayasshi *Transition Metals for Organic Synthesis (2nd Edition)* M. Beller, C. Bolm **2004**, *2*, 167.
 b) M. R. Buchmeiser *Catal. Today* **2005**, *105*, 612.
 c) S. Díez-González, S. P. Nolan *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 349.
 d) B. Marciniec *Silicon Chem.* **2002**, *1*, 155.
 e) L. N. Lewis, J. Stein, Y. Gao, R. E. Colborn, G. Hutchins *Platinum Met. Rev.* **1997**, 11, 14

41, 66.

- ^{II.33} A. J. Chalk, J. F. Harrod J. Am. Chem. Soc. **1965**, 87, 16.
- ^{II.34} a) L. N. Lewis, N. Lewis J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 7228.
 b) L. N. Lewis J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 5998.
- ^{II.35} J. Tsuji, M. Hara, K. Ohno *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2143.
- ^{II.36} M. P. Doyle, G. A. Devora, A. O. Nefedov, K. G. High *Organometallics* **1992**, *11*, 549.
- ^{II.37} F. Bianchi, R. Pinalli, F. Ugozzoli, S. Spera, M. Careri, E. Dalcanale *New J. Chem.* **2003**, *27*, 502.
- ^{II.38} a) M. Mirza-Aghayan, R. Boukherroub, M. Bolourtchian, M. Hoseini, K. Tabar-Hydar *J. Organomet. Chem.* 2003, 678, 1.

b) M. Mirza-Aghayan, R. Boukherroub, M. Bolourtchian *Main Group Met. Compounds* **2006**, *20*, 214.

- ^{II.39} A. Marinetti *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5861.
- ^{II.40} X. Coqueret, G. Wegner *Organometallics* **1991**, *10*, 3139.

- ^{II.41} H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 2004.
- ^{II.42} J.-F. Lutz Angew. Chem. Int. Ed. **2007**, 46, 1018.
- ^{II.43} R. Huisgen Angew. Chem. **1963**, 75, 604.
- ^{II.44} Z.-X. Wang, H.-L. Qin *Chem. Commun.* **2003**, 2450.
- ^{II.45} a) Z. P. Demko, K. B. Sharpless *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, *41*, 2110.
 b) Z. P. Demko, K. B. Sharpless *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, *41*, 2113.
- ^{II.46} C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal J. Org. Chem. **2002**, 67, 3057.
- ^{II.47} V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2596.
- ^{II.48} a) C. S. Hudson, J. M. Johnson *J. Am. Chem. Soc.* 1915, *37*, 2748.
 b) P. L. Durette, D. Horton, N. S. Bhacca *Carbohydr. Res.* 1969, *10*, 565.
 c) E. E. Lee, J. O. Wood *Carbohydr. Res.* 1981, *89*, 329.
- ^{II.49} A. F. Hadfield, J. S. Lazo, A. C. Sartorelli *Carbohydr. Res.* **1979**, 77, 51.
- ^{II.50} R. A. Grummit, M. M. Harding, P. I. Anderberg, A. Rodger *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 63.
- ^{II.51} M. S. Khiarasch, R. C. Seyler, F. R. Mayo J. Am. Chem. Soc. **1938**, 60, 882.

Chapitre III :

Glycodendrimères phosphorés

Chapitre III - Glycodendrimères phosphorés

Ce travail résulte d'une collaboration avec l'équipe Majoral/Caminade du LCC de Toulouse, spécialisée dans la synthèse de dendrimères phosphorés à motifs hydrazones.

Les glycodendrimères synthétisés à partir de dendrimères azotés ou siliciés existent maintenant depuis plusieurs années. En revanche, à notre connaissance, aucun glycodendrimère phosphoré n'est rapporté dans la littérature. Notre objectif a donc été de synthétiser des glycodendrimères à partir de pentoses et de dendrimères phosphorés azotés à motifs hydrazones (schéma III-1).



Schéma III-1 : Synthèse de glycodendrimères phosphorés de génération G1

Les différents dendrimères phosphorés^{III.1} synthétisés depuis 1990 et tout particulièrement les travaux réalisés par l'équipe Majoral/Caminade seront présentés dans un premier temps. Puis, la méthodologie utilisée pour synthétiser les glycodendrimères de générations 1 à 3 ainsi que les premiers tests de réactions énantiosélectives micellaires seront détaillés.

I. Rappels bibliographiques : synthèse des dendrimères phosphorés

I. A. Premières synthèses de dendrimères phosphorés

Les atomes de phosphore des dendrimères phosphorés peuvent être situés au niveau du cœur, des points de jonction des branches, de la surface ou à ces différents endroits simultanément.

Les premiers dendrimères phosphorés ont été synthétisés en 1990 par Rengan et Engel, à partir d'un sel de phosphonium.^{III.2} Ces dendrimères ont été obtenus jusqu'à la

génération 3 et possèdent la particularité d'avoir des charges régulièrement réparties au niveau des points de jonction des branches, soit 40 sites cationiques dans le cas de la génération 3. Ces composés sont synthétisés par voie convergente, les éthers benzyliques portés par le sel de phosphonium réagissant avec l'iodotriméthylsilane pour donner des iodures benzyliques qui, à leur tour, réagissent avec une phosphine (schéma III-2).



Schéma III-2 : Synthèse de dendrimères phosphorés chargés^{III.2}

Les deux premières étapes ont donné le dendrimère de première génération avec des rendements globaux variant de 22 à 64 %, et la troisième génération a été obtenue avec un rendement de 5 %.

Des travaux similaires ont ensuite été effectués à partir d'un cœur pentavalent (oxyde de phosphine) qui, après réduction par un silane, peut être complexé par l'or (schéma III-3).^{III.3} Ceci est un rare exemple de réactivité au niveau du cœur car, en général, la réactivité a lieu à la surface du dendrimère ou à l'intérieur des cavités.



Schéma III-3 : Réactivité au niveau d'un cœur phosphoré^{III.3}

La deuxième classe de dendrimère phosphoré, obtenu en 1992 par l'équipe de Damha et coll., a été synthétisée par voie convergente sur support solide à partir de polymères d'acides nucléiques.^{III.4} Des molécules de thymidines, liées à de longues chaînes alkylamines sont fixées sur ce support solide. A l'aide d'un synthétiseur automatique d'ADN, les chaînes thymidines sont allongées puis couplées entre elles par un dérivé activé de l'adénosine-2',3'-

bis(phosphoramidite) ; la génération 3 est ensuite détachée du support solide par hydrolyse basique à l'aide d'une solution ammoniacale (29 % NH₄OH) (schéma III-4).



Schéma III-4 : Synthèse de dendrimères phosphorés sur support solide^{III.4}

D'autres dendrimères phosphorés ont été synthétisés à partir de phosphines situées à tous les points de jonction, ou seulement au niveau du cœur et en surface. Par exemple, Dubois et coll. ont synthétisé par voie divergente des dendrimères possédant des groupements phosphines en surface à partir d'un cœur phénylphosphine.^{III.5} Ces synthèses se déroulent en deux étapes : à partir d'un cœur diphénylphosphine et par addition radicalaire, des générations intermédiaires sont obtenues avec, en surface, des phosphates qui sont ensuite réduits en phosphine par LiAlH₄. Après addition sur des vinylphosphines, le dendrimère obtenu peut complexer 5 équivalents de [Pd(CH₃CN)₄(BF₄)₂] (schéma III-5) puis être utilisé pour réduire par voie électrochimique le CO₂ en CO.^{III.5}



<u>Schéma III-5</u> : Synthèse d'un complexe dendrimérique du palladium^{III.5}

Les travaux de Schmidbaur et coll. ont montré que le greffage de phosphines sur des dendrimères azotés de type PPI (Chapitre I) de générations 2 et 3 était possible par réaction entre les groupements amines primaires terminaux et l'acide β -diphénylphosphino-propionique (schéma III-6).^{III.6} Ces dendrimères peuvent être ensuite complexés à l'or pour donner des composés utilisables en imagerie médicale ou comme anti-inflammatoires.



<u>Schéma III-6</u> : Fonctionnalisation en surface d'un dendrimère azoté de génération 2 (PPI) par des phosphines^{III.6}

En général, la multiplication des branches au niveau des points de jonction se fait par 2 ou par 3. Labarre et coll. ont cependant montré qu'il était possible de multiplier par 5 le nombre de branches à chaque point de jonction.^{III.7} Pour cela, l'hexachlorocyclotriphosphazène ($N_3P_3Cl_6$) subit, dans un premier temps, des réactions de condensation avec une diamine à chaîne longue suivie de la réaction de $N_3P_3Cl_6$ sur les amines en surface. Le dendrimère de première génération, possédant cette fois 5 atomes de chlore par point de jonction, est obtenu. Ces atomes de chlore peuvent ensuite intervenir dans des réactions de condensation (schéma III-7). Ainsi, par répétition de ces différentes étapes, une série de dendrimères (G0 à G8) a été élaborée. A partir de la génération 4, des défauts de substitution sont observés.



Schéma III-7 : Synthèse de dendrimères phophorés par réaction de condensation^{III.7}

I. B. Synthèse de dendrimères phosphorés à motifs hydrazones

A partir de 1995, l'équipe Majoral/Caminade a mis au point plusieurs méthodes de synthèse de dendrimères phosphorés à motifs hydrazones possédant en tout point de jonction des branches et au niveau du cœur, des atomes de phosphore.

I. B. 1. Synthèse en 3 étapes

Deux méthodes de synthèse en trois étapes^{III.8} ont permis de passer d'une génération à une autre :

- 1^{ere} méthode : la première étape consiste en une réaction de condensation de la méthylhydrazine sur un tri- ou un hexaldéhyde comme cœur, suivie, pour la deuxième étape d'une réaction de substitution par une chlorophosphine. La troisième étape est une réaction de Staudinger avec un azoture phosphoré fonctionnalisé par deux groupements aldéhydes (schéma III-8).



<u>Schéma III-8</u> : Synthèse de dendrimères phosphorés à motifs hydrazones (3 étapes - 1^{ère} méthode)^{III.8}

A partir du cœur trialdéhyde, la synthèse a été effectuée jusqu'à la 3^{ème} génération portant 24 groupements phosphines en surface, le produit de l'étape suivante étant insoluble. A partir de l'hexaldéhyde, c'est le composé possédant 48 groupements aldéhydes en surface qui a été isolé.

- 2^{ème} méthode : cette méthode permet d'obtenir des dendrimères de structure chimique très similaire. La différence se situe au niveau du greffage de la phosphine ; ici c'est une réaction de type Mannich qui est utilisée (schéma III-9).



<u>Schéma III-9</u> : Synthèse de dendrimères phosphorés à motifs hydrazones (3 étapes - 2^{ème} méthode)^{III.8}

I. B. 2. Synthèse en 2 étapes

Ici, les dendrimères phosphorés à motifs hydrazones ont été obtenus à partir d'un cœur ayant des liaisons « phosphore-chlore » $(N_3P_3Cl_6 \ (l'hexachlorocyclotriphosphazène) ou$ PXCl₃, avec X = S ou O), sur lesquelles ont été effectuées une première étape de substitutiondes atomes de chlore par le sel de sodium du 4-hydroxybenzaldéhyde, puis une réaction decondensation avec le*N*-méthyldichlorothiophosphorhydrazide (schéma III-10).^{III.9}



Schéma III-10 : Synthèse de dendrimères phosphorés à motifs hydrazones (2 étapes)^{III.9}

Cette méthode s'est avérée simple et très performante puisque la synthèse a été menée jusqu'à la génération 12 à partir de $PXCl_3$ et jusqu'à la génération 8 à partir du cœur aromatique ($N_3P_3Cl_6$).^{III.10} La formation de chaque nouvelle génération permet de multiplier par deux le nombre de fonctions terminales (tableau III-1), soit 12288 fonctions terminales pour la génération 12. Cette dernière reste soluble dans de nombreux solvants, mais la génération supérieure conduit à un produit insoluble.

Génération		G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9	G10	G11	G12
Nbre de	X=P	6	12	24	48	96	192	384	768	1536	3072	6144	12288
Fonctions terminales		12	24	48	96	192	384	768	1536				

Tableau III-1 : Nombre de fonctions terminales des dendrimères à motifs hydrazones^{III.10}

C'est cette méthode que nous avons choisie pour préparer nos dendrimères.

II. Réactivité des fonctions de surface : rappels bibliographiques

Les dendrimères phosphorés possèdent, en surface, des fonctions aldéhydes ou des atomes de chlore. La grande réactivité de ces fonctions permet la fonctionnalisation du dendrimère en surface par de nombreux groupements. En ce qui concerne les fonctions aldéhydes, elles peuvent subir des réactions de condensation (d'hydrazines ou d'amines),^{III.10b} des réactions de type Wittig^{III.11} ou d'Horner-Wadsworth-Emmons^{III.12} mais aussi des réactions d'addition.^{III.11d} Quant aux fonctions chlorées, cas qui nous intéresse ici, nous décrirons leur réactivité.

II. A. Réactivité des groupements de surface PXCl₂ (avec X = S ou O)

II. A. 1. Réactions de substitution par des amines

Les substitutions effectuées sur les groupements PXCl₂ sont principalement réalisées par des amines diversement fonctionnalisées.^{III.10f, III.11a,b} La spécificité de ces réactions a permis en particulier d'isoler les premiers dendrimères « multiplurifonctionnalisés » où, plusieurs types de groupements fonctionnels peuvent être greffés (schéma III-11).

Selon les conditions utilisées, dans le cas de la monoallylamine, du *N*-silylimidazole ou de la monopropargylamine, les réactions de monosubstitution peuvent être favorisées par rapport aux réactions de disubstitution. En revanche, avec la diallylamine, quelles que soient les conditions de température et de stœchiométrie, seul le produit issu de la monosubstitution est obtenu. Ce sont ces différents résultats qui ont conduit à la synthèse des premiers dendrimères « multiplurifonctionnalisés ».



Schéma III-11 : Réactions de substitution par des amines

II. A. 2. Réactions de substitution par des alcools

II. A. 2. a. Substitution par des substances actives

Le greffage de substances actives possédant des propriétés pesticides directement sur les dendrimères à motifs hydrazones, sans modification de leur structure, s'est avéré inefficace.^{III.13} Ces substances ont été fonctionnalisées par un groupement phénol leur permettant alors de se greffer à la surface du dendrimère. Ces dernières ont été greffées à la surface de dendrimères de générations 1 et 4 fonctionnalisés par des atomes de chlore (schéma III-12). La génération 1 a été obtenue avec un rendement de 87 % et la génération 4 avec un rendement de 90 %.



<u>Schéma III-12</u> : Réaction de substitution des atomes de chlore par des substances actives sur la génération 1^{III.13}

Il existe plusieurs façons de transporter des substances actives par un dendrimère : par encapsulation à l'intérieur des cavités du dendrimère (schéma III-13, **A**), par piégeage des substances dans un réseau de dendrimères (schéma III-13, **B**) ou par formation de liaisons à la surface du dendrimère (schéma III-13, **C**). Cette dernière méthode est très intéressante car c'est la seule qui permet de contrôler le relargage des substances actives.



Schéma III-13 : Transport de substances actives III.13

II. A. 2. b. Substitution par des groupements ferrocénylphosphine-thioéthers chiraux

Des groupements ferrocénylphosphine-thioéthers chiraux ont été greffés à la surface de dendrimères phosphorés possédant un cœur cyclotriphosphazène.^{III.14} Ces groupements chiraux ont d'abord subi une série de transformations pour obtenir un hydroxyle phénolique capable de substituer les atomes de chlore en surface. Cette synthèse consiste en une substitution par un thiol permettant d'introduire la fonction phénol, suivie d'une réaction de désulfuration. Ce composé a ensuite été greffé sur les dendrimères phosphorés de générations 1 à 4 (composés **GC1** à **GC4**) en présence d'une base (Cs₂CO₃ ou NaH) dans le THF à température ambiante (schéma III-14). Les dendrimères ont ainsi été obtenus avec des rendements de 89 à 93 %.



<u>Schéma III-14</u> : Réaction de substitution des atomes de chlore par des ferrocénylphosphine-thioéthers chiraux sur la génération GC1^{III.14}

Ces dendrimères, possédant en surface des groupements chiraux, se sont révélés de bons ligands pour les alkylations allyliques énantiosélectives catalysées au palladium (schéma III-15).^{III.14} Il a en effet été démontré que les conversions et les excès énantiomériques n'étaient pas affectés par le greffage du ligand chiral sur les diverses générations de dendrimère (tableau II-2, entrées 3-5 vs entrées 1-2). Ces dendrimères sont donc des polymères solubles considérés comme de bons supports catalytiques.



Schéma III-15 : Réactions de substitution allylique catalysées au Pd en présence de dendrimères^{III.14}

Entrée	Ligand	Tps de réaction (min)	Conv. (%)	Rdt (%)	ee (%)
1	L_0^*	150	100	96	93
2	L'0*	150	100	95	91
3	${ m L_1}^*$	180	100	89	93
4	${ m L_2}^*$	180	100	93	92
5	${ m L_3}^*$	180	100	94	90
6	${ m L_4}^*$	150	100	92	91





II. A. 2. c. Substitution par des groupements fluorophores

Deux séries de dendrimères ont été synthétisées en utilisant des dérivés de maléimide possédant une entité phénolique permettant, comme dans les cas précédents, le greffage en surface des dendrimères de génération 0 à 3 (schéma III-16, série **A**), ou le greffage d'un seul composé fluorophore au niveau du cœur (schéma III-17, série **B**).^{III.15} Cette deuxième série de dendrimères contenant un groupement fluorophore au niveau du cœur entre a été synthétisée jusqu'à la génération 2 et présente la particularité d'être asymétrique. Ces dendrimères fluorophores ont été obtenus avec de bons rendements quelle que soit la série (tableau II-3).



Schéma III-16 : Synthèse de dendrimères possédant des groupements fluorophores en surface^{III.15}



<u>Schéma III-17</u> : Synthèse de dendrimères asymétriques possédant un groupement fluorophore au niveau du cœur^{III.15}

Génération	GO	G1	G2	G3
Rdt (%), série A	85	65	83	98
Rdt (%), série B	85	80	72	×

Tableau II-3 : Synthèse de dendrimères possédant des groupements fluorophores^{III.15}

L'ajout d'un groupement phénol sur le maléimide a abaissé considérablement ses propriétés fluorophores, en revanche le greffage de ces derniers sur la génération 0 (cœur hexachlorocyclotriphosphazène, $N_3P_3Cl_6$) a considérablement augmenté leur caractère fluorophore, qui ensuite diminue au fur et à mesure que les générations augmentent.

Dans le cas de la série **B**, c'est le dendrimère de génération 0 qui possède le meilleur caractère fluorophore et comme précédemment, ce caractère diminue lorsque l'on passe à la génération supérieure. Le caractère dendritique a donc une influence sur les propriétés fluorophores des maléimides.

III. Réactions de couplage avec les dérivés de pentoses

Afin de réaliser les réactions de couplage, les dendrimères phosphorés à motifs hydrazones de générations GC1 à GC3 (III. 6, III. 8 et III. 10) ont, dans un premier temps, été synthétisés.

III. A. Synthèse des dendrimères phosphorés à motifs hydrazones

Les dendrimères phosphorés **GC1** (**III. 6**), **GC2** (**III. 8**) et **GC3** (**III. 10**) ont été préparés comme précédemment décrit (schéma III-18) et obtenus avec de bons rendements après purification par reprécipitation dans le pentane (tableau III-4).

Génération	Rdt (%)	Nbre d'atomes de chlore en surface	M (g.mol ⁻¹)
GC1/III. 6	96	12	1827
GC2/III. 8	93	24	4785
GC3/III. 10	87	48	10701

<u>Tableau III-4</u> : Rendements de synthèse et nombre d'atomes de chlore en surface des dendrimères phosphorés à motifs hydrazones



Schéma III-17 : Synthèse de dendrimères phosphorés à motifs hydrazones

Ces dendrimères ont ensuite été utilisés dans des réactions de couplage avec des dérivés du D-xylose.

III. B. Réactions de couplage avec des dérivés du D-xylose ne possédant pas de groupement phénolique

Dans un premier temps, nous avons cherché à coupler directement les dérivés issus du D-xylose III. 1 et II. 3, sur le dendrimère phosphoré de génération GC1 (III. 6) mais nous n'obtenons que des produits de dégradation (schéma III-19).



Schéma III-19 : Réactions de couplage génération GC1 (III. 6)/dérivés du D-xylose

Au regard de ces échecs et compte tenu des résultats précédents, il semblait évident qu'une entité phénolique soit greffée sur les pentoses afin d'optimiser les couplages avec les dendrimères phosphorés à motifs hydrazones de générations GC1 à GC3 (III. 6, III. 8 et III. 10).

III. C. Synthèse des *para*hydroxyphényl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside (III. 2) et - α -L-arabinopyranoside (III. 3)

Les dérivés phénoliques du D-xylose et du L-arabinose ont été synthétisés en deux étapes : peracétylation décrite dans le chapitre II, et réaction de glycosylation en présence d'un acide de Lewis et de triéthylamine permettant de limiter l'effet d'anomérisation des composés III. 2 et III. 3 (schéma III-20). Les réactions de peracétylation conduisent, après recristallisation, au 1,2,3,4-tétra-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside (II. 1) avec un rendement de 54 % et au 1,2,3,4-tétra-*O*-acétyl- α -L-arabinopyranoside (II. 4) avec un rendement de 24 %. Les composés III. 2 et III. 3, après purification par chromatographie sur gel de silice, sont obtenus, avec des rendements respectifs 96 % et 80 %.



<u>Schéma III-20</u> : Synthèse des *para*hydroxyphényl-2,3,4-tri-*O*-acétyl-β-D-xylopyranoside (III. 2) et -α-Larabinopyranoside (III. 3)

III. D. Réactions de couplage et suivi réactionnel par RMN ³¹P

Dans un premier temps, les réactions de couplage ont été mises au point avec le dérivé du D-xylose (III. 2) et le dendrimère phosphoré de première génération CG1 (III. 6) (schéma III-21).



Schéma III-21 : Réaction de couplage génération GC1 (III. 6)/III. 2
La RMN ³¹P est une méthode de choix pour le suivi de ces réactions de couplage. En effet, le pic correspondant au composé de monosubstitution, c'est à dire un atome de chlore substitué par un dérivé de pentose, et celui correspondant au composé de disubstitution (les deux atomes de chlore substitués) sont caractéristiques et surtout diffèrents de celui du phosphore en périphérie (**P1**) du dendrimère de départ **GC1 (III. 6)**.

Le spectre ci-dessous (figure III-1) représente le spectre RMN ³¹P de la génération 1 (**GC1 (III. 6**)) : le pic caractéristique des atomes de phosphore du cœur cyclique (**Pcœur**) se situe à 8,55 ppm tandis que celui des atomes de phosphore en surface (**P1**) est à 62,75 ppm. Lors des couplages, le pic du cœur (**Pcœur**) ne subit quasiment aucun déplacement alors que les pics de monosubstitution et de disubstitution sont respectivement vers 68,5 ppm et 63,5 ppm. Nous nous baserons sur ces déplacements chimiques pour suivre les réactions de couplage.



<u>Figure III-1</u> : RMN ³¹P de GC1 (III. 6)

III. D. 1. Réactions de couplage en présence de bases organiques aminées

Le premier essai a été effectué avec un excès de triéthylamine et de pentoside **III. 2** (2 équivalents par Cl) à température ambiante dans le THF (schéma III-22).



<u>Schéma III-22</u> : Réaction de couplage génération GC1 (III. 6)/III. 2 en présence de Et₃N, à température ambiante

La RMN ³¹P du brut réactionnel après une nuit sous agitation (figure III-2) montre la présence de nombreux signaux dans les zones correspondant respectivement à **Pcoeur** et **P1** ainsi que des signaux qui apparaissent entre 13 et 87 ppm, ce qui laisse supposer une

dégradation du dendrimère de départ (GC1 (III. 6)). Le pic vers 68 ppm, relatif au composé de monosubstitution, est également observé.



<u>Figure III-2</u> : Spectre RMN ³¹P de la réaction de couplage génération GC1 (III. 6)/III. 2 en présence de Et₃N, à température ambiante

Cette expérience a été renouvelée en suivant un mode opératoire décrit dans la littérature,^{III.16} dans le CH_2Cl_2 , à 0 °C pour l'ajout des réactifs toujours en excès (2 équivalents par Cl) (schéma III-23).



<u>Schéma III-23</u> : Réaction de couplage génération GC1 (III. 6)/III. 2 en présence de Et₃N, de 0 ° C à température ambiante

Le spectre (figure III-3, spectre **A**), réalisé après une nuit sous agitation à température ambiante, montre la présence du composé de monosustitution (69,49 ppm) et du dendrimère phosphoré de génération **GC1** (**III. 6**) (62,78 ppm). Après 3 jours de réaction, le dendrimère se dégrade puisque comme précédemment, l'apparition de nombreux pics (figure III-3, spectre **B**) est observée de même que la diminution du pic correspondant à la monosubstitution pour laisser place à celui caractéristique du composé de disubstitution (64,12 ppm).



<u>Figure III-3</u> : Spectres RMN ³¹P de la réaction de couplage génération GC1 (III. 6)/III. 2 en présence de Et₃N, de 0 ° C à température ambiante

La triéthylamine ne semblant pas être adaptée, deux autres essais avec le composé **III.** 2 (2 équivalents par Cl) ont été effectués dans le THF à température ambiante, en utilisant la TMEDA et le DBU dans le deuxième, les deux bases étant en léger excès (1,25 équivalents par Cl) (schéma III-24).



<u>Schéma III-24</u> : Réactions de couplage génération GC1 (III. 6)/III. 2 en présence de TMEDA ou de DBU, à température ambiante

Dans le cas de la TMEDA (figure III-4, spectre **A**), après 8 h de réaction, les pics correspondants aux composés de mono- ou de disubstitution sont absents, mais l'apparition d'un pic à 79,88 ppm et de nombreux pics au niveau du cœur laisse supposer que le dendrimère de départ s'est dégradé. Avec le DBU (figure III-4, spectre **B**), après 5 h de réaction, un pic à 68,53 ppm, correspondant au composé de monosustitution, apparaît ainsi que de nombreux autres pics.



<u>Figure III-4</u> : Spectres RMN ³¹P des réactions de couplage génération GC1 (III. 6)/III. 2 en présence de TMEDA (a) ou de DBU (b), à température ambiante

Au vu de ces résultats, des couplages ont été effectués en présence de bases minérales.

III. D. 2. Réactions de couplage en présence de bases minérales

Avec un excès à la fois de NaH et de dérivé du D-xylose (**III. 2**) (2 équivalents par Cl) dans le THF, plusieurs essais ont été réalisés en changeant uniquement la température de réaction (schéma III-25).



<u>Schéma III-25</u> : Réactions de couplage génération GC1 (III. 6)/III. 2 en présence de NaH réalisées à différentes températures

La température de la première réaction a été abaissée à 10 °C pour l'ajout des différents réactifs, puis la réaction s'est poursuivie en laissant la température remonter à l'ambiante. Contrairement aux bases organiques aminées, en 19 h, le composé de disubstitution est obtenu mais avec quelques produits de dégradation, repérés par la présence de pics au niveau du **Pcœur** (figure III-5, spectre **A**). Il s'avère donc que la nature de la base a un effet sur la réaction de couplage. Pour minimiser au maximum ces impuretés, deux autres essais ont été effectués : le premier à une température de 0° C et le deuxième à -10 °C, la température étant maintenue constante tout au long de la réaction. Dans chacun des cas, le greffage des 12 entités pentosidiques en surface du dendrimère se produit mais avec des temps de réaction importants : 96 h pour la réaction à 0 °C (figure III-5, spectre **B**) et 144 h pour celle réalisée à -10 °C (figure III-5, spectre **C**) ; de plus, même à -10 °C, nous observons des pics de dégradation, au niveau du **Pcœur**. L'abaissement de la température n'a donc pas d'effet sur l'efficacité du couplage en présence de NaH.



<u>Figure III-5</u> : Spectres RMN ³¹P des réactions de couplage génération GC1 (III. 6)/III. 2 en présence de NaH réalisées à différentes températures

Avec K_2CO_3 (schéma III-26), dans les mêmes conditions (excès de base et de composé **III. 2** (2 équivalents par Cl), THF, température ambiante), après 10 jours de réaction, le composé de monosubstitution est observé (figure III-6) toujours accompagné de produits de dégradation. Même si le composé de disubstitution n'est pas obtenu, cet essai reste toutefois très intéressant car il est possible de contrôler la monosubstitution par rapport à la disubstitution, ce qui pourrait nous permettre, par la suite, de difonctionnaliser sélectivement le dendrimère.



<u>Schéma III-26</u> : Réaction de couplage génération GC1 (III. 6)/III. 2 en présence de K₂CO₃, à température ambiante



<u>Figure III-6</u> : Spectre RMN ³¹P de la réaction de couplage génération GC1 (III. 6)/III. 2 en présence de K₂CO₃, à température ambiante

Enfin, des essais de couplage en présence du carbonate de césium (Cs_2CO_3), plus réactif que le carbonate de potassium, ont été réalisés (schéma III-27) :



<u>Schéma III-27</u> : Réactions de couplage génération GC1 (III. 6)/III. 2 en présence de Cs₂CO₃ réalisées à différentes températures

Dans un premier temps la réaction a été effectuée avec 2 équivalents, par atome de chlore, de base et de composé **III. 2**, dans le THF, à température ambiante. Après 19 h de réaction, le composé de disubstitution est détecté mais des produits de dégradation sont également présents (figure III-7, spectre **A**). Dans chaque cas, le composé de disubstitution est obtenu et, même s'ils semblent minimisés, les produits de dégradation restent néanmoins présents. L'autre aspect négatif de ces réactions est le temps de réaction important : 72 h lorsque la manipulation a lieu à 0 ° C (figure III-7, spectre **B**) et 144 h pour celle effectuée à – 10 °C (figure III-7, spectre **C**).



<u>Figure III-7</u> : Spectres RMN ³¹P des réactions de couplage génération GC1 (III. 6)/III. 2 en présence de Cs₂CO₃ réalisées à différentes températures

Un dernier essai a été effectué avec 4 équivalents de Cs_2CO_3 et 2 équivalents de III. 2 par atome de chlore. Contrairement aux tests précédents, la base et le composé III. 2, en solution dans le THF à 0 °C, sont agités pendant 10 h avant d'ajouter le dendrimère phosphoré de génération GC1 (III. 6). Après une nuit sous agitation à température ambiante, nous obtenons uniquement le composé de disubstitution sans aucun produit de dégradation comme le confirme le spectre ci-après (figure III-8).



<u>Figure III-8</u> : Spectre RMN ³¹P de la réaction de couplage génération GC1 (III. 6)/III. 2 en présence de Cs₂CO₃

Avant d'effectuer d'autres analyses physico-chimiques sur ce glycodendrimère, une méthode de purification simple et assez rapide ne nécessitant pas l'emploi de chromatographie par exclusion stérique a été mise au point. Cette méthode est basée sur une série de reprécipitations (schéma III-28). Après centrifugation du brut réactionnel pour éliminer l'excès de carbonate de césium, la solution contenant le glycodendrimère et l'excès de « xyloside » est concentrée sous pression réduite, rediluée dans un minimum de CH_2Cl_2 puis reprécipitée dans un mélange éther-pentane. Le précipité est ensuite analysé par RMN ¹H pour vérifier qu'il n'y a plus de composé **III. 2**. La reprécipitation est effectuée jusqu'à élimination totale de l'excès de « xyloside ».



Schéma III-29 : Méthode de purification par reprécipitations successives

En comparant les intégrations des méthyles portés par les atomes d'azote et les H_5 axiaux et H_5 -équatoriaux des entités pentosidiques, le spectre RMN ¹H du glycodendrimère de première génération, réalisé après purification, confirme bien le greffage des 12 pentosides en surface du dendrimère (figure III-9).



Figure III-9 : Spectre RMN ¹H du glycodendrimère de génération G1 (III. 11)

Le glycodendrimère de première génération G1 (III. 11) a été obtenu, après purification, avec un rendement de 96 %.

Ces méthodes de greffage et de purification ont ensuite été appliquées aux générations GC2 (III. 8) et GC3 (III. 10), toujours avec le dérivé phénolique du D-xylose (III. 2).

III. D. 3. Application aux dendrimères de générations supérieures

III. D. 3. a. Réaction de couplage génération CG2 (III. 8)/dérivé du D-xylose (III.2)

Le couplage avec la génération **GC2** (**III. 8**), possédant 24 atomes de chlore en surface, et le composé **III. 2** a été réalisée en suivant le même enchaînement réactionnel que celui décrit pour **GC1** (schéma III-29).

Comme précédemment, la RMN ³¹P nous renseigne sur le suivi de la réaction et plus particulièrement le signal relatif à **P2** dont le déplacement chimique varie de 63,17 ppm à 64,54 ppm (figure III-10).



Schéma III-29 : Synthèse du glycodendrimère de génération G2 (III. 12)



Figure III-10 : Comparaison RMN ³¹P GC2 (III. 8)/ glycodendrimère G2 (III. 12)

Le greffage des 24 entités pentosidiques en surface du dendrimère de génération GC2 (III. 8) est confirmé par la RMN ¹H, après purification (figure III-11). Le glycodendrimère de génération G2 (III. 12) est finalement obtenu avec un rendement de 90 %.



Figure III-11 : Spectre RMN ¹H du glycodendrimère G2 (III. 12)

III. D. 3. b. Réaction de couplage génération CG3 (III. 10)/dérivé du D-xylose (III.2)

Pour effectuer le couplage entre le dérivé du D-xylose (**III. 2**) et le dendrimère phosphoré **GC3** (**III. 10**) nous avons utilisé à la fois le même mode opératoire (schéma III-30) et la même méthode de purification que pour les deux premières générations.



Schéma III-30 : Synthèse du glycodendrimère de génération G3 (III. 13)

Après 24 h de réaction, le spectre RMN ³¹P du composé **G3** (**III. 13**) confirme le couplage des 48 entités pentosidiques à la surface du dendrimère de génération **GC3** (**III. 10**) (figure III-12). Une variation du déplacement chimique du phosphore en surface (**P3**) de 61,19 ppm à 63,63 ppm est observée et les signaux correspondant à **P1** et **P2** sont confondus.



Figure III-12 : Comparaison RMN ³¹P GC3 (III. 10)/glycodendrimère G3 (III. 13)

Après purification par reprécipitations successives, le glycodendrimère de génération G3 (III. 13) est obtenu avec un rendement de 90 % et la RMN 1 H confirme sa structure (figure III-13).



Figure III-13 : Spectre RMN ¹H du glycodendrimère G3 (III. 13)

Ces méthodes de greffage et de purification ont ensuite été étendues au dérivé du Larabinose **III. 3.**

III. D. 4. Extension au dérivé du L-arabinose (III. 3)

Les premiers tests réalisés ont été effectués sur la génération **GC1** (**III. 6**) et comme précédemment, les réactions ont été suivies par RMN ³¹P.

La première réaction de couplage (schéma III-31) a montré qu'un temps réactionnel de 10 jours était nécessaire pour obtenir le produit de disubstitution mais il est accompagné de produits de dégradation (figure III-14).



Schéma III-31 : Réaction de couplage génération GC1 (III. 6)/III. 3 en présence de Cs₂CO₃



<u>Figure III-14</u> : Spectre RMN ³¹P de la réaction de couplage génération GC1 (III. 6)/III. 3 en présence de Cs₂CO₃

Nous avons alors opté pour une autre base, NaH, qui avait donné de bons résultats pour le couplage **GC1 (III. 6)/III. 2**. La réaction, réalisée à 0 °C, avec le composé **III. 3** (2 équivalents par Cl) et la base (2 équivalents par Cl), dans le THF, conduit, après 72 h de réaction au produit de disubstitution relativement propre. Le spectre RMN ¹H, réalisé après reprécipitations successives, confirme bien le greffage des 12 entités pentosidiques sur le dendrimère de génération **GC1 (III. 6)** (figure III-15).



<u>Figure 15</u> : Spectres RMN ¹H et RMN ³¹P du glycodendrimère de génération G1 (III. 14) synthétisé à partir du dérivé du L-arabinose (III. 3)

Par la suite, cette méthode a été appliquée à la génération supérieure, **GC2** (**III. 8**), mais pour obtenir le produit de greffage total il faut plus de 10 jours de réaction et malheureusement, de nombreux produits de dégradation sont présents. Il semble donc que cette méthode ne soit pas adaptée aux générations supérieures et que la nature du pentose joue un rôle non négligeable. D'autres conditions devraient être explorées.

IV. Application dans des réactions énantiosélectives micellaires

Afin de pouvoir utiliser les glycodendrimères phosphorés dans des réactions énantiosélectives micellaires, la déprotection des pentosides acétylés était requise.

IV. A. Déprotection des glycodendrimères de générations GC1 à GC3 (III. 11, III. 12 et III. 13)

Pour déprotéger le glycodendrimère **G1** (**III. 11**) synthétisé à partir du dérivé du Dxylose, la méthode décrite dans le chapitre II (p 95) a été utilisée. Elle consiste à utiliser une solution de méthanolate de sodium dans un mélange MeOH/CH₂Cl₂, à température ambiante (schéma III-32). Après 2 h, de réaction le glycodendrimère phosphoré déprotégé de première génération (**III. 15**) est obtenu avec un rendement quantitatif. Il est à noter qu'un temps de réaction trop important entraîne la dégradation du glycodendrimère. Ce dendrimère possède un caractère amphiphile grâce à sa surface hydrophile et son corps hydrophobe (schéma III-33).



Schéma III-32 : Déprotection du glycodendrimère de génération G1 (III. 11)



Schéma III-33 : Glycodendrimère phosphoré amphiphile de première génération (III. 15)

Cette méthode de déprotection a été appliquée aux deux générations supérieures (III. 12 et III. 13), et fournit les glycodendrimères déprotégés de deuxième et troisième générations (III. 16 et III. 17) avec des rendements quantitatifs.

IV. B. Réactions de réduction énantiosélective micellaire

La réduction de l'acétophénone, réaction « test », a été réalisée en présence de ces glycodendrimères amphiphiles.

IV. B. 1. Réactions de réduction énantiosélective micellaire en milieu hétérogène organique

Le premier test a été effectué dans le THF, le composé **III. 15** n'étant pas soluble dans ce solvant, la catalyse est hétérogène. Dans un premier temps, le glycodendrimère est mis en présence de NaBH₄ pour former un complexe qui ensuite, en présence de cétone, permet la réduction de celle-ci de façon énantiosélective. Dans notre cas, la réduction s'effectue avec un rendement de 63 % mais avec seulement 7 % d'excès énantiomérique (schéma III-34).



Schéma III-34 : Réduction de l'acétophénone en milieu hétérogène organique

La complexation entre les oxygènes des groupements hydroxyles des pentoses et le NaBH₄ a peut-être lieu mais ne permet pas une réduction énantiosélective efficace.

IV. B. 2. Réactions de réduction énantiosélective micellaire en milieu homogène

Un autre test a été réalisé en essayant d'encapsuler les molécules d'acétophénone à l'intérieur des cavités du dendrimère et d'effectuer ensuite sa réduction par NaBH₄ (schéma III-35). Dans un premier temps, le glycodendrimère déprotégé de première génération (**III. 15**) est solubilisé dans un mélange THF/H₂O (1/1) et la cétone est ajoutée suivi de NaBH₄. Après 2 h de réaction, le 1-phényléthanol est obtenu avec un rendement de 40 % sans création d'activité optique.



Schéma III-35 : Réduction de l'acétophénone en milieu homogène

Cette réaction a été effectuée avec les glycodendrimères déprotégés de deuxième et troisième générations (III. 16 et III. 17) et dans chacun des cas la réduction de l'acétophénone est observée, avec des rendements respectifs de 91 et 40 %, mais toujours de façon racémique.

V. Conclusion

Au cours de ces travaux, les premiers glycodendrimères phosphorés à motifs hydrazones et à caractère amphiphile, de générations 1 à 3, ont été synthétisés, à partir du dérivé du D-xylose, et avec d'excellents rendements.

Dans la suite de nos travaux, nous souhaiterions étendre et généraliser la technique de couplage au dérivé du L-arabinose et développer des applications en tant qu'encapsulants ou ligands amphiphiles.

Les premiers tests en catalyse ne se sont pas révélés positifs mais de nombreuses réactions restent à tester, notamment les réactions de Baylis-Hillman activées par les liaisons hydrogènes.

VI. Partie expérimentale

Généralités et appareillages : Chapitre I (p 50)

Synthèse du 2,3,4-tri-O-acétyl-D-xylopyranose (III. 1)

Le 1,2,3,4-tétra-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside (2 g, 6,29 mmol) (voir chapitre II, composé **II. 1**) est dissous dans le THF (65 mL) à température ambiante et sous atmosphère d'argon. La benzylamine (1,09 mL, 9,43 mmol, 1,5 équiv.) est additionnée goutte à goutte et la solution est portée à 40 °C pendant 24 h. Après ajout de HCl (1 N) (20 mL), le mélange est agité pendant 30 minutes puis HCl (1 N) (200 mL) est de nouveau additionné. Après extraction au CH₂Cl₂ (3×70 mL), les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ puis évaporées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice sous pression atmosphérique (EP/AcOEt 1 : 1). Le 2,3,4-tri-*O*-acétyl-D-xylopyranose (mélange α/ β) est obtenu sous la forme d'un solide beige (1,407 g).



 $C_{11}H_{16}O_{8}$, 276 g.mol⁻¹ Solide beige, mélange α/β

- Rdt = 81 %

- Rf (EP/AcOEt 1:1) = 0,57
- $F = 135-139 \ ^{\circ}C \ (litt. : 135-137 \ ^{\circ}C)^{III. 17}$

- IR (pastille KBr), cm⁻¹: 3338 (F), 2982 (f), 2895 (f), 1749 (F), 1435 (m), 1370 (m), 1110 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 299,0743 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 299,0748 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,90-2,10 (6CH₃ (OAc)), 3,28 (dd, 1H, J_{5aβ/4β} = 7,8 Hz, J_{5aβ/5eβ} = 11,6 Hz, H_{5aβ}), 3,66-3,88 (2H, H_{5aα} et H_{5eα}), 4,06 (dd, 1H, J_{5eβ/4β} = 5,5 Hz, J_{5aβ/5eβ} = 11,6 Hz, H_{5eβ}), 4,63 (d, 1H, J_{1β/2β} = 5,7 Hz, H_{1β}), 4,75 (dd, 1H, J_{2α/1α} = 2,7 Hz, J_{2α/3α} = 9,6 Hz, H_{2α}), 4,81-4,99 (3H, H_{2β}, H_{4α} et H_{4β}), 5,15 (t, 1H, J_{3β/2β} = J_{3β/4β} = 9,2 Hz, H_{3β}), 5,32 (d, 1H, J_{1α/2α} = 2,7 Hz, H_{1α}), 5,44 (t, 1H, J_{3α/2α} = J_{3α/4α} = 9,6 Hz, H_{3α}).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 20,6-20,7 (6CH₃ (OAc)), 58,2 (C_{5a}), 62,5 (C_{5β}), 69,0 (C_{4β}), 69,3 (C_{4α}), 69,4 (C_{3α}), 71,3 (C_{2α}), 71,8 (C_{3β}), 71,8 (C_{2β}), 90,0 (C_{1α}), 95,6 (C_{1β}), 170,1-170,4 (6C_q (OAc)).

- Microanalyse : calculée C : 47,83 % ; H : 5,80 % expérimentale C : 47,91 % ; H : 5,80 %

Synthèse du *para*hydroxyphényl-2,3,4-tri-*O*-acétyl-β-D-xylopyranoside (III. 2)

Le 1,2,3,4-tri-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside (2 g, 6,29 mmol) et l'hydroquinone (693 mg, 6,29 mmol, 1 équiv.) sont mis en solution dans le CH₂Cl₂ (20 mL) sous atmosphère d'argon. La triéthylamine (0,63 mL, 4,40 mmol, 0,7 équiv.) est additionnée goutte à goutte suivie de BF₃.OEt₂ (1,9 mL, 15,08 mmol, 2,4 équiv.). Après 24 h à température ambiante, le mélange est neutralisé, par la triéthylamine, jusqu'à pH neutre. Le brut réactionnel est évaporé sous pression réduite puis purifié par chromatographie sur gel de silice sous pression atmosphérique (EP/AcOEt 1 : 4). Le *para*hydroxyphényl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside est obtenu sous la forme d'un solide beige (2,22 g).



 $C_{17}H_{20}O_9$, 368 g.mol⁻¹ solide beige, mélange de 2 conformères

- Rdt = 96 %

- Rf (EP/AcOEt 1:4) = 0,85
- $-F = 121-125 \ ^{\circ}C$
- $[\alpha_D] = -34.8 (c \ 1.11 \ CHCl_3)$

- IR (pastille, KBr), cm⁻¹: 3458 (F), 2963(f), 2880 (f), 1775 (F), 1602 (f), 1511 (m), 1442 (f), 1222 (F), 1097 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 391,1005 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 391,1001 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃; 250 MHz), δ (ppm) : 2,18-2,36 (6CH₃ (OAc)), 3,70 (2H, H_{5a} et H_{5'a}), 4,40 (dd, 1H, J_{5e/4} = J_{5'e/4'} = 4,6 Hz, J_{5a/5e} = J_{5'a/5'e} = 11,9 Hz, H_{5e} et H_{5'e}), 5,16-5,48 (8H, H_{1β}, H_{1'β}, H₂, H_{2'} H₃ H_{3'}, H₄ et H_{4'}), 6,86-7,18 (8H, CH (Ph)).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 20,7-20,8 (6CH₃ (OAc)), 61,9, 62,0 (C₅ et C_{5'}), 68,5, 68,5 (C₄ et C_{4'}), 70,3, 70,5 (C₂ et C_{2'} ou C₃ et C_{3'}), 70,8, 71,1 (C₂ et C_{2'} ou C₃ et C_{3'}),

99,3, 99,9 (C_{1β} et C_{1'β}),), 116,1, 116,2 (4CH (Ph)), 118,3, 118,7 (4CH (Ph)), 149,5, 150,1 (2C_q (Ph)), 152,1, 152,2 (2C_q (Ph)), 169,5-170,1 (6C_q (OAc)).
Microanalyse : calculée C : 55,43 % ; H : 5,43 % expérimentale C : 55,27 % ; H : 5,79 %

Synthèse du *para*hydroxyphényl-2,3,4-tri-*O*-acétyl-α-L-arabinopyranoside (III. 3)

Même mode opératoire que pour le *para*hydroxyphényl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside avec le 1,2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-arabinopyranoside (4,66 g, 14,65 mmol), l'hydroquinone (1,61 g, 14,65 mmol, 1 équiv.), Et₃N (1,44 mL, 10,26 mmol, 0,7 équiv.) et BF₃.OEt₂ (4,4 mL, 35,17 mmol, 2,4 équiv.). Le *para*hydroxyphényl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-arabinopyranoside est obtenu sous la forme d'un solide blanc (4,41 g).



 $C_{17}H_{20}O_9$, 368 g.mol⁻¹ Solide blanc, mélange de 2 conformères

- Rdt = 80 %

- Rf (EP/AcOEt 1 : 1) = 0,74
- F = 50-53 °C
- $[\alpha_D] = +19,1$ (c 1,03 CHCl₃)

- IR (pastille KBr), cm⁻¹: 3454 (F), 3055 (m), 2987 (m), 1748 (F), 1509 (m), 1422 (m), 1265 (m), 1048 (m).

- SMHR : - Masse calculée $[M+Na^+] = 391,1005 \text{ g.mol}^{-1}$

- Masse expérimentale $[M+Na^+] = 391,1009 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 2,05-2,25 (6CH₃ (OAc)), 3,70 (dd, 1H, J_{5e/4} = 2,2 Hz, J_{5e/5a} = 12,7 Hz, H_{5e}), 3,77 (dd, 1H, J_{5e/4} = 2,3 Hz, J_{5e/5a} = 12,7 Hz, H₅,), 4,12 (dd, 2H, J_{5a/4} = J_{5'a/4} = 4, 2 Hz, J_{5a/5e} = J_{5'a/5'e} = 12,7 Hz, H_{5a} et H_{5'a}), 4,95 (d, 1H, J_{1α/2} = 6,3 Hz, H_{1α}), 5,05 (d, 1H, J_{1'α/2} = 6,2 Hz, H_{1'α}), 5,18-5,24 (2H, H₃ et H_{3'}), 5,35-5,40 (2H, H₄ et H_{4'}), 5,50 (2H, H₂ et H₂), 6,70-7,00 (8H, CH (Ph)).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 20,6-21,0 (6CH₃ (OAc)), 62,7, 62,9 (C₅ et C_{5'}), 67,4, 67,6 (C₄ et C_{4'}), 69,5, 69,7 (C₂ et C_{2'}), 70,0, 70,1 (C₃ et C_{3'}), 99,9, 100,4 (C_{1 α} et C_{1' α}),

116,3, 116,4 (4CH (Ph)), 118,6, 119,0 (4CH (Ph)), 151,0-152,8 (4C_q (Ph)), 169,4-171,2 (6C_q (OAc)).

- Microanalyse : calculée C : 55,43 % ; H : 5,43 % expérimentale C : 55,06 % ; H : 5,73 %

Synthèse des dendrimères phosphorés :

Synthèse de la N-méthyldichlorothiophosphorhydrazide (III. 4)

Le trichlorothiophosphonyl (PSCl₃) (10,5 ml, 103,4 mmol), dans un tricol de 500 mL surmonté d'une ampoule à brome et sous argon, est dilué dans CHCl₃ (332 mL). Dans l'ampoule à brome est introduite la méthylhydrazine (CH₆N₂) (10 mL, 185,9 mmol, 1,8 équiv.) en solution dans CHCl₃ (40 mL). La solution dans le tricol est refroidie à -60 °C à l'aide d'un bain éthanol/azote liquide, et une fois cette température atteinte, la solution de méthylhydrazine est additionnée goutte à goutte en maintenant la température du mélange à -60 °C tout au long de l'addition. La réaction est suivie par RMN ³¹P. Une fois celle-ci terminée, les sels sont filtrés sur verre fritté à l'aide d'une canule dans un montage sous argon. La *N*-méthyldichlorothiophosphorhydrazide est obtenue en solution dans le chloroforme à une concentration de 0,24 mol.L⁻¹.

Me S

$$H_2N-N-P-Cl$$

 Cl
 $CH_5Cl_2N_2PS, 177,9 g.mol^{-1}$
Solution incolore

- RMN ^{31}P (C6D6 ; 121,5 MHz), δ (ppm) : 70,3 (s)

Synthèse du dendrimère phosphoré de génération intermédiaire GC0' (III. 5)

Dans un ballon de 500 mL, sont introduits le chlorure de phosphonitrile trimère $(N_3P_3Cl_6)$ (5,18 g, 14,9 mmol), l'hydroxybenzaldéhyde (12 g, 98,4 mmol, 6,6 équiv.) et le THF (250 mL), sous atmosphère d'argon et à température ambiante. Le carbonate de potassium (24,7 g, 178,9 mmol, 12 équiv.) est ensuite additionné par petites spatulées. Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 h. Après filtration du K₂CO₃ sur papier filtre, le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner un solide blanc. Le solide est repris dans le méthanol, filtré sur verre fritté puis rincé deux fois au méthanol et deux fois à

l'éther. Le composé de génération GC0' est obtenu sous la forme d'une poudre blanche (10,5 g).



 $C_{42}H_{30}N_3O_{12}P_3$, 862,6 g.mol⁻¹ Poudre blanche

- Rdt = 85 %

- RMN ³¹P (CDCl₃; 121,5 MHz), δ (ppm) : 7,1 (s).

- RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz), δ (ppm) : 7,15 (d, 12H, J = 7,6 Hz, H₂), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 12H, H₃), 9,91 (s, 6H, H₅).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz), δ (ppm): 120,5 (12C₂), 130,7 (12C₃), 133,2 (6C₄), 154, 0 (6C₁), 189,7 (6C₅).

Synthèse du dendrimère phosphoré de première génération GC1 (III. 6)

Dans un bicol, sont introduits, à température ambiante et sous argon, la solution de *N*méthyldichlorothiophosphorhydrazide (340 mL, 81,2 mmol, 7 équiv.), le CHCl₃ (170 mL) et le composé de génération GC0' (10 g, 11,6 mmol). Après 2 h d'agitation, le mélange est concentré sous pression réduite jusqu'à un volume de 30 mL. La génération GC1 est reprécipitée deux fois dans le pentane puis filtrée sur verre fritté. Le dendrimère phosphoré de génération GC1 est obtenu sous la forme d'une poudre blanche (20,4 g).



 $C_{48}H_{48}Cl_{12}N_{15}O_6P_9S_6, 1827,6 \text{ g.mol}^{-1}$ Poudre blanche

- Rdt = 96 %
- $F = 155 \ ^{\circ}C$
- IR (pastille, KBr), cm⁻¹: 3052 (f), 1604 (m), 1505 (m), 1466 (f), 1444 (f), 1367 (f), 839 (F).
- RMN 31 P (CDCl₃ ; 101,2 MHz), δ (ppm) : 8,2 (s, N₃P₃), 62,4 (s, P₁).

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,46 (d, 18H, J = 13,9 Hz, H₆), 7,00 (d, 12H, J = 8,4 Hz, H₂), 7,50-7,80 (18H, H₃ et H₅).

- RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 32,1 (d, J = 12,87 Hz, 6C₆), 121,5 (12C₂), 128,7 (12C₃), 131,4 (6C₄), 140,7 (d, J = 18,84 Hz, 6C₅), 151,75 (6C₁).

- Microanalyse : calculée C : 31,55 % ; H : 2,65 % ; N : 11,50 % ; S : 10,53 % expérimentale C : 32,65 % ; H : 3,02 % ; N : 11,33 % ; S : 10,28 %

Synthèse du dendrimère phosphoré de génération intermédiaire GC1' (III. 7)

Dans un ballon de 500 mL, sont introduits le dendrimère de génération GC1 (5 g, 2,74 mmol), l'hydroxybenzaldéhyde (4,35 g, 35,7 mmol, 13 équiv.) et le THF (250 mL), sous atmosphère d'argon et à température ambiante. Le carbonate de césium (17,8 g, 54,7 mmol, 20 équiv.) est additionné par petites spatulées et le mélange est agité à température ambiante pendant 16 h. Après filtration du Cs_2CO_3 sur papier filtre, le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner un solide blanc. Le solide est reprécipité deux fois dans le pentane. Le dendrimère de génération GC1' est obtenu sous la forme d'une poudre blanche (6,4 g).



 $C_{132}H_{108}N_{15}O_{30}P_9S_6, 2853 \text{ g.mol}^{-1}$ Poudre blanche

- Rdt = 82 %

- RMN 31 P (CDCl₃ ; 121,5 MHz), δ (ppm) : 8,0 (s, N₃P₃), 60,4 (s, P₁).

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 300 MHz), δ (ppm) : 3,30 (d, 18H, J = 10,6 Hz, H₆), 7,10 (d, 12H, J = 8,5 Hz, H₂), 7,30-7,45 (24H, H₈), 7,55-7,65 (18H, H₃ et H₅), 7,86 (d, 24H, J = 8,6 Hz, H₉), 9,92 (s, 12H, H₁₁).

- RMN ¹³C (CDCl₃ ; 75 MHz), δ (ppm) : 32,2 (d, J = 12,70 Hz, 6C₆), 120,7 (12C₂), 127,6 (d, J = 5,2 Hz, 24C₈), 127,6 (12C₃), 130,8 (24C₉), 131,1 (6C₄), 133,0 (12C₁₀), 138,7 (d, J = 14,40 Hz, 6C₅), 150,6 (6C₁), 154,3 (d, J = 6,90 Hz, 12C₇), 189,9 (12C₁₁).

Synthèse du dendrimère phosphoré de deuxième génération GC2 (III. 8)

Le dendrimère GC2 est synthétisé de la même façon que le dendrimère GC1 avec la N-méthyldichlorothiophosphorhydrazide (122 mL, 29,1 mmol, 13 équiv.) en solution dans le CHCl₃ (61 mL), et le dendrimère de génération GC1' (6,4 g, 2,23 mmol). Le dendrimère GC2 est obtenu sous la forme d'une poudre blanche (10,5 g).



 $C_{144}H_{144}Cl_{24}N_{39}O_{18}P_{21}S_{18}, 4785 \text{ g.mol}^{-1}$ Poudre blanche

- Rdt = 93 %
- $F = 186 \ ^{\circ}C$

- IR (pastille KBr), cm⁻¹: 3052 (f), 1603 (m), 1504 (m), 1466 (f), 1445 (f), 1368 (f), 840 (F).

- RMN ³¹P (CDCl₃; 101,1 MHz), δ (ppm) : 8,3 (s, N₃P₃), 61,9 (s, P₁), 62,3 (s, P₂).

- RMN ¹H (CDCl₃; 250 MHz), δ (ppm) : 3,32 (d, 18H, J = 10,3 Hz, H₆), 3,42 (d, 36H, J = 13,9 Hz, H₁₂), 7,10 (d, 12H, J = 8,2 Hz, H₂), 7,25 (d, 24H, J = 8,0 Hz, H₈), 7,55-7,73 (54H, H₃, H₅, H₉ et H₁₁).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 101,2 MHz), δ (ppm): 31,9 (d, J = 13,10 Hz, 12C₁₂), 33,1 (d, J = 12,41 Hz, 6C₆), 121,4 (12C₂), 121,9 (24C₈), 128,4 (12C₃), 128,8 (24C₉), 131,6 (6C₄), 132,1 (12C₁₀), 138,9 (d, J = 14,71 Hz, 6C₅), 140,6 (d, J = 16,62 Hz, 12C₁₁), 150,4 (d, J = 8,05 Hz, 6C₁), 151,8 (d, J = 7,12 Hz, 12C₇).

- Microanalyse : calculée C : 36,13 % ; H : 3,03 % ; N : 11,41 % ; S : 12,06 % expérimentale C : 37,01 % ; H : 3,41 % ; N : 11,19 % ; S : 11,86 %

Synthèse du dendrimère phosphoré de génération intermédiaire GC2' (III. 9)

Le dendrimère GC2' est synthétisé de la même façon que le dendrimère GC1' avec le dendrimère GC2 (2 g, 0,418 mmol), l'hydroxybenzaldéhyde (1,43 g, 11,7 mmol, 28 équiv.), le carbonate de césium (Cs₂CO₃) (5,4 g, 16,7 mmol, 40 équiv.) et le THF (100 mL). Le dendrimère GC2' est obtenu sous la forme d'une poudre blanche (2,45 g).



 $C_{312}H_{264}N_{39}O_{66}P_{21}S_{18}, 6837 \text{ g.mol}^{-1}$ Poudre blanche

- Rdt = 86 %

- RMN ³¹P (C_6D_6 ; 121,5 MHz), δ (ppm) : 8,3 (s, N₃P₃), 60,4 (s, P₁), 62,1 (s, P₂).

- RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz), δ (ppm) : 3,27 (d, 18H, J = 10,4 Hz, H₆), 3,38 (d, 36H, J = 10,7 Hz, H₁₂), 6,91 (d, 12H, J = 8,4 Hz, H₂), 7,20 (d, 24H, J = 8,1 Hz, H₈), 7,35 (d, 48H, J = 8,4 Hz, H₁₄), 7,54-7,68 (54H, H₃, H₅, H₉ et H₁₁), 7,80 (d, 48H, J = 8,4 Hz, H₁₅), 9,90 (s, 24H, C₁₇).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz), δ (ppm) : 32,2 (d, J = 12,5 Hz, 6C₆ et 12C₁₂), 120,6 (12C₂), 121,2 (24C₈ et 48C₁₄), 127,5 (12C₃), 127,6 (24C₉), 130,7 (48C₁₅), 131,2 (6C₄ et 12C₁₀), 132,9 (24C₁₆), 138,0-139,0 (6C₅ et 12C₁₁), 150,6 (6C₁ et 12C₇), 154,4 (24C₁₃), 190,0 (24C₁₇).

Synthèse du dendrimère phosphoré de troisième génération GC3 (III. 10)

Le dendrimère GC3 est synthétisé de la même façon que le dendrimère GC1 avec la *N*-méthyldichlorothiophosphorhydrazide (40,5 mL, 9,68 mmol, 27 équiv.) en solution dans $CHCl_3$ (20 mL), et la GC2' (2,45 g, 0,359 mmol). Le dendrimère GC3 est obtenu sous la forme d'une poudre blanche (3,34 g).



 $C_{336}H_{336}Cl_{48}N_{87}O_{42}P_{45}S_{42}, 10707 \text{ g.mol}^{-1}$ Poudre blanche

- Rdt = 87 % - F = 165 °C - IR (pastille KBr), cm⁻¹: 3053 (f), 1604 (m), 1504 (m), 1467 (f), 1445 (f), 1368 (f), 841 (F).
- RMN ³¹P (CDCl₃; 101,5 MHz), δ (ppm): 8,4 (s, N₃P₃), 61,9 (s, P₂), 62,2 (s, P₁), 62,4 (s, P₃).

- RMN ¹H (CDCl₃; 250 MHz), δ (ppm) : 3,20 (d, 18H, J = 10,3 Hz, H₆), 3,30 (d, 36H, J = 10,8 Hz, H₁₂), 3,40 (d, 72H, J = 13,9 Hz, H₁₈), 6,90 (d, 12H, J = 7,9 Hz, H₂), 7,10-7,40 (126H, H₈ et H₁₄), 7,60-7,80 (126H, H₃, H₉, H₅, H₁₁, H₁₅ et H₁₇).

- RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 31,1 (d, J = 13,10 Hz, 24C₁₈), 32,3 (d, J = 12,41 Hz, 6C₆ et 12C₁₂), 121,4 (12C₂), 121,9 (24C₈ et 48C₁₄), 128,5 (12C₃ et 24C₉), 128,9 (48C₁₅), 131,6 (24C₁₆), 132,2 (6C₄), 132,3 (12C₁₀), 139,9 (6C₅ et 12C₁₁), 140,7 (d, J = 18,9 Hz, 24C₁₇), 151,4 (6C₁ et 12C₇), 151,8 (d, J = 7,2 Hz, 12C₁₃).

- Microanalyse : calculée C : 37,69 % ; H : 3,16 % ; N : 11,38 % ; S : 12,58 % expérimentale C : 37,54 % ; H : 3,23 % ; N : 11,55 % ; S : 12,53 %

Glycodendrimères phosphorés avec le dérivé du D-xylose :

Synthèse du glycodendrimère phosphoré de génération G1 (III. 11)

Dans un tube de Schlenk est dilué le *para*hydroxyphényl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside (236 mg, 0,641 mmol, 24 équiv.) dans le THF (4 mL). Après avoir refroidi la solution à 0 °C, le carbonate de césium (418 mg, 1,283 mmol, 48 équiv.) est additionné en une seule fois puis, après 10 h d'agitation à 0 °C, le dendrimère GC1 (49 mg, 0,027 mmol) est ajouté. Le mélange est agité pendant 14 h, à température ambiante. Les sels de césium sont éliminés par centrifugation et la solution résultante est évaporée sous pression réduite pour donner un solide jaune. Ce solide est reprécipité dans un mélange Et₂O/pentane (1/1) puis récupéré après centrifugation. Le glycodendrimère phosphoré de première génération G1 est obtenu sous la forme d'une poudre jaune (150,5 mg).



 $C_{252}H_{276}N_{15}O_{114}P_9S_6$, 5806 g.mol⁻¹ Poudre Jaune

- Rdt = 96 %

- F = 133 °C

- IR (pastille KBr), cm⁻¹: 3417 (F), 1755 (F), 1643 (f), 1501 (m), 1222 (F), 1183 (m).

- RMN ³¹P (CDCl₃; 101,5 MHz), δ (ppm) : 8,52 (s, N₃P₃), 63,49 (s, P₁).

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 2,03 (s, 108H, CH₃ (OAc)), 3,22 (d, 18H, J = 10,13 Hz, H₆), 3,50 (dd, 12H, J_{5'a/4'} = 7,9 Hz, J_{5'a/5'e} = 11,9 Hz, H_{5'a}), 4,28 (dd, 12H, J_{5'e/4'} = 4,7 Hz, J_{5'a/5'e} = 11,9 Hz, H_{5'e}), 4,90-5,28 (48H, H_{1'β}, H_{2'}, H_{3'} et H_{4'}), 6,80-7,15 (60H, H₂, H_{7'} et H_{8'}), 7,51-7,69 (18H, H₃ et H₅).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 20,6-20,7 (36CH₃ (OAc)), 33,0 (d, J = 12,17 Hz, 6C₆), 61,9 (12C₅), 68,4 (12C₄), 70,1 (12C₂ ou 12C₃), 70,7 (12C₂ ou 12C₃), 98,9 (12C₁), 117,8 (24C₇), 121,3 (12C₂), 122,4 (24C₈), 128,3 (12C₃), 132,2 (6C₄), 138,7 (d, J = 6,9 Hz, 6C₅), 145,8 (12C₉), 151,2 (6C₁), 153,9 (12C₆), 169,3-169,9 (C_q (OAc)).

- Microanalyse : calculée C : 52,09 % ; H : 4,79 % ; N : 3,62 % ; S : 3,31 % expérimentale C : 52,02 % ; H : 4,84 % ; N : 3,72 % ; S : 3,19 %

Synthèse du glycodendrimère phosphoré de génération G2 (III. 12)

Même mode opératoire que pour le glycodendrimère de génération 1 avec le *para*hydroxyphényl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside (243 mg, 0,660 mmol, 48 équiv.), le carbonate de césium (430 mg, 1,320 mmol, 96 équiv.) et le dendrimère de génération GC2 (65 mg, 0,014 mmol). Le glycodendrimère phosphoré de génération G2 est obtenu sous la forme d'une poudre jaune (160 mg).



 $C_{552}H_{600}N_{39}O_{234}P_{21}S_{18}, 12742 \text{ g.mol}^{-1}$ Poudre Jaune

- Rdt = 90 %

 $-F = 145 \ ^{\circ}C$

- IR (pastille KBr), cm⁻¹: 3418 (F), 1757 (f), 1642 (m), 1501 (f), 1265 (m), 1224 (m).

- RMN ³¹P (CDCl₃; 101,5 MHz), δ (ppm) : 8,76 (s, N₃P₃), 62,99 (s, P₁), 64,55 (s, P₂).

- RMN ¹H (CDCl₃; 250 MHz), δ (ppm) : 2,05 (s, 216H, CH₃ (OAc)), 3,10-3,38 (54H, H₆ et H₁₂), 3,50 (dd, 24H, J_{5'a/4'} = 7,9 Hz, J_{5'a/5'e} = 11,9 Hz, H_{5'a}), 4,28 (dd, 24H, J_{5'e/4'} = 4,7 Hz, J_{5'a/5'e} = 11,9 Hz, H_{5'e}), 4,90-5,28 (96H, H_{1'β}, H_{2'}, H_{3'} et H_{4'}), 6,80-7,15 (132H, H₂, H₈, H_{7'} et H_{8'}), 7,51-7,69 (54H, H₃, H₅, H₉ et H₁₁).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 21,2 (72CH₃ (OAc)), 33,5 (6C₆ et 12C₁₂), 62,3 (24C₅·), 68,9 (24C₄·), 70,6 (24C₂· ou 24C₃·), 71,2 (24C₂· ou 24C₃·), 99,2 (24C₁·_β), 118,3 (48C₇·), 121,8 (12C₂), 122,2 (24C₈), 122,9 (48C₈·), 128,6 (12C₃ et 24C₉), 132,5 (6C₄), 132,8 (12C₁₀), 139,1-139,4 (6C₅ et 12C₁₁), 146,1 (12C₉·), 151,7 (6C₁ et 12C₇), 153,3 (24C₆·), 169,3-169,9 (C_q (OAc)).

- Microanalyse : calculée C : 51,99 % ; H : 4,74 % ; N : 4,28 % ; S : 4,53 % expérimentale C : 51,24 % ; H : 4,80 % ; N : 4,32 % ; S : 4,25 %

Synthèse du glycodendrimère phosphoré de génération G3 (III. 13)

Même mode opératoire que pour le glycodendrimère de génération 1 avec le *para*hydroxyphényl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- β -D-xylopyranoside (197 mg, 0,535 mmol, 96 équiv.), le carbonate de césium (343 mg, 1,054 mmol, 192 équiv.) et le dendrimère de génération GC3 (59 mg, 0,006 mmol). Le glycodendrimère phosphoré de génération G3 est obtenu sous la forme d'une poudre jaune (135 mg).



Poudre Jaune

- Rdt = 90 %

- F = 150 $^{\circ}$ C

- IR (pastille KBr), cm⁻¹: 3415 (F), 1757 (F), 1642 (f), 1501 (m), 1266 (F), 1225 (m).

- RMN ${}^{31}P$ (CDCl₃; 101,5 MHz), δ (ppm) : 8,26 (s, N₃P₃), 62,16 (s, P₁ et P₂), 64,55 (s, P₃).

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,85-2,04 (432H, CH₃ (OAc)), 3,07-3,40 (126H, H₆, H₁₂ et H₁₈), 3,04-3,58 (48H, H_{5'a}), 4,16 (dd, 48H, J_{5'e/4'} = 3,5 Hz, J_{5'a/5'e} = 11,4 Hz, H_{5'e}), 4,86-5,28 (192H, H_{1'β}, H_{2'}, H_{3'} et H_{4'}), 6,67-7,23 (276H, H₂, H₈, H₁₄, H_{7'} et H_{8'}), 7,46-7,80 (126H, H₃, H₅, H₉, H₁₁, H₁₅ et H₁₇).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 21,6-21,7 (144CH₃ (OAc)), 33,0 (6C₆, 12C₁₂ et 24C₁₈), 61,9 (48C₅·), 68,4 (48C₄·), 70,2 (48C₂· ou 48C₃·), 70,7 (48C₂· ou 48C₃·), 98,2 (48C₁·_β), 117,8 (96C₇·), 121,8 (12C₂, 24C₈ et 48C₁₄), 122,5 (96C₈·), 128,3 (12C₃, 24C₉ et 48C₁₅), 132,3 (6C₄, 12C₁₀ et 24C₁₆), 140,0 (6C₅, 12C₁₁ et 24C₁₇), 146,12 (48C₉·), 151,2 (6C₁, 12C₇ et 24C₁₃), 154,3 (24C₆·), 169,3-169,9 (C_q (OAc)).

- Microanalyse : calculée C : 51,94 %; H : 4,72 % ; N : 4,57 % ; S : 5,06 % expérimentale C : 51,32 % ; H : 4,61 % ; N : 4,77 % ; S : 4,45 %

Glycodendrimère phosphoré avec le dérivé du L-arabinose :

Synthèse du glycodendrimère phosphoré de génération G1 (III. 14)

Dans un tube de Schlenck, le NaH (17 mg, 0,688 mmol, 32 équiv.) est mis en suspension dans le THF (2 ml) sous atmosphère d'argon. Le mélange est refroidi à 0 °C et, après 30 minutes d'agitation, est additionnée une solution de *para*hydroxyphényl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -L-arabinopyranoside (253 mg, 0,688 mmol, 24 équiv.) dans le THF (2 ml). Après 1 h d'agitation, le dendrimère phosphoré GC1 (52 mg, 0,029 mmol) est ajouté et le mélange est laissé sous agitation à température ambiante. Après 72 h de réaction à température ambiante, les sels de sodium sont éliminés par centrifugation et la solution résultante est évaporée sous pression réduite pour libérer un solide marron. Ce solide est reprécipité dans un mélange Et₂O/pentane (1/1) puis récupéré par centrifugation. Le glycodendrimère phosphoré de génération G1 est obtenu sous la forme d'un solide beige (97 mg).



 $C_{252}H_{276}N_{15}O_{114}P_9S_6$, 5806 g.mol⁻¹ Solide beige

- Rdt = 58 %

- $F = 147 \ ^{\circ}C$

- IR (pastille KBr), cm⁻¹: 3438 (F), 1748 (F), 1604 (f), 1500 (m), 1224 (m), 1184 (f).

- RMN 31 P (CDCl₃; 101,5 MHz), δ (ppm) : 8,54 (s, N₃P₃), 63,45 (s, P₁).

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,92-2,20 (108H, CH₃ (OAc)), 3,21 (d, 18H, J = 9,4 Hz, H₆), 3,60-3,82 (12H, H_{5'e}), 4,04 (dd, 12H, J_{5'a/4'} = 4,3 Hz, J_{5'a/5'e} = 12,8 Hz, H_{5'a}), 4,98 (d, 12H, J = 6,3 Hz, H_{1'a}), 5,10-5,47 (36H, H_{2'}, H_{3'} et H_{4'}), 6,82-7,20 (60H, H₂, H_{7'} et H_{8'}), 7,42-7,65 (18H, H₃ et H₅).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 20,7-21,0 (36CH₃ (OAc)), 33,0 (d, J = 12,41 Hz, 6C₆), 62,9 (12C₅·), 67,2 (12C₄·), 68,9 (12C₂·), 69,8 (12C₃·), 99,1 (12C₁·_{\alpha}), 118,3 (24C₇·), 121,4 (12C₂), 122,4 (24C₈·), 128,3 (12C₃), 132,2 (6C₄), 138,7 (6C₅), 145,8 (12C₉·), 151,2 (6C₁), 154,0 (12C₆·), 169,3-169,9 (C_q (OAc)).

Déprotection du glycodendrimère de génération G1 (III. 15)

A une solution de glycodendrimère de génération G1 (III. 11) (238 mg, 0,041 mmol), dans un mélange MeOH/CH₂Cl₂ (1/1) (20 ml) est additionnée, goutte à goutte, une solution de MeONa (0,5 M) (1,5 mL, 0,738 mmol, 18 équiv.). Après 2 h d'agitation à température ambiante, le glycodendrimère phosphoré déprotégé de première génération qui précipite, est récupéré par centrifugation. Ce dernier est obtenu sous la forme d'une poudre beige (170 mg).



 $C_{180}H_{204}N_{15}O_{78}P_9S_6,4297 \text{ g.mol}^{-1}$ Poudre beige

- Rdt = 96 %
- $F = 172 \ ^{\circ}C$
- IR (pastille KBr), cm⁻¹: 3409 (F), 1600 (F), 1501 (m), 1185 (F), 1102 (m).

- RMN ³¹P (D₂O ; 101,5 MHz), δ (ppm) : 9,10 (s, N₃P₃), 64,33 (s, P1).

- RMN ¹H (D₂O ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,27-3,68 (54H, H₆, H_{2'}, H_{3'} et H_{5'a}), 3,72-4,23 (24H, H_{4'} et H_{5'e}), 4,90-5,15 (12H, H_{1'}), 7,10-7,35 (60H, H₂, H_{7'} et H_{8'}), 7,51-7,69 (18H, H₃ et H₅).

- RMN ¹³C (D₂O ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 33,8 (d, J = 11,9 Hz, 6C₆), 66,7 (12C₅·), 70,5 (12C₄·), 74,2 (12C₂·), 77,3 (12C₃·), 102,8 (12C_{1'β}), 118,7 (24C₇·), 122,1 (12C₂), 122,9 (24C₈·), 129,3 (12C₃), 133,7 (6C₄), 140,3 (d, J = 15,4 Hz, 6C₅), 146,3 (d, J = 6,6 Hz, 12C₉·), 152,2 (6C₁), 156,0 (12C₆·).

Déprotection du glycodendrimère de génération G2 (III. 16)

Même mode opératoire que pour le composé **III. 15** avec le glycodendrimère de génération G2 (**III.12**) (180mg, 0,014 mmol), et une solution de MeONa (0,5 M) (1,05 mL, 0,508 mmol, 36 équiv.). Le glycodendrimère déprotégé de deuxième génération est obtenu sous la forme d'une poudre beige (136 mg).



 $C_{408}H_{456}N_{39}O_{162}P_{21}S_{18}, 9726 \text{ g.mol}^{-1}$ Poudre beige

- Rdt = 100 %

 $- F = 196 \ ^{\circ}C$

- IR (pastille KBr), cm⁻¹: 3408 (F), 1601 (F), 1501 (m), 1186 (m), 1101 (f).

- RMN ³¹P (D₂O ; 101,5 MHz), δ (ppm) : 9,35 (s, N₃P₃), 62,65 (s, P1), 64,64 (s, P2).

- RMN ¹H (D₂O ; 500 MHz), δ (ppm) : 3,25-3,50 (78H, H₆, H₁₂ et H_{5'a}), 3,55-3,65 (48H, H_{2'} et H_{3'}), 3,70-3,90 (24H, H_{4'}), 3,95-4,05 (24H, H_{5'e}), 4,90-5,00 (24H, H_{1'} $_{\beta}$), 7,10-7,45 (132H, H₂, H₈, H_{7'} et H_{8'}), 7,80-8,02 (54H, H₃, H₅, H₉ et H₁₁).

- RMN ¹³C (D₂O; 62,9 MHz), δ (ppm) : 33,7-33,9 (6C₆ et 12C₁₂), 66,7 (24C₅·), 70,6 (24C₄·), 74,3 (24C₂·), 77,3 (24C₃·), 103,0 (24C₁·_β), 118,8 (48C₇·), 122,7 (12C₂), 123,1 (24C₈), 123,2 (48C₈·), 129,4 (12C₃ et 24C₉), 133,7 (6C₄), 134,0 (12C₁₀), 140,1-140,4 (6C₅ et 12C₁₁), 146,5 (d, J = 6,9 Hz, 12C₉·), 152,5 (6C₁ et 12C₇), 156,1 (24C₆·).

Déprotection du glycodendrimère de génération G3 (III. 17)

Même mode opératoire que pour le composé **III. 15** avec le glycodendrimère de génération G3 (**III. 13**) (166 mg, 0,006 mmol), et une solution de MeONa (0,5 M) (0,9 mL,

0,450 mmol, 72 équiv.). Le glycodendrimère déprotégé de troisième génération est obtenu sous la forme d'une poudre beige (125mg).



Poudre beige

- Rdt = 100 %

- F = 199 °C

- IR (pastille KBr), cm⁻¹: 3408 (F), 1604 (F), 1501 (m), 1187 (f), 1100 (f).

- RMN ${}^{31}P(D_2O; 101, 5 \text{ MHz}), \delta(\text{ppm}) : 8,82 (s, N_3P_3), 62,92 (s, P1 et P2), 64,43 (s, P3).$

- RMN ¹H (D₂O ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,25-3,40 (174H, H₆, H₁₂, H₁₈ et H_{5'a}), 3,45-4,40 (192H, H₂', H_{3'}, H_{4'} et H_{5'e}), 4,95-5,05 (48H, H_{1'β}), 7,10-7,45 (276H, H₂, H₈, H₁₄, H_{7'} et H_{8'}), 7,81-8,12 (126H, H₃, H₅, H₉, H₁₁, H₁₅ et H₁₇).

- RMN ¹³C (D₂O ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 33,5-33,7 (6C₆, 12C₁₂ et 24C₁₈), 66,4 (48C_{5'}), 70,3 (48C_{4'}), 74,0 (48C_{2'}), 77,0 (48C_{3'}), 102,7 (48C_{1'} $_{\beta}$), 118,5 (96C_{7'}), 122,2 (12C₂), 122,8-123,0 (24C₈, 48C₁₄ et 96C_{8'}), 129,1-129,2 (12C₃, 24C₉ et 48C₁₅), 133,6-133,7 (6C₄, 12C₁₀ et 24C₁₆), 140,1-140,6 (6C₅, 12C₁₁ et 24C₁₇), 146,3 (48C_{9'}), 152,4-152,6 (6C₁, 12C₇ et 24C₁₃), 155,8 (24C_{6'}).

Tests en catalyse de réduction de l'acétophénone :

- catalyse en milieu hétérogène organique

Dans un tube de Schlenck, sont mis en suspension le glycodendrimère déprotégé de génération 1 (68,5 mg, 0,013 mmol) et le NaBH₄ (15,6 mg, 0,414 mmol, 32 équiv.) dans le

THF (5 mL). Le mélange est laissé sous agitation, à reflux du THF, pendant 18 h et après refroidissement, l'acétophénone (0,05 μ L, 0,0414 mmol, 32 équiv.) est ajoutée. Après 48 h d'agitation à température ambiante, le glycodendrimère est éliminé par filtration et la solution est évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice sous pression atmosphérique (EP/AcOEt 8 : 2). Le 1-phényléthanol est obtenu sous la forme d'une huile incolore (32 mg, 63 %).

- catalyse en milieu homogène

Dans un tube de Schlenck, sont mis en suspension le glycodendrimère déprotégé de génération 1 (47 mg, 0,009 mmol) et l'acétophénone (0,021 μ L, 0,177 mmol, 20 équiv.) dans un mélange THF/H₂O (1/1 10 mL). Le mélange est laissé sous agitation à 40 °C pendant 24 h et NaBH₄ (7 mg, 0,177 mmol, 20 2quiv.) est ensuite ajouté. Après 2 h de réaction, la solution est refroidie et le glycodendrimère est éliminé par filtration. Le filtrat est extrait avec CH₂Cl₂ (2×10 mL) puis les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ puis évaporées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice sous pression atmosphérique (EP/AcOEt 8 : 2). Le 1-phényléthanol est obtenu sous la forme d'une huile incolore (9 mg, 40 %).



 C_8H_9O , 122 g.mol⁻¹ Huile incolore

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,50 (d, 3H, J = 6,5 Hz, H₁), 4,49 (q, 1H, J = 6,5 Hz, H₂), 7,20-7,45 (5H, 4CH(Ph)).

- RMN ¹³C (CDCl₃; 62,9 MHz), δ (ppm) : 25,3 (C₂), 70,5 (C₁), 125,5 (2C_o), 127,6 (C_p), 128,6 (2C_m), 146,5 (C_q(Ph)).

VII. Références

- a) J.-P. Majoral, A.-M. Caminade *Chem. Rev.* 1999, 99, 845.
 b) A.-M. Caminade, R. Laurent, J.-P. Majoral *Les dendrimères, de nouveaux polymères aux applications prometteuses*, Les cahiers des clubs crin, Chap. I, pp. 25-74.
- ^{III.2} a) K. Rengan, R. Engel J. Chem. Soc., Chem. Com. **1990**, 1084.
 b) K. Rengan, R. Engel J. Chem. Soc. Perkin Trans. I **1991**, 987.
- ^{III.3} R. Engel, K. Rengan, C.-S. Chan *Heteroat. Chem.* **1993**, *4*, 181.
- ^{III.4} R. H. E. Hudson, M. J. Damha J. Am. Chem. Soc. **1993**, 115, 2119.
- ^{III.5} a) A. Miedaner, C. J. Curtis, R. M. Barkley, D. L. Dubois *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 5482.

b) A. M. Herring, B. D. Steffey, A. Miedaner, S. A. Wander, D. L. Dubois *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 1100.

- ^{III.6} P. Lange, A. Schier, H. Schmidbaur *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 637.
- a) F. Sournies, L. Labrousse, M. Graffeuil, F. Crasnier, J.-P. Faucher, M.-C. Labarre, J.-F. Labarre *Phosphorus, Sulfur and Silicon* 1994, 89, 47.
 b) F. Sournies, F. Crasnier, M. Graffeuil, J.-P. Faucher, R. Lahana, M.-C. Labarre, J.-F. Labarre *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, *34*, 578.
 c) J.-F. Labarre, F. Sournies, F. Crasnier, M.-C. Labarre, C. Vidal, J.-P. Faucher, M. Graffeuil *Phosphorus, Sulfur and Silicon* 1996, *109-110*, 525.
- ^{III.8} a) C. Galliot, D. Prévoté, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 5470.

b) C. Larré, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1997, 36, 596.

- ^{III.9} N. Launay, A.-M. Caminade, R. Lahana, J.-P. Majoral Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1994, 33, 1589.
- ^{III.10} a) A.-M. Caminade, M. Slany, N. Launay, M.-L. Lartigue, J.-P. Majoral *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1996**, *109-110*, 517.

b) M.-L. Lartigue, B. Donnadieu, C. Gaillot, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral *Macromolecules* **1997**, *30*, 7335.

c) M.-L. Lartigue, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral Phosphorus, Sulfur and Silicon 1997, 123, 21.

d) M.-L. Lartigue, N. Launay, B. Donnadieu, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral Bull. Soc. Chim. Fr. 1997, 134, 981.

e) N. Launay, A.-M. Caminade, J. P. Majoral J. Organomet. Chem. 1997, 529, 51.

f) M.-L. Lartigue, M. Slany, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral Chem. Eur. J. 1996, 2, 1417.

- ^{III.11} a) N. Launay, M. Slany, A.-M. Caminade, J. P. Majoral J. Org. Chem. 1996, 61, 3799.
 b) N. Launay, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 3282.
 c) M. Bardají, M. Slany, M.-L. Lartigue, A.-M. Caminade, B. Chaudret, J.-P. Majoral *Main Group Chemistry* 1997, 2, 133.
 d) D. Prévôté, A.-M. Caminade, J. P. Majoral J. Org. Chem. 1997, 62, 4834.
- III.12 D. Prévôté, S. Le Roy-Gourvennec, A.-M. Caminade, S. Masson, J.-P. Majoral Synthesis 1997, 1199.
- ^{III.13} R. Göller, J.-P. Vors, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3587.
- III.14 L. Routaboul, S. Vincendeau, C.-O. Turrin, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, J.-C. Daran, E. Manoury J. Organomet. Chem. 2007, 692, 1064.
- III.15 G. Franc, S. Mazères, C.-O. Turrin, L. Vendier, C. Duhayon, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral J. Org. Chem. 2007, 72, 8707.
- ^{III.16} Y. Kobayashi, J. Maeda, F. Morisawa, K. Saigo *Tetrahedron: Asymmetry* 2006, 17, 967.
- ^{III.17} a) J.-P. Utille, P. J. A. Vottero *Carbohydr. Res.* **1980**, *85*, 289.
 b) J.-P. Utille, D. Gagnaire *Carbohydr. Res.* **1982**, *106*, 43.
Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

L'objectif de cette thèse était de préparer des glycodendrimères avec des dérivés du Dxylose et du L-arabinose et d'étudier leurs applications en synthèse et dans le domaine biomédical. Les difficultés rencontrées n'ont permis d'atteindre que partiellement ces objectifs. Le schéma c-1, ci-dessous, résume l'ensemble des travaux effectués.



Schéma c-1 : Synthèse de glycodendrimères à partir de dérivés de pentoses

Les réactions d'hydrosilylation à partir des pentosides insaturés n'ont donné aucun résultat positif quelles que soient les conditions employées. Pour pallier ce problème un enchaînement « hydrosilylation/amidation » a été utilisé et nous avons obtenu des molécules possédant une ou deux entités pentosidiques et dont certaines ont d'ailleurs montré de bonnes propriétés inhibitrices envers les bactéries à gram +.

En ce qui concerne les réactions de silylation directe, des dendrimères de première génération ont été obtenus, et même si la déprotection de ces dérivés n'a pas été mise au point, leur solubilité dans l'éthanol et le DMSO permettra d'effectuer des tests biologiques. La collaboration avec le Pr. Didier Astruc a également permis d'obtenir des glycodendrimères siliciés de plus hautes générations, possédant en surface 27 et 83 entités pentosidiques, la purification des ces dendrimères étant actuellement en cours à Bordeaux

Quant aux glycodendrimères azotés, de nombreuses difficultés ont été rencontrées notamment au niveau de la « propreté » des couplages, de la purification des mélanges obtenus mais également de la non reproductibilité des réactions. Il reste cependant à finaliser l'étude prometteuse faite sur les PPIs de façon à obtenir une gamme de ligands polyazotés amphiphiles.

Les meilleurs résultats ont été atteints avec les dendrimères phosphorés. En effet, nous avons synthétisé les premiers glycodendrimères phosphorés à motifs hydrazones et à caractère amphiphile de générations 1 à 3 avec du xylose. Nous avons mis au point des méthodes de greffage, de purification et de déprotection reproductibles mais qui ne s'appliquent pas, malheureusement, à l'arabinose. Pour cette partie, il reste donc à finaliser l'étude avec l'arabinose et à trouver de bons modèles catalytiques susceptibles de démontrer les qualités chirales, amphiphiles et complexantes de nos glycodendrimères phosphorés. Récapitulatif des molécules synthétisées







Chapitre II-Glycodendrimères siliciés







Chapitre III-Glycodendrimères phosphorés







Ge remercie tout particulièrement Sandrine de m'avoir permis de réaliser ce travail avec toute la confiance et la liberté scientifique qu'elle a su m'accorder tout au long de cette thèse.

Merci à toutes les collaborations qui ont contribué à l'élaboration de ce projet :

- Le Professeur Abdel Bellarbi et tout particulièrement les Docteurs Sabine Gognies et Angélique Gainvors pour l'ensemble des tests biologiques.

- Les Docteurs Anne-Marie Caminade et Jean-Pierre Majoral ainsi qu'à toute leur équipe pour m'avoir accueillie au sein de leur laboratoire ; Régis et Cyrille pour leur aide à la synthèse des dendrimères.

- Le Professeur Didier Astruc et Jérémy Camponovo avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.

Un très grand merci à Jean-Luc pour sa disponibilité et son soutien qui m'ont permis d'avancer tout au long de ces trois années, pour toutes nos discussions à vouloir refaire le monde et surtout pour m'avoir fait prendre un peu plus confiance en moi.

Pour tous leurs précieux conseils et leur disponibilité je tiens à remercier les Docteurs Jean Le Bras et Jean-Bernard Behr.

Merci à Dominique Karakat pour toutes les heures passées à chercher les « di et trichargés » et pour l'ensemble des analyses en spectroscopie de masse.

Un travail ne s'effectuant jamais seul, merci à Jacqueline Keller qui fait en sorte que l'on ne manque jamais de rien (surtout de silice...) et que l'on travaille dans les meilleures conditions ; Kenri Bailla, Agathe (the power) Martinez, Aurelien Lebrun et Kervé Kaplan pour toutes les analyses RMM; Martine Berly pour l'administration et Sylvie Lanthony pour son acharnement aux micros.

Merci à Céline, Ariane, Jérémy, Morwenna, Christine et Marjorie pour votre amitié et vos nombreux conseils. Merci à tous mes collégues de paillasse et surtout amis pour leur bonne humeur au quotidien et leur aptitude à supporter la musique à un niveau sonore assez élevé, Céline, Fabien (Year !!!), Anna, Stéphanie et Catherine.

Pour les nombreux fous rire que je ne suis pas prête d'oublier merci à Marion (allez, un petit dernier « pouce main pouce » pour la route !!!).

Merci à tous les membres de mon équipe « d'adoption » M'Hamed (ne change jamais surtout), Antoine, Pierrot et Clément, pour leur amitié.

Merci à Emilie et Marie pour leur soutien et qui, part ce fait, ont fortement contribué à l'enrichissement de mon dentiste !!!

Merci à Jeannot, Loïc et Ali pour les bons moments passés ensemble autour d'un verre ou de délicieuses pâtisseries libanaises...

A toutes les personnes que j'ai eu le plaisir de rencontrer lors de cette thèse, Benjamin, Sophie, Sonia, Nicolas, Leslie, Michael, Vincent (Kiki) et Saskia, merci à vous tous.

Je tiens également à remercier toute ma famille (Edwige et Patou, Rara et Greg, ma petite Morgotte, Josette et René, Marie-Pascale et François, Geneviève, Muriel et Jean-Marc...) pour leur soutien et leur accompagnement au cours de ces trois années et tout particulièrement Stéphane qui a su comprendre et respecter l'importance de ce projet.

El puis à lous ceux que j'ai pu oublier, merci el loules mes excuses....
