

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
ÉCOLE DOCTORALE Science-Technologie-Santé
Faculté des Sciences et Techniques
Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles

Thèse N° 43 - 2007

THÈSE

pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Limoges

mention : Chimie Appliquée – Chimie des Substances Naturelles

présentée et soutenue par

Virginie NETO

le 12 octobre 2007

NOUVELLES MÉTHODES D'ÉLABORATION DE TENSIOACTIFS GLYCOSYLÉS PAR MÉTATHÈSE CROISÉE ET CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE

Directeurs de thèse:

M. Robert GRANET, *Ingénieur de Recherches*

M. Pierre KRAUSZ, *Professeur*

Rapporteurs

M. Grahame MACKENZIE *Professeur*
Université de Hull (UK)

M. Yves QUENEAU *Directeur de Recherches CNRS*
Université de Lyon

Examineurs

M. Yannick POUILLOUX *Professeur*
Université de Poitiers

M. Robert GRANET *Ingénieur de Recherches*
Université de Limoges

M. Pierre KRAUSZ *Professeur*
Université de Limoges

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
ÉCOLE DOCTORALE Science-Technologie-Santé
Faculté des Sciences et Techniques
Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles

Thèse N° 43 - 2007

THÈSE

pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Limoges

mention : Chimie Appliquée – Chimie des Substances Naturelles

présentée et soutenue par

Virginie NETO

le 12 octobre 2007

NOUVELLES MÉTHODES D'ÉLABORATION DE TENSIOACTIFS GLYCOSYLÉS PAR MÉTATHÈSE CROISÉE ET CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE

Directeurs de thèse:

M. Robert GRANET, *Ingénieur de Recherches*

M. Pierre KRAUSZ, *Professeur*

Rapporteurs

M. Grahame MACKENZIE *Professeur*
Université de Hull (UK)

M. Yves QUENEAU *Directeur de Recherches CNRS*
Université de Lyon

Examineurs

M. Yannick POUILLOUX *Professeur*
Université de Poitiers

M. Robert GRANET *Ingénieur de Recherches*
Université de Limoges

M. Pierre KRAUSZ *Professeur*
Université de Limoges

à mon père...

REMERCIEMENTS

Ces remerciements s'adressent tout d'abord au Pr Pierre Krausz. Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein du Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles et de m'avoir permis d'acquérir des compétences scientifiques qui seront autant de bases solides pour de nouvelles aventures en synthèse organique.

Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude et mon admiration au Dr Robert Granet qui m'a encadré quotidiennement tout au long de ces quatre années. Vous avez fait preuve de disponibilité et de patience, et m'avez fait partager votre grande culture, pas uniquement scientifique d'ailleurs. Vos conseils et bien sûr vos compétences m'ont guidée et m'ont permis de m'interroger sur ce à quoi doit ressembler un bon chercheur. Pour tout cela, je vous dis un grand merci Robert.

J'adresse également mes profonds remerciements au Pr Rachida Zerrouki pour son soutien, ses encouragements et sa précieuse aide sur certains spectres RMN récalcitrants, mais pas uniquement... Je tiens à vous remercier sincèrement Rachida pour votre enthousiasme permanent, votre disponibilité et vos conseils qui m'ont permis d'avancer et de reprendre confiance en moi lors des moments de doute.

Je suis très honorée de la présence au titre de rapporteurs de messieurs Yves Queneau, Directeur de Recherche CNRS à l'INSA de Lyon et Grahame Mackenzie, Professeur à l'Université de Hull (UK) ainsi que monsieur Yannick Pouilloux, Professeur à l'Université de Poitiers d'avoir accepté d'être examinateur de ce travail. Un remerciement tout particulier au Pr Grahame Mackenzie qui lors de ses visites au L.C.S.N. a fait preuve de disponibilité et a montré un intérêt pour mon sujet. Votre gentillesse et vos remarques constructives ont donné une portée supplémentaire à ce travail.

Je remercie également le Conseil Régional de la Haute-Vienne qui m'a accordé un financement sous forme d'une bourse sur Fond Social Européen durant les trois premières années de cette thèse.

Ma gratitude va aussi à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à

l'enrichissement de ce travail: le Dr Denis Lesage de l'Université Pierre et Marie Curie - Paris V qui a réalisé les spectres de masse, et le Dr Yves Champavier du Service Commun de l'Université de Limoges qui a effectué les spectres RMN et même parfois leur interprétation, me faisant gagner un temps précieux.

Je remercie l'ensemble des permanents du laboratoire, Vincent Sol notre sportif, Michel Guilloton notre retraité préféré, Vincent G., Michelle, Valérie et toutes les personnes que j'ai cotoyé quotidiennement et qui ont rendu ces années agréables par leur bonne humeur et leur amitié.

Je pense tout particulièrement à tous les autres thésards et amis: les p'tits gars des porphyrines Marc et Florian, Carmen et ses phtalocyanines qui est désormais la seule blonde du labo, les p'tits du labo des nucléosides Karine T., Romain et Vincent. Bien entendu je n'oublie pas mes "collègues" déjà docteurs Guillaume et Ludo... et les meilleurs pour la fin, Yannick, François et Cyril, qui m'ont supportée, moi et ma playlist Nostalgie, et qui n'attendent qu'une chose, c'est de me piquer mon bureau... les poulets, vous allez me manquer !

Bien entendu, je n'oublie pas tous mes p'tits loups, docteur Matthieu, Richard, J.R., Allan & Sandra, Lourdès, Sylvain, Ludouille, Nabil, Judith, Emilie Fabien & Louisa, Caro, Flora - et ceux que j'oublie...- qui se sont déplacés en nombre pour assister au "grand jour" et que je remercie tout simplement d'être et d'avoir été là. Tous ces barbecues, week-ends piscine et autres moments resteront gravés...

Une dédicace toute particulière à Karine qui m'a supportée - dans tous les sens du terme - et sur qui j'ai toujours pu compter pendant la thèse. Sa bonne humeur, son sens de l'amitié et son énergie m'ont beaucoup aidée. Pendant cette thèse, j'ai gagné une vraie amie. On s'est sacrément marrées et je peux te dire que c'est pas fini...!

Enfin, un grand merci à ma famille, ma maman, Jojo & Patxi, mes grands-parents, merci d'être présents à mes côtés et de croire en moi... La fierté que j'ai vue dans vos yeux, ça n'a pas de prix.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	11
-----------------	-----------

ABRÉVIATIONS	17
---------------------	-----------

INTRODUCTION GÉNÉRALE	21
------------------------------	-----------

1^{ÈRE} PARTIE.

LES TENSOACTIFS : ÉTAT DE LA QUESTION	23
--	-----------

I. Généralités	25
----------------	----

I.1. Structure	25
----------------	----

I.2. Les différentes classes de tensioactifs	27
--	----

I.2.1. Les tensioactifs anioniques	27
------------------------------------	----

I.2.2. Les tensioactifs cationiques	28
-------------------------------------	----

I.2.3. Les tensioactifs zwitterioniques	29
---	----

I.2.4. Les tensioactifs non ioniques	29
--------------------------------------	----

I.3. Domaines d'application des tensioactifs	30
--	----

I.4. Les différentes applications selon le type de tensioactif	31
--	----

II. les tensioactifs glucidiques	33
----------------------------------	----

II.1. les tensioactifs glucidiques mono et bicaténaires	33
---	----

II.1.1. Structure	33
-------------------	----

II.1.2. Comportement en solution	35
----------------------------------	----

II.2. les tensioactifs bolaformes glucidiques	36
---	----

II.2.1. Structure	36
-------------------	----

II.2.2. Comportement en solution	38
----------------------------------	----

II.3. les tensioactifs géminés glucidiques	39
--	----

II.3.1 Structure	39
------------------	----

II.3.2. Comportement en surface et en solution	41
--	----

III. Propriétés physico-chimiques	42
-----------------------------------	----

III.1. Définition et approche phénoménologique de la tension superficielle d'un liquide	42
---	----

III.2. Comportement des tensioactifs dans l'eau	43
---	----

III.3. Concentration Micellaire Critique (CMC)	45
--	----

III.4. Équilibre de dissolution-micellisation	47
---	----

III.5. Aspect thermodynamique	49
-------------------------------	----

III.5.1. Définition de l'équation de Gibbs	49
--	----

III.5.2. Aspect thermodynamique de l'équilibre de micellisation	53
---	----

IV. Objectif du travail	54
-------------------------	----

CHAPITRE I - SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DE TENSIOACTIFS GLUCIDIQUES MONOCATÉNAIRES ET BOLAFORMES _____ 61

I. <i>O</i> -glycosylation et métathèse croisée: État de la question _____	62
I.1. La <i>O</i> -glycosylation _____	62
I.1.1. <i>O</i> -glycosylation à partir de sucres libres _____	62
I.1.2. <i>O</i> -glycosylation à partir de sucre protégé et activé _____	62
I.1.3. <i>O</i> -glycosylation par activation micro-ondes _____	64
I.2. La métathèse des alcènes _____	65
I.2.1. Généralités _____	65
I.2.2. Le nouvel essor de la réaction de métathèse _____	67
I.2.3. Les catalyseurs de métathèse les plus récents _____	68
I.2.3.1. Les catalyseurs de Grubbs de première génération _____	68
I.2.3.2. Les catalyseurs de deuxième génération _____	70
I.2.4. Mécanisme de la métathèse _____	71
I.2.5. Exemples d'applications de la métathèse en Chimie fine _____	74
II. Résultats et discussions _____	79
II.1. Synthèse de tensioactifs glucidiques monocaténaires _____	79
II.1.1. Couplage par <i>O</i> -glycosylation _____	80
II.1.2. Désacétylation des alkylglycosides _____	83
II.2. Synthèse des tensioactifs bolaformes par métathèse croisée des oléfines _____	85
II.2.1 Homodimérisation des monomères glucidiques _____	86
II.2.1.1. Influence de la température _____	87
II.2.1.2. Influence d'un courant d'argon _____	88
II.2.1.3. Rappel des conditions optimales de synthèse _____	88
II.2.1.4. Données spectroscopiques _____	89
II.2.2. Hydrogénation catalytique de la liaison éthylénique interne des bolaformes _____	91
II.2.3. Désacétylation des groupements protecteurs des sucres _____	92
III. Obtention de nouveaux composés tensioactifs par "Click-Chemistry" _____	93
III.1. La "Click-Chemistry": État de la question _____	94
III.1.1. Généralités _____	94
III.1.2. Sources de Cuivre (I) _____	96
III.1.2.1. Réduction <i>in situ</i> de sels de Cu ^{II} _____	96
III.1.2.2. Oxydation du cuivre métal Cu ⁰ _____	96
III.1.2.3. Utilisation directe de sels de Cu ^I _____	97
III.1.3. Influence du solvant _____	97
III.1.4. Approche mécanistique _____	98
III.1.5. "Click-Chemistry" par activation microondes _____	100
III.1.6. Synthèse "one-pot" _____	101
III.2. Élaboration de tensioactifs glucidiques par la réaction de "Click-Chemistry" _____	101
III.2.1. Synthèse des tensioactifs "carboxyliques" <i>N</i> -glycosylés (série A) _____	102
III.2.1.1. Synthèse du précurseur glucidique _____	102
III.2.1.2. Couplage par "Click-Chemistry" _____	103
III.2.1.3. Désacétylation _____	106
III.2.2. Synthèse des tensioactifs "carboxyliques" <i>O</i> -liés (série B) _____	107
III.2.2.1. Synthèse du précurseur carboxylique _____	107
III.2.2.2. Couplage par "Click-Chemistry" _____	108
III.2.2.3. Déprotection du glucoside "carboxylique" _____	110
III.2.3. Élaboration de tensioactifs bolaformes "di-triazolés" _____	110
III.2.3.1. Synthèse du précurseur di-azidé 26 _____	110
III.2.3.2. Synthèse du bolaforme di-triazolé par "Click-Chemistry" _____	111
III.2.3.3. Déprotection du composé di-triazolé peracétylé _____	112
IV. Étude des propriétés de surface des tensioactifs glucidiques synthétisés _____	113

IV.1. Propriétés de surface des glycopyranosides 7a,b, 8a,b et 9a,b	114
IV.1.1. Effet de l'insaturation terminale	117
IV.1.2. Influence de la nature du glucide et de la liaison anomérique	118
IV.1.3. Influence de la nature du sucre sur l'aire occupée par une molécule de tensioactif	120
IV.2. Étude des propriétés de surface des composés "carboxyliques" 22 et 25 obtenus par "Click-Chemistry"	121
IV.2.1. Propriétés de surface à pH acide	121
IV.2.2. Propriétés de surface à pH basique	124
IV.3. Propriétés de surface du bolaforme di-triazolé 28	125

CONCLUSION **127**

CHAPITRE II - SYNTHÈSE ET ÉTUDE DE TENSIOACTIFS GLUCIDIQUES "STAR-LIKE" PAR LA RÉACTION DE "CLICK-CHEMISTRY" **129**

I. Synthèse de tensioactifs de type "star-like" par métathèse croisée	131
I.1. Synthèse de composés "star-like" à partir des bolaformes glucidiques	132
I.1.1. Dihydroxylation asymétrique de Sharpless	132
I.1.2. Alkylation du diol (R,R)	133
I.2. Synthèse "en étoile" à partir d'un sucre central	134
I.2.1. Peralkylation du méthylglucose	134
I.2.2. Couplage par métathèse	135
I.3. Synthèse de "star-like" surfactants par estérification	136
I.3.1. Fixation des bras par estérification	136
I.3.2. Fixation des glucoses en périphérie par métathèse	138
II. Formation de tensioactifs de type "star-like" par "Click-Chemistry"	139
II.1. Fixation des chaînes alkyles par "estérification"	141
II.1.1. Synthèse du précurseur tétraazidé 36 (voie A)	141
II.1.2. Synthèse du précurseur tétraacétylénique 38 (voie B)	142
II.2. Couplage par "Click-Chemistry"	144
II.2.1. voie A: Synthèse du composé 37 tetra-O-lié	144
II.2.1.1. Désacétylation du synthon glucidique propargylé	144
II.2.1.2. Cycloaddition via la réaction dite de "Click-Chemistry"	145
II.2.2. voie B: Synthèse du composé 39 tetra-N-lié	146
II.2.2.1. Désacétylation du synthon glucidique azidé 20	146
II.2.2.2. Cycloaddition via la réaction de "Click-Chemistry"	146
III. Synthèse de tensioactifs "star-like" hexavalents	149
III.1. Synthèse du précurseur hexasubstitué par estérification	149
III.2. Synthèse du composé "star-like" hexasubstitué par "Click-Chemistry"	151
III.3. Étude du comportement à l'interface eau-air du composé "star-like" 41	153

CONCLUSION **156**

CONCLUSION GÉNÉRALE **159**

3^{ÈME} PARTIE.

PARTIE EXPÉRIMENTALE **163**

I. Réactifs et solvants	165
II. Activation micro-ondes	167
III. Chromatographie	167

III.1. Chromatographie sur couche mince (CCM) analytique	167
III.2. Chromatographie sur couche mince préparative	167
III.3. Chromatographie sur colonne	167
IV. Analyses	168
IV. 1 Température de fusion	168
IV.2. Pouvoir rotatoire	168
IV.3. Spectrométrie RMN	168
IV.4. Spectrométrie infrarouge	168
IV.5. Spectrométrie de masse	168
V. Caractérisation des tensioactifs	169
V.1 Mesure de tension de surface	169
V.2 Modélisation moléculaire	169
VI. Synthèses	170

ANNEXE - LISTE DES MOLÉCULES SYNTHÉTISÉES__ 235

ABRÉVIATIONS

AllBr: bromure d'allyle

ABS: alkylbenzène sulfonate

Ac: acétyle

ADN: acide désoxyribonucléique

APG: alkylpolyglycosides

asc. Na : ascorbate de sodium

cat.: catalyseur

CDI: carbonyldiimidazole

CM: métathèse croisée

CMC: concentration micellaire critique

Cy: cyclohexane

d: doublet ; de: doublet élargi ; dd: double doublet ; dde: double doublet élargi

dt: double triplet ; ddt: double double triplet

dq: double quadruplet

DFT: "Density Functional Theory" ou théorie de la fonctionnelle de la densité

DIPEA: *N,N*-diisopropyléthylamine

DMAc: *N,N*-diméthylacétamide

DMAP: 4,4-diméthylaminopyridine

DMF: *N,N*-diméthylformamide

DMSO: diméthylsulfoxyde

EP: éther de pétrole

γ : tension superficielle

glc: D-glucose

gal: D-galactose

IC: ionisation chimique

IR: infrarouge

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry

lac: lactose

LAS: alkylbenzène sulfonates linéaires

m: multiplet
M.O.: microondes
OE: unité oxyde d'éthylène
PAMAM: poly(amido)amine
Ph: phényl
POE: polyéthoxyéthylène
q: quadruplet
quint.: quintuplet
RCM: métathèse par fermeture de cycle
RMN: résonance magnétique nucléaire
ROM: métathèse par ouverture de cycle
s: singulet ; se: singulet élargi
SDS: dodécylsulfate de sodium
S.I.: Système International
SM: spectrométrie de masse
t: triplet ; te: triplet élargi
T.A.: température ambiante
T_K: température de Krafft
TMS: tétraméthylsilane
TsCl: chlorure de tosyle

Dans tout ce travail, l'indice **a** derrière un numéro de composé fait référence à l'anomère α , l'indice **b** à un anomère β .

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les tensioactifs sont des molécules d'intérêt dont le squelette amphiphile laisse apparaître des propriétés de surface spécifiques. Cette particularité structurale autorise leur usage pour la formulation de produits de consommation courante tels que les détergents et les cosmétiques, mais également dans de nombreuses industries comme le textile, le cuir, la métallurgie, ou encore les peintures. Compte-tenu des importants volumes produits chaque année et du développement des comportements respectueux de l'environnement, les tensioactifs doivent répondre de plus en plus à des impératifs de biodégradabilité. À ce titre, l'emploi de ressources naturelles comme matière première de base propose une alternative de choix pour la synthèse de nouveaux composés respectueux de l'environnement. L'objectif de ce travail consiste à synthétiser de nouveaux tensioactifs en employant des sucres, en substitution des ressources fossiles.

D'un point de vue académique, les molécules tensioactives de type monocaténares ont largement été décrites, et en particulier les tensioactifs ioniques. En revanche, les composés de type bolaformes glucidiques ont été moins étudiés dans la dernière période. À cet effet, nous nous proposons de réaliser une nouvelle classe de tensioactifs glucidiques, de type monocaténares et bolaformes.

Ce travail élabore trois familles de tensioactifs monocaténares ainsi que leurs analogues bolaformes, obtenus à partir de trois glucides, le glucose, le galactose et le lactose. Pour cela, nous disposons de deux réactions d'intérêt en chimie organique: la métathèse croisée et la "Click-Chemistry". Nous présentons également une synthèse originale de composés glucidiques polysubstitués ("star-like" surfactants). L'aspect physico-chimique de ces molécules originales est discuté et en particulier l'étude des propriétés de surface.

1ÈRE PARTIE

LES TENSIOACTIFS : ÉTAT DE LA QUESTION

Les tensioactifs sont des molécules très représentées dans le domaine des industries cosmétique, pharmaceutique ou agroalimentaire du fait de leur structure particulière. Les importants volumes de production de ces industries ont mis en évidence la nécessité d'utiliser des tensioactifs non polluants. Ce problème d'actualité a abouti à l'utilisation d'agroressources tels que les glucides comme matière première de base pour la synthèse de composés à haute valeur ajoutée.

Dans un premier temps, nous proposons une mise au point générale sur les tensioactifs, avec une référence particulière aux tensioactifs glucidiques.

I. Généralités¹

I.1. Structure

Une molécule tensioactive se définit par la présence conjointe d'une partie hydrophile et d'une partie hydrophobe, qui lui donne son caractère amphiphile (Figure 1). C'est l'antagonisme de cette structure qui lui confère ses propriétés particulières.

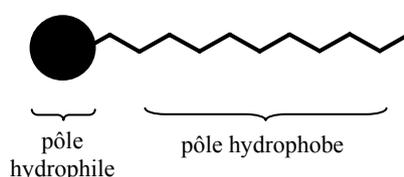


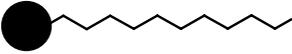
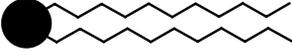
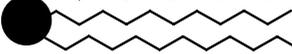
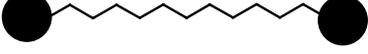
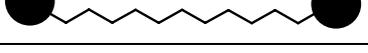
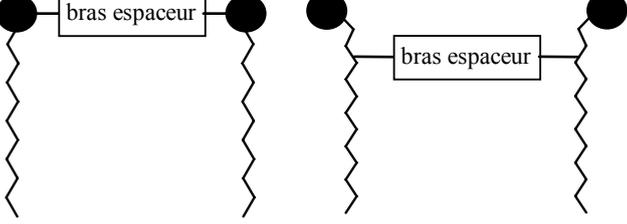
Figure 1. Représentation schématique d'un tensioactif.

Dans la littérature, on rencontre diverses structures de tensioactifs, variant notamment selon la nature de la partie hydrophile qui peut être cationique, anionique, zwitterionique ou non ionique. La partie hydrophobe, quant à elle, est le plus souvent sous forme d'une chaîne aliphatique de longueur variable, ramifiée ou non.

¹ pour revue, voir par exemple : (a) Plan d'Appui scientifique à une Politique de Développement Durable PADD, projet CP/45 "Développement Durable et Ressources Renouvelables", H.N. Rabetafika, M. Paquot L. Janssens, A. Castiaux, Ph. Dubois, janvier 2006 ; (b) rapport ADEME – AGRICE, "Tensioactifs et Oléagineux – Étude sur les matières premières oléagineuses disponibles sur le marché européen pour la production de tensioactifs", novembre 2001.

On peut diviser les tensioactifs, appelés aussi *surfactants*, en plusieurs catégories en fonction de leur structure (nombre et disposition des pôles hydrophiles et hydrophobes au sein de la molécule). La structure la plus courante nommée **tensioactif monocaténaire** est celle comportant une tête hydrophile et une chaîne hydrophobe. On rencontre des tensioactifs possédant plusieurs chaînes hydrophobes greffées sur la même tête hydrophile (**tensioactifs bicaténaires et tricaténaires**), mais aussi plusieurs têtes hydrophiles reliées à une ou plusieurs chaînes hydrophobes appelés **tensioactifs bolaformes ou géminés** (Tableau 1).

Tableau 1. Les différents types de tensioactifs.

<i>structure du tensioactif</i>	<i>nom</i>
	monocaténaire
	bicaténaire
	tricaténaire
	bolaforme simple chaîne
	bolaforme double chaîne
	gémisés

légende :  tête polaire, hydrophile
 chaîne apolaire, hydrophobe

Les tensioactifs à la surface d'un liquide s'organisent de telle sorte que la tête hydrophile soit au contact de l'eau et la chaîne hydrophobe orientée vers l'extérieur (Figure 2).

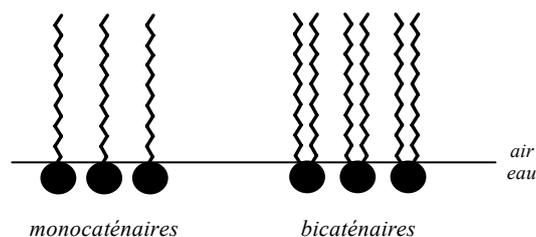


Figure 2. Schématisation de l'organisation des tensioactifs mono et bicaténaires à la surface d'un liquide.

I.2. Les différentes classes de tensioactifs

Les tensioactifs sont classés selon la nature de leur pôle hydrophile en quatre grandes familles² : les tensioactifs anioniques chargés négativement, les cationiques chargés positivement, les zwitterioniques possédant à la fois une charge positive et une charge négative et les non ioniques, non chargés.

I.2.1. Les tensioactifs anioniques

Les tensioactifs anioniques³ sont historiquement les premiers tensioactifs utilisés sous la forme de savons. Ce sont les sels d'acides carboxyliques $R\text{-COO}^-M^+$, résultant de la saponification de triglycérides d'origine végétale (huile de palme, d'olive,...) ou animale (suif).

Peu après la première guerre mondiale, les alkyls sulfates $R\text{-O-SO}_3^-M^+$ et alkyléthers sulfates $R\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2)_n\text{-O-SO}_3^-M^+$ ont été introduits sur le marché. Leur intérêt résulte dans la possibilité de synthétiser une large gamme de molécules à l'hydrophobicité variable en fonction de la longueur de la chaîne, de 12 à 18 carbones. La plus connue est le dodécylsulfate de sodium (SDS) dérivé du dodécanol (Figure 3).

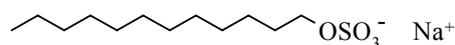


Figure 3. Exemple de tensioactif anionique: le dodécylsulfate de sodium (SDS).

Enfin, on rencontre les arylsulfonates et alkylsulfonates, issus de l'industrie de raffinage du pétrole. Ces composés bon marché tirent leur chaîne hydrophobe des procédés de cracking d'hydrocarbures de poids moléculaire élevé, paraffiniques (n, iso ou cyclo) ou aromatiques (Figure 4).

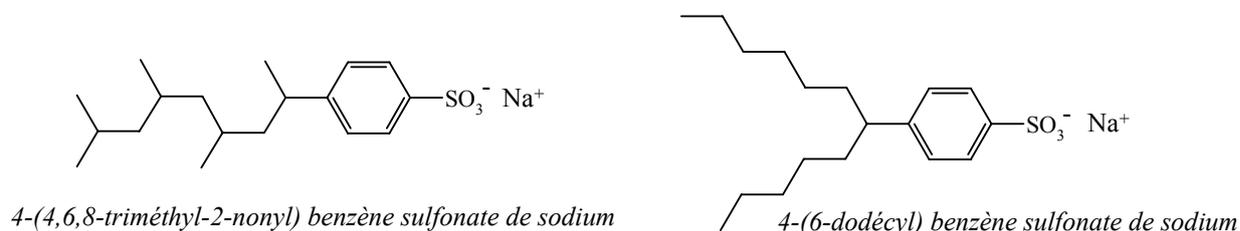


Figure 4. Exemples d'alkylbenzène sulfonates ramifiés (ABS).

² A.M. Schwartz, J.W. Perry, J. Berch, "Surface Active Agents and Detergents", vol II, R. Krieger Pub. Co., New York, **1977** ; J.-L. Salager, Cahier FIRP 300-A – Surfactifs: types et usages. Support de cours. Universidad de Los Andes – Venezuela, **2002**.

³ pour revue, voir : W.M. Linfield, dans "Anionic Surfactants", M. Dekker Eds., **1976**.

Les détergents synthétiques à base d'ABS (alkylbenzène sulfonates) ont remplacé les savons pour le lavage domestique du linge car plus économiques et présentant de meilleures propriétés détergentes, même dans une eau dure. Ils furent eux-même abandonnés vers les années 50 au profit de LAS (alkylbenzène sulfonates linéaires) plus biodégradables du fait de la linéarité de la chaîne, ne produisant pas de mousses persistantes lors de leur élimination des eaux usées, sans affecter leur qualité de détergents. Encore utilisés aujourd'hui, ces LAS ont une longueur de chaîne variable. Les LAS de sodium en C9-C12 s'utilisent comme agents mouillants, ceux en C12-C13 comme détergents (détergence industrielle et en milieu organique) et les LAS en C15-C18 sont employés comme émulsifiants (émulsification de peintures polyvinyliques par exemple).

I.2.2. Les tensioactifs cationiques

Les tensioactifs cationiques sont caractérisés par une partie hydrophile chargée positivement. Le plus souvent ce sont des sels d'ammonium quaternaires triméthylés ou des sels de pyridinium⁴ (Figure 5).

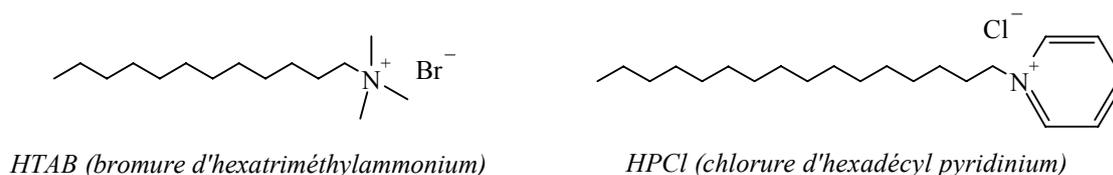


Figure 5. Exemples de tensioactifs cationiques: le HTAB et le HPCl.

D'un point de vue industriel, leur fabrication se fait à partir d'un acide gras sur lequel on opère les transformations décrites ci-dessous (Figure 6) :

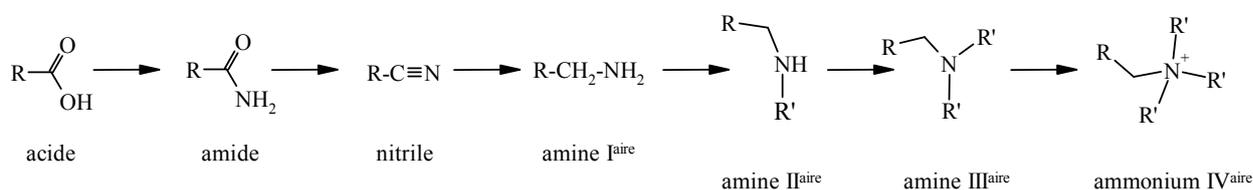


Figure 6. Enchaînement de réactions permettant d'obtenir un tensioactif ammonium quaternaire.

De nombreuses réactions chimiques étant nécessaires pour obtenir cette famille de tensioactifs, leur coût de fabrication est nettement plus élevé. C'est principalement pour cette

⁴ pour revue, voir : E. Jungerman, dans "Cationic Surfactants", M. Dekker Eds., New York, 1970.

raison qu'ils ne sont utilisés que dans le cas où on ne peut les substituer par des composés anioniques ou non ioniques.

1.2.3. Les tensioactifs zwitterioniques

Les tensioactifs zwitterioniques, ou amphotères, possèdent sur la partie hydrophile à la fois une charge positive et une charge négative (Figure 7). Ce type de tensioactifs peut alors aisément devenir cationique ou anionique selon le pH de la solution dans laquelle ils sont solubilisés. Cette structure dipolaire s'apparente à celle des phospholipides naturels et conduit à une famille de produits généralement non irritants et peu agressifs sur le plan biologique.

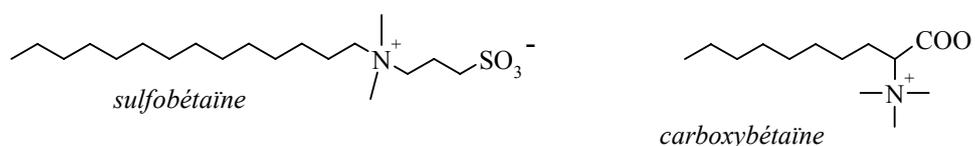


Figure 7. Exemples de tensioactifs zwitterioniques: la sulfobetaine et la carboxybetaine.

1.2.4. Les tensioactifs non ioniques

Les tensioactifs non ioniques⁵ constituent la classe la plus récente de surfactants. C'est la société Dupont de Nemours qui a produit dans les années après-guerre les polyoxyéthylènes (POE) issus de la polymérisation d'unités oxyde d'éthylène sur des alcools gras (Figure 8). De faible coût, ils sont rapidement utilisés pour leurs performances tensioactives à faible concentration. Peu moussants ils rentrent dans la composition des lessives.

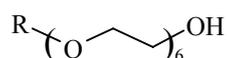


Figure 8. Exemple de polyoxyéthylène POE (noté R₁₂POE₆).

L'utilisation de la réaction d'estérification d'un acide gras par des polyalcools naturels ou des polyéthylènes glycols a permis l'émergence des tensioactifs issus de matières premières naturelles tels que les glucides et les huiles.⁶ De cette manière, on a pu obtenir des esters à partir de glycérols ou de dérivés glucidiques. L'un des plus usuels, le Tween 20 (Figure 9) provient d'une molécule de sorbitol, produit de la réduction du D-glucose, qui est cyclisée par

⁵ pour revue : M.J. Schick, dans "Nonionic Surfactants", 2nd Edn, M. Dekker, New York, 1988.

⁶ D. Swern, "Baileys Industrial Oil and Fat Products", 4th Edn, J. Wiley & sons, New York, 1979.

déshydratation (sorbitan), puis fonctionnalisée par des acides gras ou des oxydes d'éthylène. Ce type de synthèse permet ainsi de fabriquer des molécules tensioactives sur mesure.

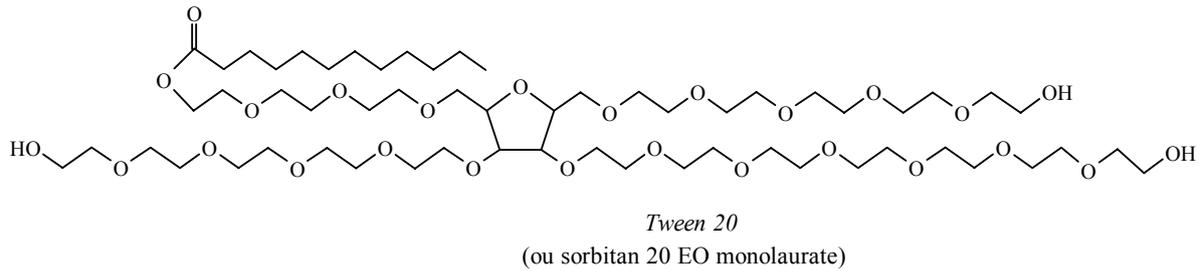


Figure 9. Exemple de tensioactif non ionique: le Tween 20, un ester d'hexitol.

I.3. Domaines d'application des tensioactifs

Le volume mondial de production de tensioactifs était en 2001 de 11 millions de tonnes^{1b}, dont 2,4 millions en Europe. Les tensioactifs anioniques représentent 55% de la production mondiale annuelle, répartis à 33% de carboxylates (savons) et 22% de sulfonates et sulfates. Les composés cationiques et zwitterioniques sont beaucoup moins représentés puisqu'ils ne couvrent respectivement que 6% et 1% du marché mondial, loin derrière les anioniques. Les tensioactifs non ioniques prennent chaque jour plus d'importance pour représenter aujourd'hui 38% de la production mondiale annuelle.

Les domaines d'application des tensioactifs sont multiples. Ils jouent le rôle soit de matière première de base pour la formulation de produits détergents ou cosmétiques, soit de produits auxiliaires dans les procédés de fabrication de l'industrie textile, des métaux, du cuir ou du pétrole. Trois grands secteurs d'activité se partagent le marché, à savoir les secteurs de la détergence, de la cosmétique et des usages industriels.

i. secteur de la détergence

Les tensioactifs entrent dans la formulation de tous les détergents et représentent en moyenne 20% de leur composition. Il convient de distinguer la détergence ménagère et la détergence industrielle, cette dernière concernant en grande partie le secteur de l'agroalimentaire. La détergence ménagère quant à elle regroupe plusieurs classes de produits tels que les lessives, les adoucissants, les produits vaisselle et les produits d'entretien. À noter que le secteur des lessives est le plus gros consommateur de tensioactifs avec plus de 50% du marché.

ii. secteur de la cosmétique

On distingue deux grands domaines, la cosmétique rincée (produits d'hygiène lavants tels que les shampooings, gels douches, dentifrices) et la cosmétique blanche (produits de beauté tels que les crèmes, laits, maquillages et autres produits de soin). La cosmétique rincée utilise les tensioactifs pour leur propriété détergente tandis que la cosmétique blanche privilégie le pouvoir adoucissant et émulsifiant.

iii. secteur industriel

Outre la détergence et la cosmétique, les domaines d'application des tensioactifs sont nombreux : les industries des additifs alimentaires, des céramiques, des matières plastiques, des peintures, du cuir, du papier, du pétrole, du phytosanitaire et engrais, également la métallurgie et le textile. Le tableau 2 énumère de manière non exhaustive les secteurs visés et l'usage qu'il en est fait :

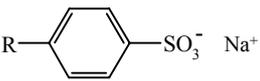
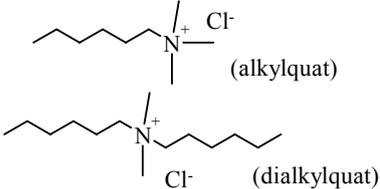
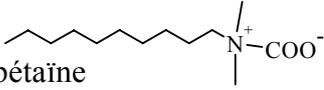
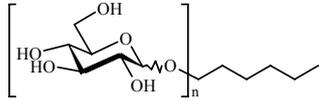
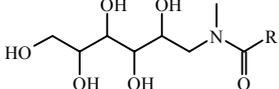
Tableau 2. Exemples d'applications des tensioactifs dans le secteur industriel.

<i>type d'activité</i>	<i>mode d'utilisation des tensioactifs</i>
CUIR	propriétés mouillantes et détergentes pour la préparation des peaux au tannage
MATIERES PLASTIQUES	dispersion de PVC, caractère antistatique
METALLURGIE	nettoyage et dégraissage des métaux, inhibiteur de corrosion
PEINTURES	stabilisation des formulations, mouillage des pigments, ajoute un caractère hydrophobe aux peintures antirouille
TEXTILE	lubrification des fibres, lavage et teinture des fibres traitées
PHYTOSANITAIRE ET ENGRAIS	maintien du conditionnement sous forme de granulés empêche l'agglomération des substrats

I.4. Les différentes applications selon le type de tensioactif

Le terme tensioactif se réfère à une propriété physicochimique du composé. Toutefois, suivant leurs applications, on retrouve ces molécules sous les qualificatifs de savon, détergent, humectant, dispersant, émulsifiant, moussant, bactéricide, antistatique, inhibiteur de corrosion. Le Tableau 3 ci-après regroupe les 4 grandes familles de tensioactifs que l'on peut rencontrer, leur nature chimique ainsi que leurs principales applications industrielles :

Tableau 3. Tableau récapitulatif des différents types de tensioactifs et leurs applications^{1a}.

famille de tensioactifs	principaux caractères	utilisation
<u>ANIONIQUE</u>		
savons $R-COO^- Na^+$	<ul style="list-style-type: none"> - les plus courants - peu onéreux - n'irritent pas la peau - bonne biodégradabilité 	détergent
alkylsulfate $R-O-SO_3^- Na^+$		agent moussant (shampooing, dentifrice), humectant et détergent (liquide vaisselle)
alkylbenzène sulfonate linéaire (LAS) 		agent émulsifiant, dispersant et détergent
<u>CATIONIQUE</u>		
ammonium quaternaire 	charge positive qui leur permet de s'adsorber sur des substrats chargés négativement	agent antistatique et adoucissant (produits de rinçage linge et cheveux) bactéricide (désinfectants chirurgicaux, antiseptiques)
<u>ZWITTERIONIQUE</u>		
alkylbétaine  alkylsulfobétaine dérivés d'acides aminés	peu agressifs pour les tissus vivants compatibles avec toutes les autres classes de tensioactifs	adoucissant pour textile et cheveux additif inhibiteur de corrosion
<u>NON IONIQUE</u>		
alcools éthoxylés $R-(O-CH_2-CH_2)_n-OH$ alkylphénols éthoxylés	peu biodégradables	détergent (6 à 10 OE) dispersant, humectant et émulsifiant (liquide vaisselle et linge) (n>10 OE)
alkylpolyglycosides (APG) 	<ul style="list-style-type: none"> - très bas niveau de toxicité - pas sensible au pH - non irritant - bonne synergie avec les autres tensioactifs 	C8-C10 : agent moussant dans l'agrochimie C12-C16 : co-tensioactif en détergence soins corporels
alkylglucamides 		formulation pour shampooing et gel douche
esters de glycérol esters d'hexitols		agent émulsifiant dans l'industrie alimentaire, pharmaceutique et cosmétique

II. les tensioactifs glucidiques

Compte tenu de la quasi innocuité des composés non ioniques et de la demande croissante en produits respectueux de l'environnement, les surfactants glucidiques constituent une voie émergente dans l'industrie des tensioactifs.

II.1. les tensioactifs glucidiques mono et bicaténaires

II.1.1. Structure

Les tensioactifs monocaténaires synthétisés à partir de sucres se présentent en grande majorité sous forme d'*alkylpolyglycosides* (APG) (Figure 10a). Ils résultent de la fixation par *O*-glycosylation d'une chaîne alkyle de longueur variable (8 à 18 carbones) sur une unité glucidique sous sa forme pyranose ou furanose, généralement le glucose⁷, le galactose⁸ ou encore des disaccharides. Par exemple, Lattes et coll.⁹ ont synthétisé un dodécylmaltoside sous sa forme α et β afin d'étudier l'effet de la configuration du carbone anomérique sur la structure des micelles dans l'eau (Figure 10b).

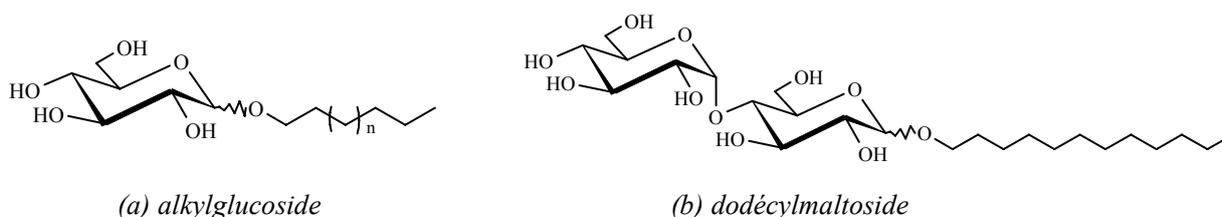


Figure 10. Exemple de tensioactifs monocaténaires glucidiques O-liés: un alkylglucoside à chaîne variable (le plus étudié, pour $n=3$, l'octylglucopyranoside) et un dodécylmaltoside.

⁷ (a) *Alkyl Polyglycosides : Technology, Properties and Applications*, K. Hill, W. Von Rybinski, G. Stoll Eds., VCH: Weinheim, 1997 ; (b) W. Von Rybinski, K. Hill, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, 1328-1345.

⁸ B. Havlinova, M. Kosik, P. Kovac, A. Blazej, *Tenside Det.*, **1978**, 15, 72-74.

⁹ C. Dupuy, X. Auvray, C. Petipas, I. Rico-Lattes, A. Lattes, *Langmuir*, **1997**, 13, 3965-3967.

D'autres types de liaisons anomériques sont rencontrées telles que les amines¹⁰, les thioéthers¹¹, les esters ou les amides¹² (alkylglucamides) dont nous donnons quelques exemples sur la Figure 11.

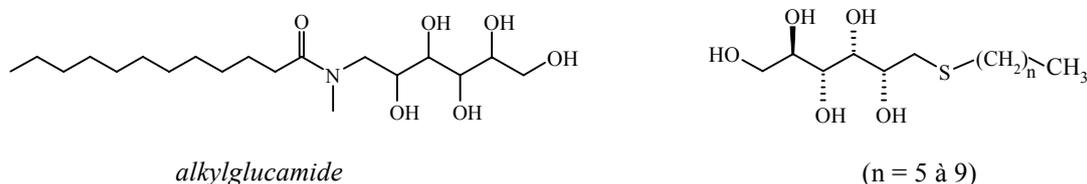


Figure 11. Exemples de tensioactifs monocaténaires substitués en position anomérique: un alkylglucamide obtenu via une liaison amide et un thioglycoside S-lié à chaîne variable.

La chaîne hydrophobe peut également être greffée sur une autre position que le carbone anomérique, c'est le cas des sucroesters. Par exemple, Drummond et coll.¹³ proposent une série de monoesters d'acides gras en C8, C12 et C16 de lactose et de sa forme ouverte réduite, la lactitol (Figure 12).

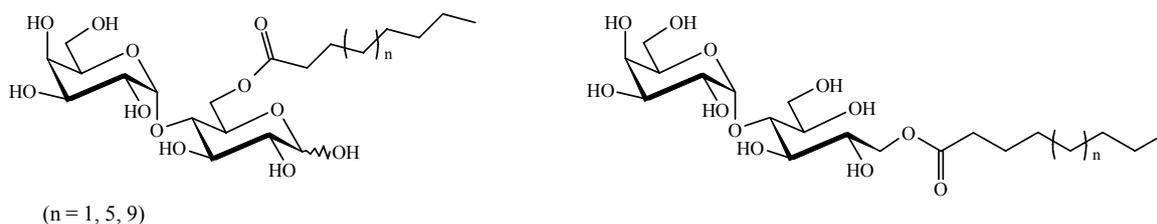


Figure 12. Exemple de sucroesters développés par Drummond et coll.¹³ substitués en position 6 ou 1 par des acides gras en C8, C12 et C16.

Il existe également de nombreux types de liaisons pour greffer régiosélectivement les différentes positions d'un sucre dont les principales sont les liaisons éther¹⁴, amine, amide ou encore carbamate¹⁵ (Figure 13).

¹⁰ P.S. Piispanen, T. Norin, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 628-630.

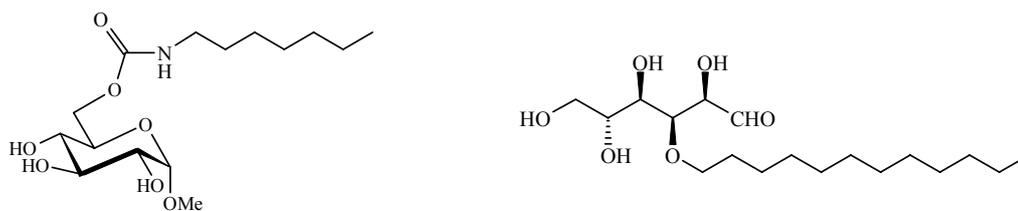
¹¹ Dahlhoff, V. Wilhelm, *Liebigs Ann.Chem.*, **1990**, 1025-1027.

¹² A. Lubineau, J. Augé, B. Drouillat, *Carbohydr. Res.*, **1995**, 266, 211-219.

¹³ C.J. Drummond, D. Wells, *Colloids Surface A: Physicochem. Eng. Aspects*, **1998**, 141, 131-142.

¹⁴ T. Böcker, T.K. Lindhorst, J. Thiem, V. Vill, *Carb. Res.*, **1992**, 230(2), 245-256.

¹⁵ F.M. Menger, B.N.A. Mbadugha, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 875-885.



Hecameg®
(6-0-(N-heptylcarbamoyl)-méthyl- α -D-glucopyranoside)

Figure 13. Tensioactifs monocaténaires substitués par le biais de liaisons carbamate¹⁵ ou éther¹⁴.

Les tensioactifs glucidiques bicaténaires, susceptibles de s'organiser en membrane, sont obtenus de la même manière que leurs homologues monocaténaires par greffage sur n'importe quelle position du sucre d'une double chaîne alkyle de longueur variable, à travers une grande variété de liaisons. Par exemple, Terjung et coll.¹⁶ ont synthétisé un mannofuranoside par une étape de *O*-alkylation sur le carbone anomérique suivie d'une seconde étape de *O*-alkylation afin de rajouter une chaîne latérale polyéthoxylée (Figure 14a). De leur côté, Hato et coll.¹⁷ rapportent également le greffage de deux chaînes dodécyl (C12) sur divers sucres tels que le glucose, représenté ci-après Figure 14b, le maltose et le motif cellobiose.

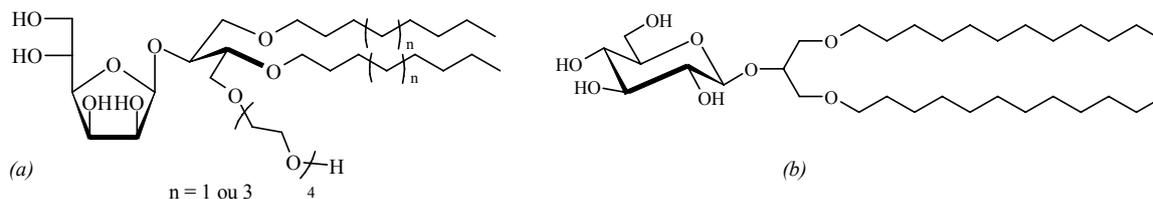


Figure 14. Exemple de tensioactifs bicaténaires *O*-liés en position anomérique du sucre, issus de travaux réalisés par Terjung et coll.¹⁶ et Hato et coll.¹⁷.

II.1.2. Comportement en solution

Le comportement classique des tensioactifs de type mono et bicaténaires, décrit § I.1., consiste à s'organiser à la surface d'un liquide de telle sorte que la tête hydrophile soit au contact de l'eau et la chaîne hydrophobe orientée vers l'extérieur de la solution. Lorsqu'ils sont concentrés en solution, ils adoptent la conformation la plus stable énergétiquement. Les composés monocaténaires forment alors des agrégats à l'intérieur d'un liquide appelés **micelles**, et les bicaténaires des **bicouches membranaires** (Figure 15).

¹⁶ A. Terjung, K.-H. Jung, R.R. Schmidt, *Carbohydr. Res.*, **1997**, 297, 229-242.

¹⁷ M. Hato, H. Minamikawa, K. Tamada, T. Baba, Y. Tanabe, *Adv. Colloid Interface Sci.*, **1999**, 80, 233-270.

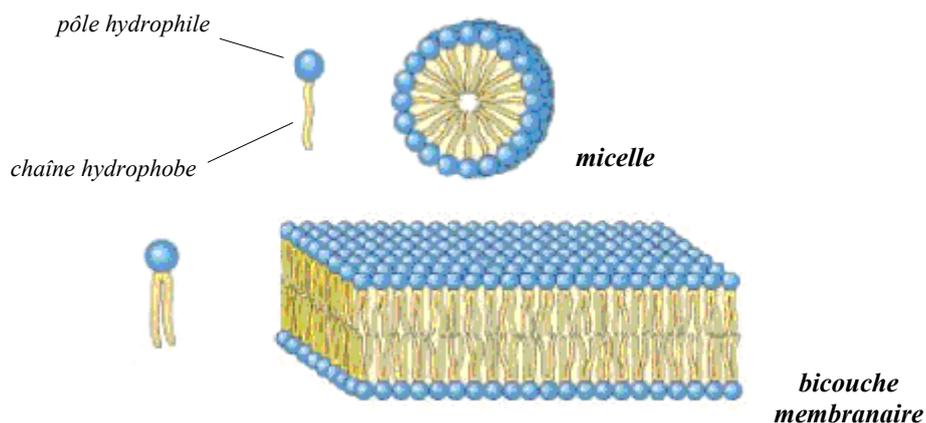


Figure 15. Assemblage sous forme de micelle et bicouche membranaire des tensioactifs monocaténaires et bicaténaires.

Sous l'effet des ultrasons, l'agencement des tensioactifs bicaténaires sous forme membrane subit un réarrangement et mènent à des vésicules sphériques ou liposomes, capables d'emprisonner des principes actifs à l'intérieur de sa structure¹⁸ (Figure 16).

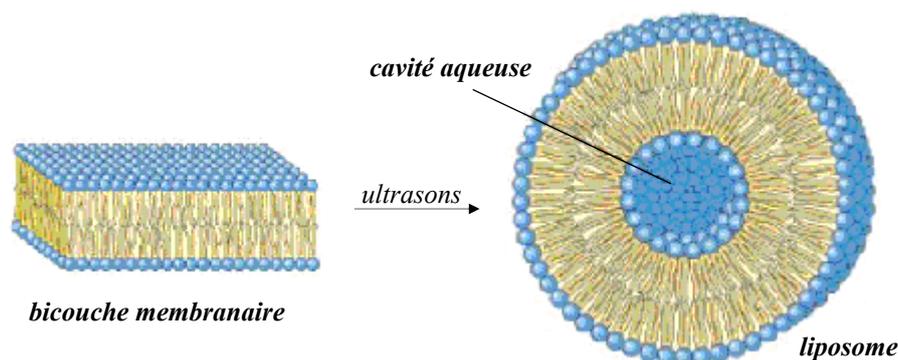


Figure 16. Réarrangement d'une membrane sous forme de liposome par l'action d'ultrasons¹⁸.

II.2. les tensioactifs bolaformes glucidiques

II.2.1. Structure

Les tensioactifs de type bolaforme sont caractérisés par la présence de deux têtes polaires de type glucides ou apparentés. Elles sont espacées par une ou plusieurs chaînes carbonées, suffisamment longues pour éviter une trop grande hydrosolubilité du composé. Ils sont alors dits à *simple chaîne* ou à *double chaîne* (Tableau 1).

¹⁸ J.-H. Fuhrhop, J. Mathieu, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 100-113.

Une grande variété de composés mettant en jeu des liaisons amine¹⁹, éther²⁰, carbamate²¹ ou encore ester pour connecter les deux parties ont été décrites. Parmi les composés bolaformes, on distingue également les tensioactifs symétriques et les dissymétriques, ces derniers étant généralement moins étudiés. À titre d'exemple, la Figure 17 présente les travaux de Schuur et coll.¹⁹ sur la synthèse d'un tensioactif bolaforme constitué de deux unités glucidiques reliées par un diaminoalcane flexible.

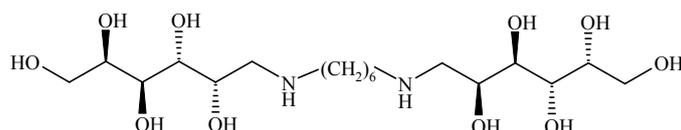


Figure 17. Exemple de tensioactif bolaforme symétrique couplé via une liaison amine.

Une étude de Prata et coll.²¹ sur la synthèse de bolaformes glucidiques à partir de lactose et d'un polyméthylène diisocyanate (avec $n=6$ ou 12) conduit aux biscarbamate dilactosides présentés Figure 18. Ces travaux mettent en évidence la formation de vésicules de tailles variables.

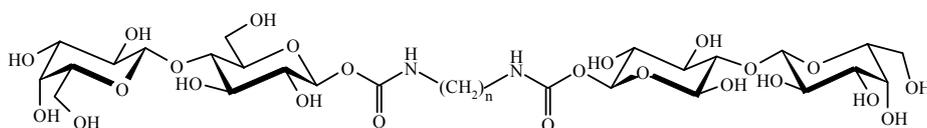


Figure 18. Exemple de synthèse de bolaformes glucidiques via une liaison carbamate (avec $n=6$ ou 12).

Dans le registre des bolaformes dissymétriques, Fuhrhop et coll.²² ont synthétisé des structures amphiphiles composées d'un pôle glucidique greffé via une liaison thioéther et d'un second pôle ammonium quaternaire, électropositif (Figure 19).

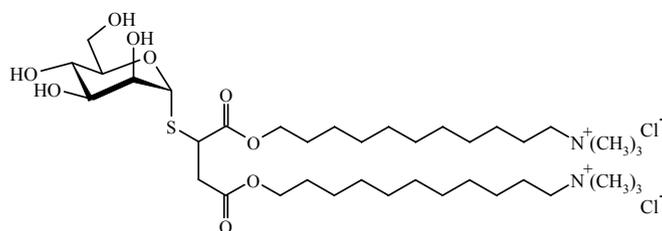


Figure 19. Exemple de tensioactif bolaforme dissymétrique.

¹⁹ B. Schuur, A. Wagenaar, A. Heeres, E.H.J. Heeres, *Carb. Res.*, **2004**, 339, 1147-1153.

²⁰ S. André, B. Liu, H-J. Gabius, R. Roy, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 3909-3916.

²¹ C. Prata, N. Mora, A. Polidori, J-M. Lacombe, B. Pucci, *Carb. Res.*, **1999**, 321, 15-23.

²² J.H. Fuhrhop, H. Tank, *Chem. Phys. Lipids*, **1987**, 43, 193-213.

L'intérêt de greffer un sel d'ammonium à un bout de la chaîne réside dans sa capacité à s'adsorber sur des substrats chargés négativement tels que les acides nucléiques. Le choix d'un résidu mannose est lié au fait que ce glucide est spécifiquement reconnu par les récepteurs membranaires, présents à la surface des cellules. Ces mêmes auteurs ont ainsi démontré que cette structure dissymétrique conduit à l'incorporation d'agrégats polynucléotidiques dans les macrophages.

On rencontre dans la littérature des molécules bolaformes de type *pseudomacrocycles* ou *macrocycles*²³ (Figure 20).

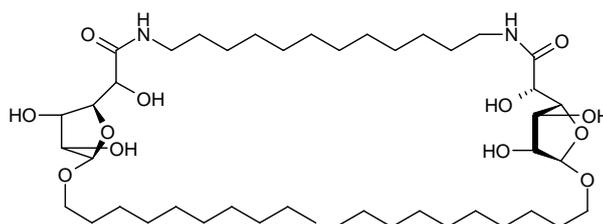


Figure 20: Exemple de pseudomacrocycle décrit par Bertho et coll.²³ capable de s'incorporer à la membrane.

L'architecture de ces molécules s'apparente à la structure de bolaformes à double chaîne dans lesquels les chaînes latérales sont relativement courtes. Ces bolaformes présentent une grande capacité à s'incorporer dans la membrane en "pontant" une monocouche ou une bicouche, ou bien en formant un U à l'intérieur d'un feuillet de la bicouche membranaire.

II.2.2. Comportement en solution

En milieu aqueux, les molécules de type bolaforme s'organisent, de la même manière que les bicaténaires, sous forme de membranes monocouche ultrafines²⁴ reproduisant ainsi le comportement des phospholipides des membranes cellulaires (Figure 15).

Jayasuriya et coll.²⁵ ont émis l'hypothèse qu'un bolaforme judicieusement élaboré pouvait entraîner la rupture d'une membrane cellulaire ; la variété importante de têtes hydrophiles et de bras espaceurs permettant de cibler un grand nombre de cellules. Le mécanisme repose sur

²³ J.N. Bertho, A. Coué, D.F. Ewing, J.W. Goodby, P. Letellier, G. Mackenzie, D. Plusquellec, *Carbohydr. Res.*, **1997**, 300, 341-346.

²⁴ G.H. Escamilla, G.R. Newkome, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1994**, 33, 1937-1940.

²⁵ N. Jayasuriya, S. Bosak, S.L. Regen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 5844-5851.

l'insertion du bras espaceur au sein de la couche lipidique, induisant une déstabilisation de la membrane, voire sa rupture (Figure 21).

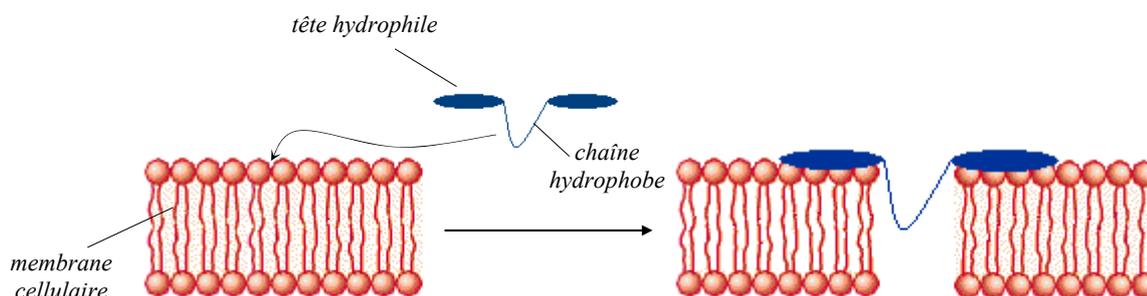


Figure 21. Mécanisme proposé par Jayasuriya et coll.²⁵ pour expliquer la déstabilisation de la membrane à la suite de l'insertion d'un bolaforme dans la couche phospholipidique, entraînant localement une anomalie.

II.3. les tensioactifs géminés glucidiques

II.3.1 Structure

La structure d'un tensioactif géminé est définie par deux monocaténaires reliés entre eux par un bras espaceur (Tableau 1). Le bras espaceur peut être de nature très variable²⁶, court ou long (entre 2 et 12 carbones), rigide comme par exemple une molécule de stilbène²⁷ ou flexible comme une chaîne aliphatique. Celui-ci peut être polaire (polyéther) ou apolaire (aliphatique ou aromatique). C'est donc essentiellement la façon de fonctionnaliser les têtes hydrophiles qui les différenciera des bolaformes, lesquels sont toujours reliés par une longue chaîne apolaire.

Jusqu'à présent, un faible nombre de tensioactifs géminés saccharidiques ont été rapportés dans la littérature. La plupart des composés décrits possèdent des têtes polaires de type ammonium quaternaire. On rencontre deux types de structures, les géminés portant une partie glucidique à structure cyclique et ceux présentant un sucre sous forme linéaire. Nous en donnons quelques exemples sur la Figure 22. Le bras espaceur peut être lié au niveau de

²⁶ définition donnée par: F.M. Menger, B.N.A. Mbadugha, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 875-885.

²⁷ F.M. Menger, C.A. Littau, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 1451-1452 ; F.M. Menger, C.A. Littau, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 10083-10090.

différentes positions du glucide (carbone anomérique, carbone 2, carbone primaire) par l'intermédiaire de fonctions variées (ester²⁸, amide²⁹, éther,...).

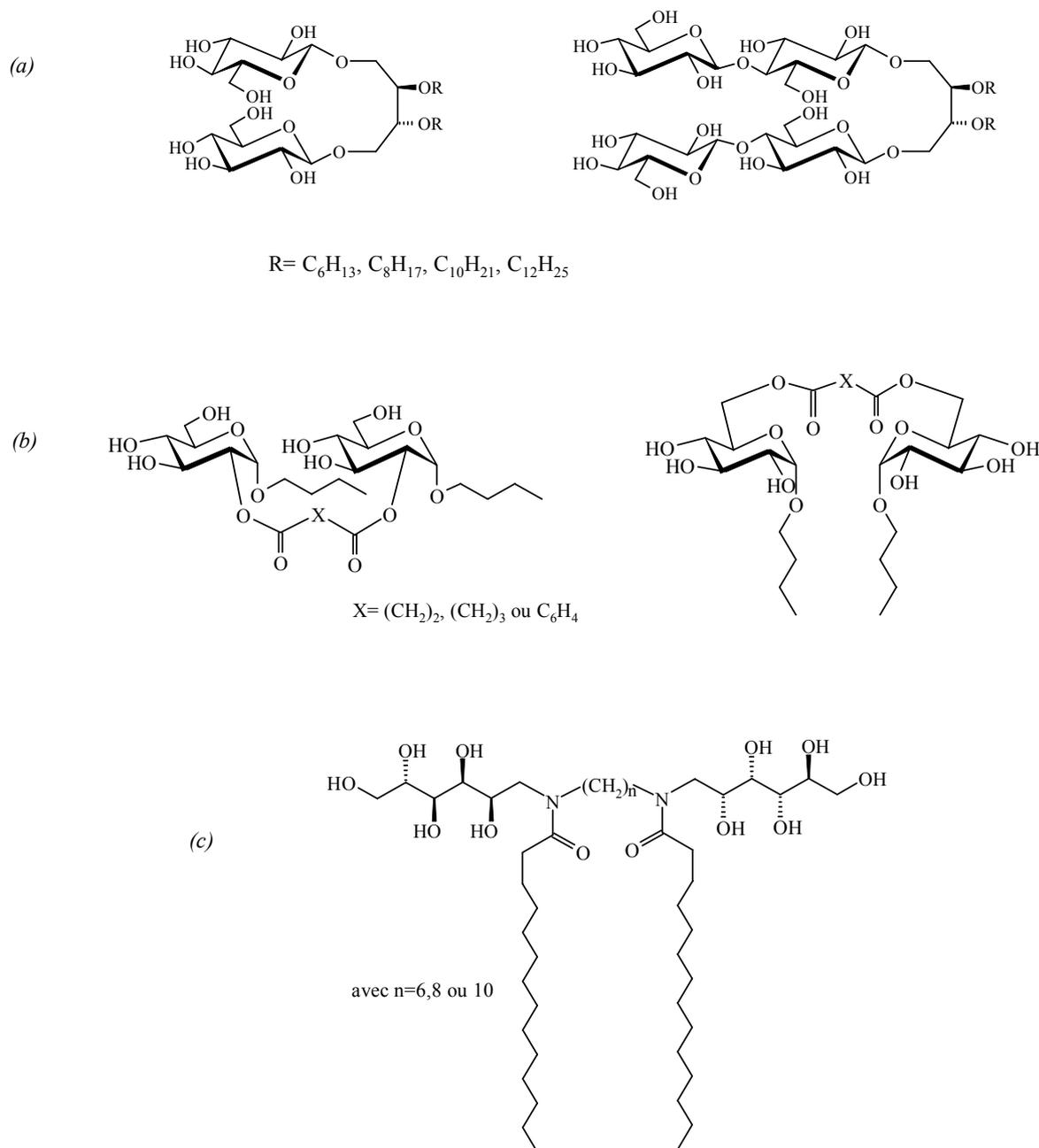


Figure 22. Exemple de tensioactifs géminés (a) O-liés synthésés par Schmidt et coll.³⁰ à partir de deux sucres cycliques, le glucose et le cellobiose, et présentant des longueurs de chaînes variables, (b) portant un bras espaceur sur la position 2 ou 6 du glucose via une liaison ester²⁸, (c) ou synthésés à partir d'un sucre ouvert.²⁹

²⁸ M.J.L. Castro, J. Kovensky, A.F. Cirelli, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12711-12722.

²⁹ J.M. Pestman, K.R. Terpstra, M.C.A. Stuart, H.A. van Doren, A. Brisson, R.M. Kellogg, J.B. Engberts, *Langmuir*, **1997**, 13, 6857-6860 ; H.A. van Doren, E. Smits, J.M. Pestman, J.B. Engberts, R.M. Kellogg, *Chem. Soc. Rev.*, **2000**, 29, 183-199.

II.3.2. Comportement en surface et en solution

Depuis les travaux de Menger²⁷ et de Rosen³¹ au début des années 90, la communauté scientifique s'est beaucoup intéressée à l'étude des propriétés particulières d'agrégation de ces composés amphiphiles géminés. La Figure 23 schématise le comportement que peut adopter un tensioactif géminé vis-à-vis d'une interface eau/air.

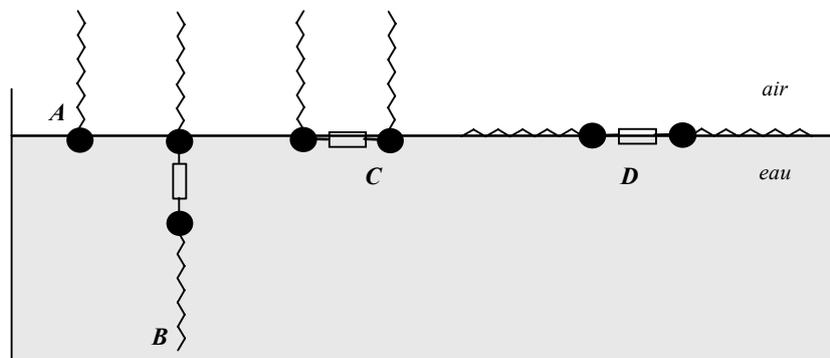


Figure 23. Différents agencements possibles d'un tensioactif géminé à l'interface eau/air d'un liquide.²⁷

*(A) représente l'agencement d'un tensioactif monocaténaire classique ;
(B), (C) et (D) représentent l'agencement d'un tensioactif géminé de manière linéaire, en fer à cheval et à plat.*

Contrairement à un tensioactif monocaténaire classique (A), un tensioactif géminé peut adopter plusieurs conformations. La première, *linéaire* (B), s'organise de sorte qu'une seule chaîne hydrophile se trouve en contact avec l'air tandis que la seconde est entièrement dans l'eau. Une autre organisation, *en fer à cheval* (C), fait émerger les deux chaînes hydrophobes au contact de l'air, séparées l'une de l'autre par la longueur du bras espaceur. Enfin la dernière orientation possible, *à plat* (D), repose entièrement à l'interface eau/air, orientation qui représente la plus grande surface occupée par molécule.

Ces comportements variés sont à l'origine des propriétés d'agrégation particulières de ces composés. En effet, selon les orientations qu'ils adopteront, la morphologie des agrégats formés sera différente (Figure 24).

³⁰ R.R. Schmidt, K. Jankowski, *Liebigs Ann.*, **1996**, 867-879.

³¹ M.J. Rosen, *Chemtech*, **1993**, 23, 30-33.

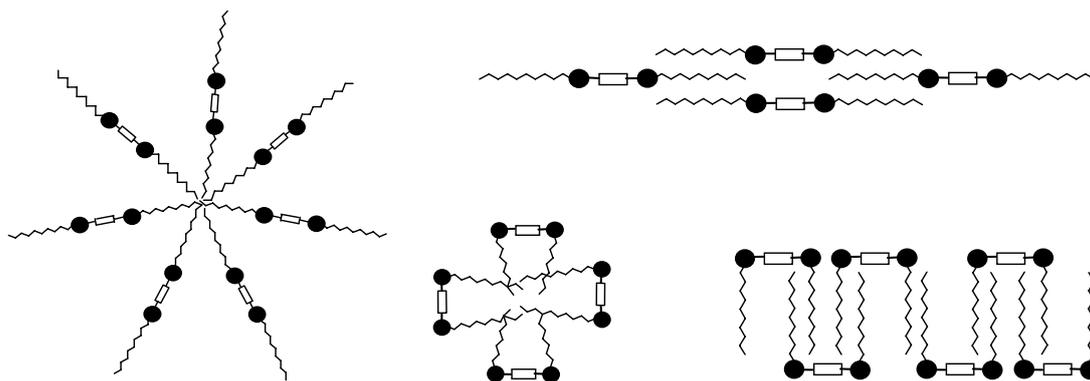


Figure 24. Différentes morphologies adoptées par les tensioactifs géminés²⁷.

Cette architecture particulière leur permet de former des agrégats à des concentrations cent fois plus faibles que leurs homologues monocaténaire. Ces surfactants présentent une activité de surface élevée ainsi qu'une capacité accrue de solubilisation vis-à-vis des substances organiques dans l'eau.

Les applications de ces composés sont très variées malgré leur développement récent. Les domaines les plus étudiés concernent leur implication dans des phénomènes d'encapsulation de molécules d'intérêt biologique³², dans la vectorisation de principes actifs (passage de la barrière cellulaire), ainsi que dans l'introduction d'ADN dans le noyau cellulaire en thérapie génique³³ (phénomène de transfection).

III. Propriétés physico-chimiques

III.1. Définition et approche phénoménologique de la tension superficielle d'un liquide

La *tension de surface* ou *tension superficielle* est un phénomène qui résulte des forces intermoléculaires qui agissent sur les molécules de la surface (liaisons hydrogène, forces de Van der Waals ou interactions dipôle-dipôle), et à l'intérieur du liquide (Figure 25).

³² F.M. Menger, J.S. Kieper, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 1906-1920.

³³ A.J. Kirby, P. Camilleri, J.B. Engberts, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 1448-1457.

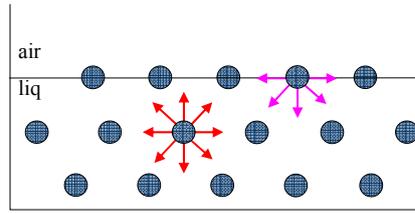


Figure 25. Schématisation des forces intermoléculaires s'exerçant au sein d'un liquide et à sa surface.

Les forces intermoléculaires, d'intensité égale dans toutes les directions, maintiennent des distances bien définies entre les molécules, qui malgré tout se déplacent librement au sein du liquide. En revanche à la surface du liquide, les molécules vont subir l'action d'une force vers l'intérieur du liquide. Afin de conserver un équilibre, l'interface va alors générer une tension élastique tout le long de la surface. La propriété de l'interface qui lui permet d'exercer cette tension est appelée la **tension de surface γ** . On parle de tension de surface ou tension superficielle dans le cas d'une interface liquide-gaz et tension interfaciale dans le cas d'une interface liquide-liquide.

La surface d'un liquide est la limite entre deux phases, habituellement entre le liquide et l'air ou sa propre vapeur. La stabilité de l'interface, en l'absence de champ gravitationnel, implique que si l'aire interfaciale augmente, l'énergie libre augmente également. Cette exigence conduit à la définition de la tension superficielle γ à la surface du liquide comme la différentielle de l'énergie libre F par rapport à l'aire A , à température, volume et composition constants :

$$\gamma = \left(\frac{\partial F}{\partial A} \right)_{T, V, n_i} \quad (1)$$

III.2. Comportement des tensioactifs dans l'eau

La structure amphiphile des molécules tensioactives induit une très forte tendance à migrer aux interfaces. En effet, la double affinité des tensioactifs avec les solvants aqueux et les solvants organiques, ou l'air, conduit à créer une accumulation de molécules amphiphiles dans cette zone interfaciale. Ce comportement particulier des surfactants engendre alors une modification des propriétés de surface du liquide.

En milieu aqueux, si on ajoute une substance soluble dans la solution, on observe une variation positive ou négative de la tension de surface. Si le composé engendre une diminution de la tension superficielle, il sera alors dit tensioactif. L'abaissement de cette grandeur est attribué au film monomoléculaire constitué entre les deux phases non miscibles.

Examinons le cas d'une interface eau/air. Dans un premier temps, les molécules de surfactants s'accumulent à la surface du liquide et de cette manière, entraînent un abaissement de la tension superficielle (Figure 26a). Au fur et à mesure que l'on augmente la concentration en tensioactifs dans la solution, ceux-ci s'organisent préférentiellement à la surface, tête hydrophile au contact de l'eau et chaîne lipophile à l'extérieur, de façon à former une monocouche compacte (Figure 26b). Puis au-delà d'une certaine concentration, appelée *concentration micellaire critique (CMC)*, le liquide est saturé en tensioactifs monomères. Ceux-ci n'ont plus d'autre alternative que d'adopter la conformation la plus stable en formant des micelles (Figure 26c).

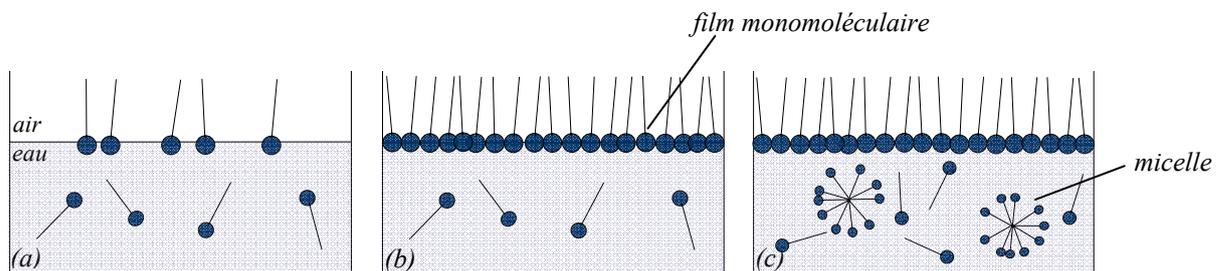


Figure 26. Comportement des tensioactifs en milieu aqueux – phénomène de micellisation.

Les micelles sont de petits assemblages de tensioactifs dans un liquide, mesurant entre 1 nm et 10 nm. Elles sont généralement sphériques mais peuvent être ellipsoïdales ou cylindriques. Il existe deux types de micelles :

- × les *micelles "directes"* dont les têtes polaires sont orientées vers l'extérieur, au contact d'une solution aqueuse (Figure 27a).
- × les *micelles "inverses"* où les têtes polaires sont dirigées vers le cœur hydrophile, avec chaînes hydrophobes au contact du corps gras (Figure 27b).

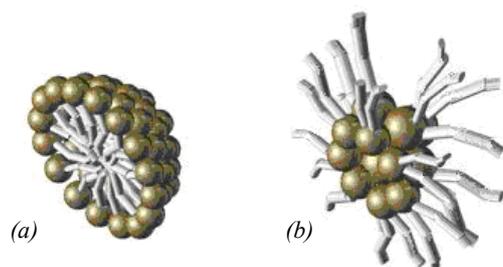


Figure 27. Les différentes sortes de micelles: micelles directes (a) et micelles inverses (b).

III.3. Concentration Micellaire Critique (CMC)

Comme nous l'avons indiqué précédemment (§ III.2.), la concentration micellaire critique (CMC) est une grandeur physique qui caractérise le potentiel tensioactif d'un composé. Elle peut être déterminée par plusieurs méthodes parmi lesquelles nous avons choisi une méthode consistant à mesurer les tensions superficielles en fonction de la concentration. Ces tensions sont déterminées par une méthode statique, la **méthode de Wilhelmy**. Son principe repose sur le comportement de la surface du liquide en fonction de la quantité de tensioactif qu'il contient.

Sur le plan expérimental, on plonge une lame de platine (lame de Wilhelmy) de surface connue, liée à une microbalance, dans une solution de tensioactif afin de mouiller l'intégralité de la lame. On remonte ensuite celle-ci jusqu'à ce que l'extrémité inférieure affleure exactement la surface du liquide (Figure 28).

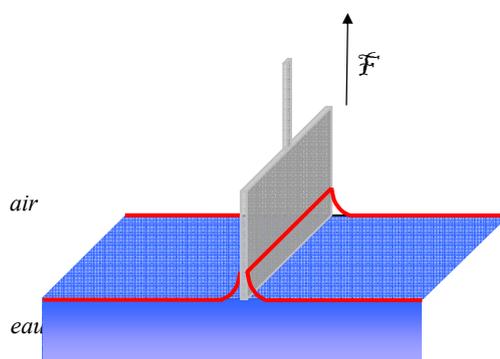
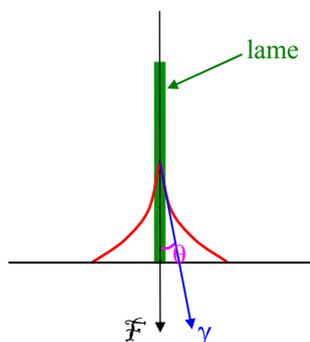


Figure 28. Schéma illustrant la mesure de la tension superficielle selon la méthode de Wilhelmy.

À cet instant, la force \mathcal{F} exercée sur la lame pour équilibrer la balance (Figure 29) est obtenue par la relation :

$$\mathcal{F} = p \cdot \gamma \cdot \cos\theta \quad (2)$$



p = périmètre de la lame (cm)

γ = tension superficielle ($\text{mN} \cdot \text{m}^{-1}$)

θ = angle formé par la lame et la tangente du ménisque

Figure 29. Illustration des forces s'exerçant sur la lame de platine lors d'une mesure.

Cette méthode s'applique uniquement pour un mouillage parfait (θ nul). Dans ce cas, la relation (2) s'écrit :

$$\mathcal{F} = p \cdot \gamma \quad (3)$$

La tension superficielle se calcule donc d'après la relation:

$$\gamma = \frac{\mathcal{F}}{p} = \frac{m \cdot g}{p}$$

p = périmètre de la lame (cm)

m = masse lue au moment où la lame affleure le liquide (mg)

g = accélération de la pesanteur = $0,981 \text{ mN} \cdot \text{mg}^{-1}$

Une fois que l'on a obtenu la grandeur de surface γ (pour une concentration donnée), on trace la courbe de variation de la tension de surface en fonction du logarithme décimal de la concentration du tensioactif en solution. Cette courbe, dont l'allure est représentée dans la Figure 30, permet de déterminer graphiquement la CMC, propre à chaque composé étudié.

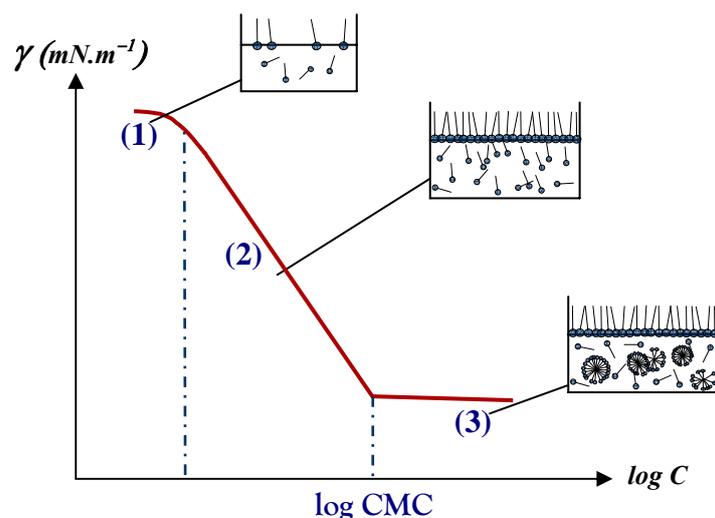


Figure 30. Courbe de tension de surface en fonction de $\log C$ d'un tensioactif dans l'eau. (C : concentration en tensioactifs en solution ; γ : tension superficielle).

Les parties (1) et (2) de la courbe illustrent l'équilibre entre les monomères en solution et la monocouche de surface. La partie (1), rarement visible sur les courbes expérimentales car correspondant à des concentrations en tensioactifs très faibles, correspond au remplissage progressif de la surface par les tensioactifs, sous forme d'une monocouche, jusqu'à saturation. Dans la partie (2), la surface est saturée et les tensioactifs, de plus en plus nombreux au sein du liquide, exercent une pression pour accéder à la surface. C'est cette pression, exercée à l'intérieur du liquide, qui engendre une diminution de la tension de surface de manière linéaire. Enfin, la partie (3) traduit un équilibre entre les monomères en solution, la monocouche de surface et les micelles formées à l'intérieur du liquide. La concentration à laquelle les micelles commencent à se former est appelée *concentration micellaire critique* (CMC) et se situe au point de discontinuité de la courbe.

III.4. Équilibre de dissolution-micellisation

Krafft et coll.³⁴ ont étudié l'effet de la température et de la concentration sur la solubilité d'un tensioactif. Ils rapportent que pour une même concentration, si on se place au-dessus d'une certaine température, spécifique à chaque molécule, la solubilité s'accroît fortement.

³⁴ F. Krafft, H. Wiglow, *Ber. Otsch. Chem. Ces.*, **1895**, 28, 2566-2573.

Cette augmentation de solubilité est due à la formation de petits agrégats de trente à cent monomères appelés micelles. La température à laquelle ces micelles commencent à se former est appelée *point de Krafft* ou *température de Krafft* (T_K) à laquelle est associée une concentration minimale qui est la *concentration micellaire critique* (CMC) définie précédemment.

Le phénomène de micellisation est visible sur le diagramme de phase d'un tensioactif dans l'eau ci-après (Figure 31).

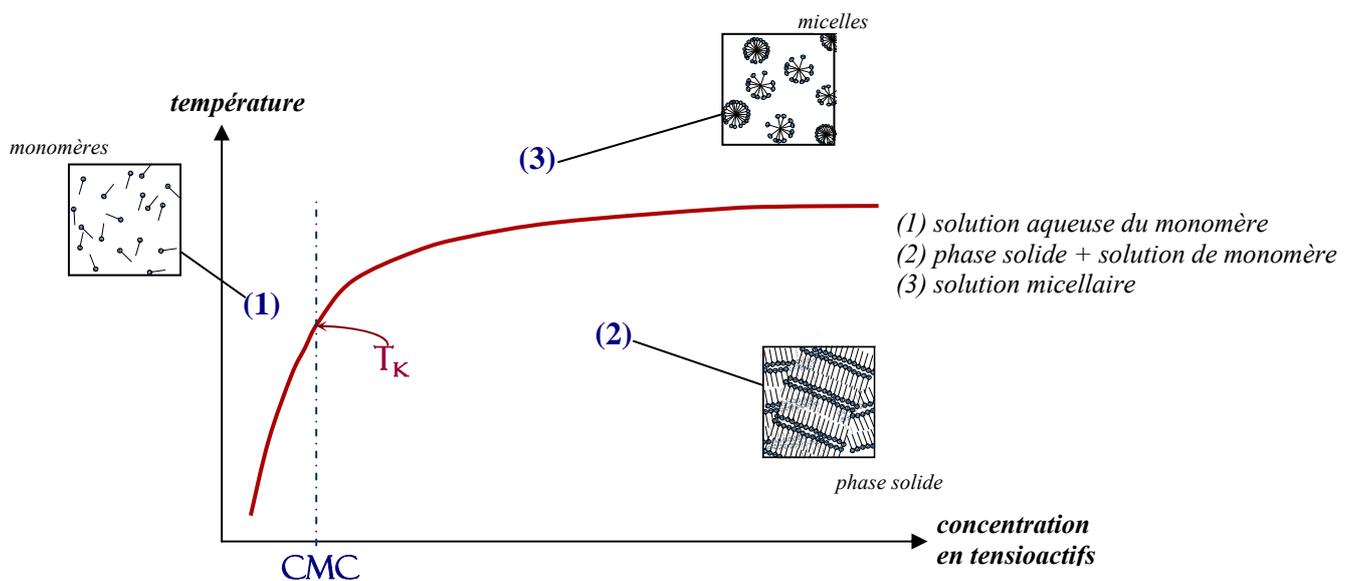


Figure 31. Diagramme de phase d'un tensioactif soluble dans l'eau.
 CMC : concentration micellaire critique ; T_K : température de Krafft.

Lorsqu'on se situe à une concentration inférieure à la concentration micellaire critique CMC (zone 1), les molécules de monomères sont en solution dans l'eau et ceci pour n'importe quelle température. Une fois la CMC atteinte, deux comportements sont observés: en-dessous de la température de Krafft T_K , les monomères constituent une phase solide que l'on pourrait définir comme le mélange de composés organisés tels que des cristaux ou des cristaux liquides au sein de la solution (zone 2). Cela se traduit par une solution d'aspect trouble. Puis, au-delà de la température de Krafft, les monomères adoptent une organisation en micelles rendant les molécules solubles dans la solution (zone 3), se traduisant par le passage d'une solution trouble à une solution limpide.

III.5. Aspect thermodynamique^{35,36}

III.5.1. Définition de l'équation de Gibbs

Nous avons vu que la tension interfaciale était reliée à des forces intermoléculaires (approche mécanique), mais on peut aussi raisonner en terme d'énergie (approche thermodynamique) dont le résultat a pour effet de minimiser l'aire interfaciale.

Comme nous l'avons vu, la région interfaciale est en fait tridimensionnelle, c'est-à-dire qu'elle a une épaisseur finie. Cependant, il est très pratique de représenter une interface mathématique, d'épaisseur nulle, parce que des propriétés telles que l'aire et le rayon de courbure sont bien définis. L'introduction de conventions a rendu possible l'utilisation des mathématiques de surface dans le cas du caractère tridimensionnel des interfaces réelles.

J.W. Gibbs³⁵ introduit alors le premier la notion de quantité d'excès en travaillant à partir d'une surface de référence S située quelque part dans la région interfaciale. Considérons l'énergie interne dans la région comprise entre les surfaces S_A et S_B qui sont parallèles à S , mais situées dans les fluides A et B (Figure 32).

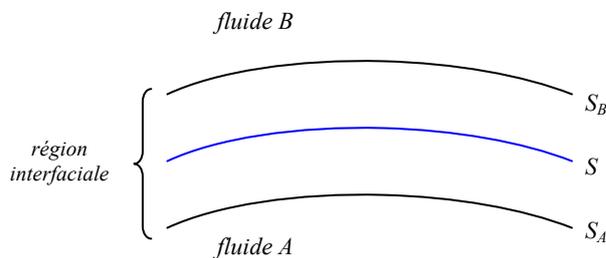


Figure 32. Schématisation de la surface S , située au sein de la région interfaciale.

Étant donné que la transition entre les compositions des fluides massiques a lieu sur une épaisseur finie, l'énergie interne réelle dans cette région diffère de l'expression (U_A+U_B) calculée comme si les phases restaient inchangées jusqu'à la limite S . Cette différence introduit la notion d'énergie interne d'excès U^S affectée à la surface S et s'écrit :

$$U^S = U - U_A - U_B \quad (4)$$

³⁵ J.W. Gibbs, "Collected Works", **1948**, 1, 219 - Yale University Press.

³⁶ C.A. Miller, P. Neogi, *Interfacial Phenomena*, Dekker Inc., New York, **1985** ; A. Couper, Thermodynamics of surfactant solutions, dans "*Surfactants*" édité par Th.F. Tadros, Academic Press, England, **1984**.

Considérons la région interfaciale entre S_A et S_B dans les conditions d'équilibre. Si la forme de la surface reste fixe, nous supposons que son énergie interne U est fonction seulement de son entropie et du nombre de moles d'espèces i . Dans cette région, nous pouvons donc écrire :

$$dU = TdS + \sum_i \mu_i dn_i \quad (5)$$

où n fait référence au nombre de moles de chaque composant du système; U : énergie interne ; S : entropie; T : température ; μ : potentiel chimique.

On démontre qu'à température constante et potentiel chimique de chaque constituant uniforme dans tout le système, la grandeur d'excès de l'énergie interne s'exprime par :

$$dU_{forme\ fixe}^S = TdS^S + \sum_i \mu_i dn_i^S \quad (6)$$

Pour une interface fluide, si la surface de référence S est déformée, son aire s'en trouve modifiée. On introduit donc un terme dans l'expression de dU^S traduisant cette variation, et la relation (6) s'écrit alors :

$$\boxed{dU^S = TdS^S + \sum_i \mu_i dn_i^S + \gamma dA} \quad (7)$$

où γ représente la tension interfaciale et A l'aire interfaciale.

On peut donc définir la notion de tension interfaciale de la manière suivante :

$$\boxed{\gamma = \left(\frac{\partial U^S}{\partial A} \right)_{S^S, n_i^S}} \quad (8)$$

L'énergie libre d'Helmholtz pour la région interfaciale est définie de la manière habituelle par :

$$F = U - TS \quad (9)$$

En soustrayant de (9) les équations analogues F_A et F_B qui s'appliqueraient si les deux parties de la région interfaciale étaient occupées par les fluides A et B , nous obtenons l'énergie libre d'excès :

$$F^S = U^S - TS^S \quad (10)$$

En écrivant la différentielle de la relation (10) et en utilisant l'expression d'excès de l'énergie libre (7), on trouve :

$$dF^S = -SdT^S + \sum_i \mu_i dn_i^S + \gamma dA \quad (11)$$

D'après cette relation (11), la tension interfaciale peut donc s'écrire en terme d'énergie libre d'excès :

$$\gamma = \left(\frac{\partial F^S}{\partial A} \right)_{T, n_i^S} \quad (12)$$

La tension interfaciale γ correspond en fait à la variation d'énergie libre d'excès de surface produite par une augmentation d'une unité d'aire.

Une deuxième relation fondamentale de la thermodynamique interfaciale peut être déduite à partir de la relation (7). Les variables U^S , S^S , n_i^S et A sont toutes des variables extensives, elles sont donc proportionnelles à la surface S si les variables intensives du système telles que la température et la pression sont constantes. On peut donc intégrer (7) de la même manière que pour une phase massique ordinaire :

$$U^S = TS^S + \sum_i \mu_i n_i^S + \gamma A \quad (13)$$

En différentiant, on obtient :

$$dU^S = TdS^S + S^S dT + \sum_i \mu_i dn_i^S + \sum_i n_i^S d\mu_i + \gamma dA + Ad\gamma \quad (14)$$

En soustrayant de cette équation la relation (7), on obtient l'équation d'adsorption de Gibbs, qui est analogue à l'équation de Gibbs-Duhem pour les fluides :

$$0 = -S^S dT + \sum_i n_i^S d\mu_i + Ad\gamma \quad (15)$$

équation d'adsorption de Gibbs

Appliquons cette équation à un système à deux composés, un solvant 1 , l'eau par exemple, et un soluté tensioactif 2 qui s'adsorbe à la surface. On a alors :

$$n_1^S d\mu_1 + n_2^S d\mu_2 + Ad\gamma = 0 \quad (16)$$

soit
$$\frac{n_1^S d\mu_1}{A} + \frac{n_2^S d\mu_2}{A} = -d\gamma$$

En exprimant cette équation en fonction des nombres d'excès de surface Γ des composés 1 et 2 avec $\Gamma_i = \frac{n_i}{A}$ (en mol.m⁻²), on a : $-d\gamma = \Gamma_1 d\mu_1 + \Gamma_2 d\mu_2$ (17)

En posant que l'excès de surface du solvant 1 soit nul (convention de Gibbs), on a :

$$-d\gamma = \Gamma_2 d\mu_2 \quad (18)$$

soit
$$\Gamma_2 = -\left(\frac{d\gamma}{d\mu_2}\right)_T \quad (19)$$

À l'équilibre, les potentiels chimiques du soluté dans la phase superficielle et dans la phase aqueuse sont égaux et s'écrivent :

$$\mu_2 = \mu_2^0 + RT \ln a_2 \quad (20)$$

En utilisant la forme différentielle de cette relation, $d\mu_2 = RT \, d \ln a_2$ (21), on obtient la relation générale qui relie l'excès superficiel à la variation de tension en fonction de l'activité du soluté :

$$\boxed{\Gamma_2 = -\frac{1}{RT} \frac{d\gamma}{d \ln a_2}} \quad (22) \text{ isotherme de Gibbs}$$

Si une molécule adsorbée en surface occupe une aire A, une mole de substance occupera une surface $\mathcal{N}_a \cdot A$ (où \mathcal{N}_a = nombre d'Avogadro).

d'où :
$$\boxed{\Gamma_2 = \frac{1}{\mathcal{N}_a A}} \quad (23)$$

L'aire occupée par une molécule adsorbée à la surface d'un liquide pourra donc être déduite de la valeur de la concentration d'excès de surface Γ_2 :

$$\boxed{A = \frac{1}{\mathcal{N}_a \cdot \Gamma_2}} \quad (24)$$

III.5.2. Aspect thermodynamique de l'équilibre de micellisation

Selon le modèle de Tanford³⁷, l'enthalpie libre standard de micellisation qui s'écrit $\Delta G_m^0 = \mu_m^0 - \mu_1^0$ peut être exprimée sous forme de deux facteurs selon la relation (25) :

$$\Delta G_m^0 = \mu_m^0 - \mu_1^0 = U_m^0 - \mu_1^0 + W_m^0 \quad (25)$$

où $U_m^0 - \mu_1^0$ représente l'effet hydrophobe et W_m^0 l'énergie de répulsion des têtes hydrophiles entre elles dans le cas des tensioactifs ioniques. Ce terme sera négligé dans le cas de tensioactifs non ioniques.

Le terme U_m^0 est proportionnel au volume V de la chaîne carbonée, lui-même représenté en fonction du nombre de carbones de la chaîne. On peut donc écrire le terme $U_m^0 - \mu_1^0$ selon la relation suivante:

$$U_m^0 - \mu_1^0 = -8,82 - 2,94.(n_c - 2) + 10,5.(a_N - 0,21) + C \quad (26)$$

où a_N représente l'aire par molécule de surfactant, qui est une constante pour un nombre d'agrégation N donné, n_c le nombre de carbones de la chaîne aliphatique et C une constante traduisant le faible rôle du groupement CH_2 directement relié à la tête hydrophile dans l'hydrophobicité de la chaîne.

En rejoignant les facteurs constants, on obtient une relation générale linéaire (27) traduisant une proportionnalité entre l'enthalpie libre de micellisation et le nombre de carbones de la chaîne aliphatique.

$$\boxed{\Delta G_m^0 = \alpha.n_c + \beta} \quad (27)$$

le terme α représentant l'enthalpie libre de micellisation par groupement CH_2 et β une constante.

Cela signifie que dans une série homologue de tensioactifs, l'accroissement du nombre de CH_2 de la chaîne alkyle entraîne une augmentation de l'enthalpie libre ΔG_m^0 , s'expliquant par le fait que plus la chaîne aliphatique est longue, plus il faudra fournir de l'énergie pour extraire un tensioactif monomère de la micelle.

Sachant qu'à l'équilibre de micellisation, on a $\Delta G_m^0 = 2,3RT \log \text{CMC}$ (28), alors on a une relation linéaire entre le nombre de carbones de la chaîne hydrophobe d'un tensioactif et la valeur de sa CMC. Cette expression peut se représenter par le graphe suivant (Figure 33).

³⁷ C. Tanford, "The hydrophobic effect", 2nd Ed., Wiley, New York, 1980.

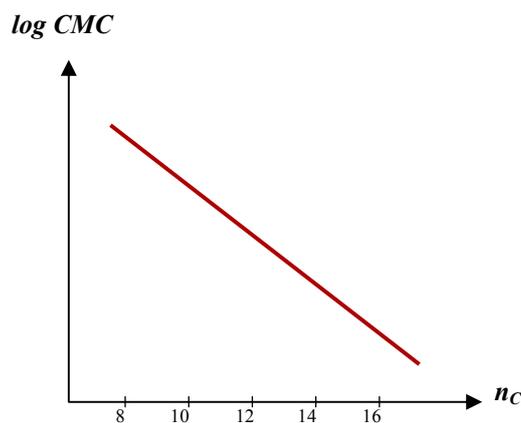


Figure 33. Représentation graphique traduisant la relation entre log CMC et la longueur de la chaîne carbonée.

Ainsi, comme le montre le graphe, plus le nombre de carbones aliphatiques augmente, plus la valeur de la CMC diminue.

IV. Objectif du travail

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à l'élaboration de nouveaux tensioactifs non ioniques à partir de glucides. Ces molécules, synthétisées à partir de substrats facilement accessibles et renouvelables tels que les sucres et les acides gras, constituent une voie émergente pour les industriels du fait de leur caractère non toxique et biodégradable.³⁸

Dans un premier chapitre, nous nous sommes orientés vers la synthèse de nouveaux tensioactifs glucidiques monocaténares et bolaformes. À cette fin, nous avons dans un premier temps *O*-glycosylé deux monosaccharides (galactose et glucose) et un disaccharide (lactose) par une longue chaîne oléfinique en utilisant une méthodologie microondes (Figure 34).

³⁸ M.T. Garcia, I. Ribosa, E. Campos, J. Sanchez Leal, *Chemosphere*, **1997**, 35(3), 545-556.

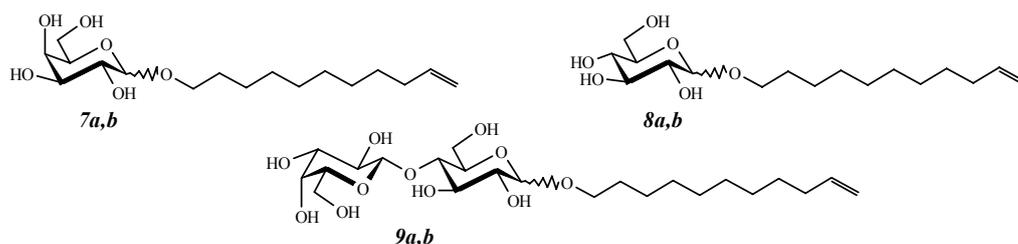


Figure 34. Tensioactifs monocaténaires originaux, synthétisés à partir de sucres par O-glycosylation.

Les composés bolaformes **16a,b**, **17a,b** et **18a,b** ont été obtenus par métathèse croisée suivie d'une réduction à partir des composés éthyléniques correspondants **7a,b**, **8a,b** et **9a,b** précédents (Figure 35).

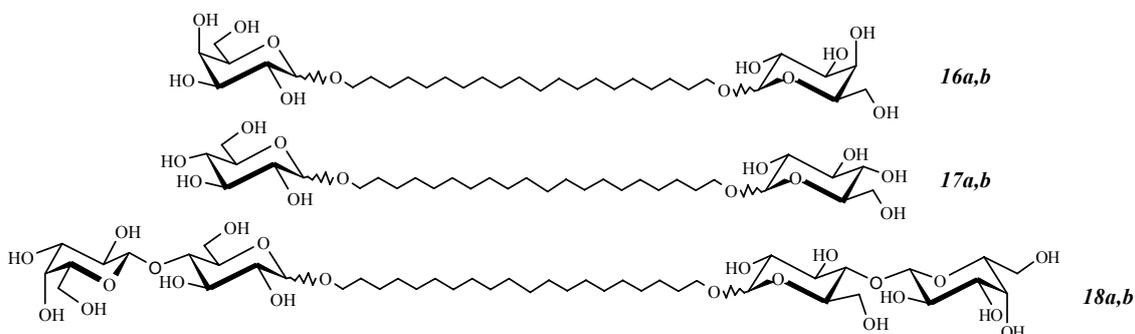


Figure 35. Tensioactifs bolaformes glucidiques synthétisés.

Une autre approche synthétique utilisant la cycloaddition 1,3-dipolaire ou "Click-Chemistry" a conduit à la synthèse des composés originaux de type monocaténaire **22** et **25** et bolaforme **28** (Figure 36). Cette réaction consiste à relier une partie azidée (portée par un glucide ou une longue chaîne) et une partie acétylénique (portée par une longue chaîne ou un glucide) entre elles, en formant un noyau triazole.

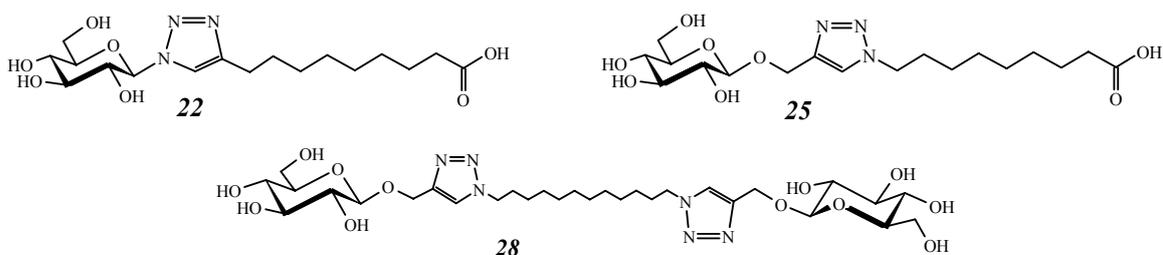


Figure 36. Nouveaux tensioactifs monocaténaires et bolaformes issus de la réaction de "Click-Chemistry".

Dans une seconde chapitre, les composés glucidiques **37**, **39** et **41** multibranchés ont été élaborés par la réaction de "Click-Chemistry" précédemment décrite. Ces tensioactifs originaux, nommés "star-like", sont présentés sur la Figure 37.

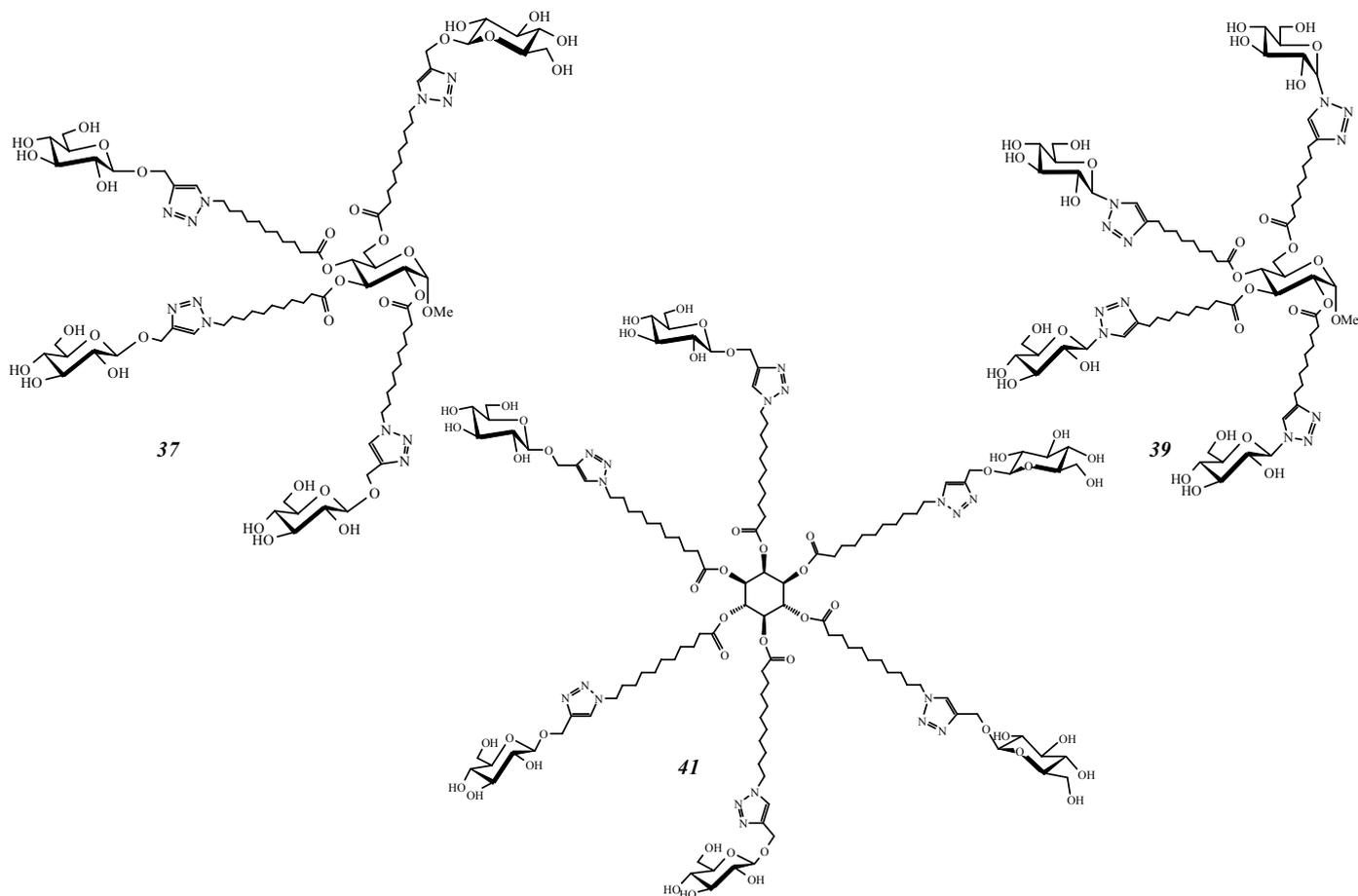


Figure 37. Tensioactifs multibranchés, baptisés "star-like" surfactants.

2ÈME PARTIE

RÉSULTATS & DISCUSSIONS

CHAPITRE I

SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DE TENSIOACTIFS GLUCIDIQUES MONOCATÉNAIRES ET BOLAFORMES

Nous observons dans ce chapitre la synthèse de tensioactifs glucidiques de type monocaténaire et bolaforme. La méthodologie générale adoptée, illustrée sur le Schéma 1, débute par la synthèse des composés monocaténaire par une réaction de *O*-glycosylation activée par micro-ondes. La réaction de métathèse croisée des oléfines permet d'obtenir les dimères éthyléniques à partir de leurs homologues monocaténaire. Enfin, une étape d'hydrogénation catalytique de la liaison éthylénique suivie d'une déprotection mène aux bolaformes attendus.

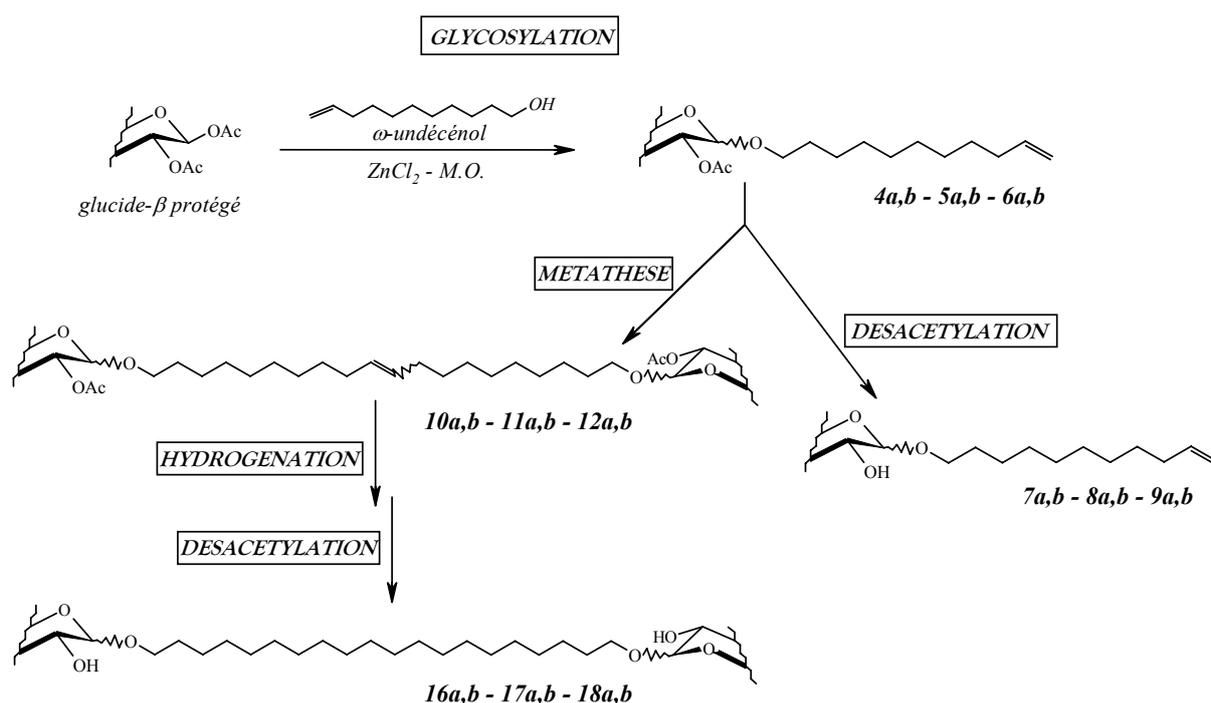


Schéma 1. Stratégie adoptée pour la synthèse de tensioactifs glucidiques monocaténaire et bolaforme.

Les glucides de départ retenus pour ces travaux sont le glucose, le galactose ainsi qu'un disaccharide, le lactose. Les étapes clés de cette stratégie étant la *O*-glycosylation et la métathèse croisée, nous nous proposons tout d'abord présenter ces deux réactions.

I. O-glycosylation et métathèse croisée: État de la question

I.1. La O-glycosylation

Bien que connue depuis le début du XX^{ème} siècle, la réaction de glycosylation constitue encore de nos jours un sujet actif d'étude en raison de la complexité des systèmes et le nombre de paramètres à contrôler (nature du donneur, stéréochimie, groupement protecteur).

I.1.1. O-glycosylation à partir de sucres libres

La méthode de Fischer est la méthode de O-glycosylation³⁹ la plus ancienne. Elle consiste à protoner de l'hydroxyle porté par le carbone anomérique d'un glucide non protégé, suivi de l'attaque nucléophile de l'alcool que l'on veut greffer (Figure 38).

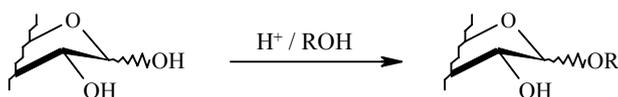
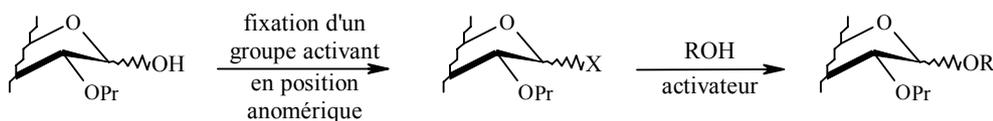


Figure 38. Méthode de Fischer.

Cette réaction est en fait une solvololyse et donc nécessite un excès d'alcool. C'est pourquoi elle est utilisée généralement pour fixer des substituants issus d'alcools facilement accessibles tels que les méthyles, benzyles ou allyles.

I.1.2. O-glycosylation à partir de sucre protégé et activé

La méthode de Koenigs-Knorr⁴⁰ a été introduite pour la première fois en 1901. C'est une réaction stoechiométrique qui passe par la formation d'un glucide halogéné en position anomérique à l'aide d'acides de Lewis ou de sels de métaux lourds, suivie de l'attaque nucléophile de l'alcool (Figure 39).



Pr = groupement protecteur (Ac, Bz, ...)

X = halogène

Figure 39. Méthode de Koenigs-Knorr.

³⁹ E. Fischer, *Chem. Ber.*, **1893**, 2, 400 ; E. Fischer, *Ber.*, **1895**, 28, 1145-1167.

⁴⁰ W. Koenigs, E. Knorr, *Chem. Ber.*, **1901**, 34, 957-981.

La *O*-glycosylation d'un sucre préalablement acétylé a été réalisée la première fois par Helferich et Hellibrecht⁴¹ en 1933 avec un phénol en présence d'acide paratoluènesulfonique. Elle peut être considérée comme la plus simple à mettre en œuvre (Figure 40).

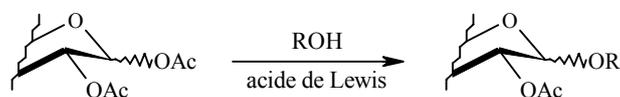


Figure 40. Glycosylation à partir d'un sucre 1-*O*-acétylé.

Cette méthode permet en principe d'obtenir uniquement l'anomère β lorsqu'on utilise un sucre possédant un groupement ester en position 2⁴² (Figure 41).

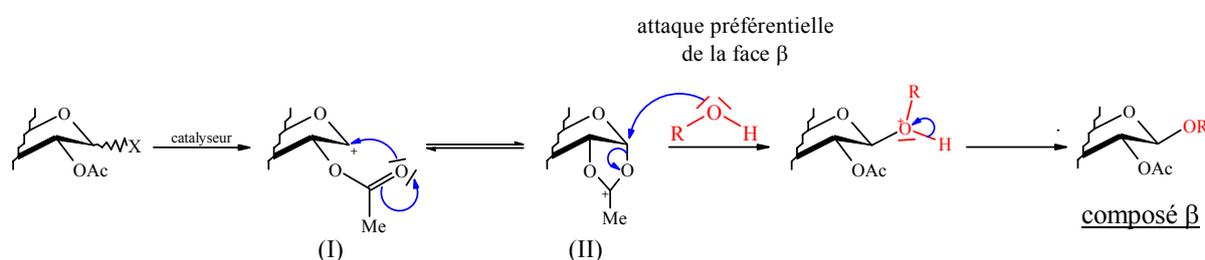


Figure 41. Participation du groupe voisin en position 2.

La formation d'un pont oxonium avec le groupement acétyle en position 2 va induire un encombrement du carbone anomérique, empêchant ainsi l'attaque de l'alcool par en-dessous. L'alcool attaque donc par en-dessus, favorisant ainsi la formation du stéréoisomère β . L'anomère α peut néanmoins se former au cours de la réaction. Cela s'explique par une compétition entre la formation de l'entité pontée (II) et l'attaque de la forme (I) par l'alcool. Dans ce cas, l'effet anomérique stabilisant la charge positive par résonance, conduit au produit thermodynamique α , énergétiquement le plus stable.

Par la suite d'autres systèmes se sont inspirés de ces travaux en faisant varier l'activateur (SnCl_4 ⁴³, ZnCl_2 ⁴⁴, ou $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ ⁴⁵) ou les groupes protecteurs (acétyle, benzoyle, benzyle,...).

⁴¹ B. Helferich, E. Schimitz-Hellibrecht, *Chem. Ber.*, **1933**, 66, 378-383 ; B.L. Helferich, S. Winkler, *Ber.*, **1933**, 66B, 1556-1558.

⁴² R.U. Lemieux, W.P. Shyluk, *Can. J. Chem.*, **1953**, 31, 528-535.

⁴³ S. Hanessian, J. Banoub, *Carbohydr. Res.*, **1977**, 59, 261-267 ; S. Konstantinovic, J. Predojevic, V. Pavlovic, S. Gojkovic, J. Csanadi, *J. Serbian Chem. Soc.*, **2001**, 66, 65-71.

⁴⁴ A. Loupy, A. Petit, J. Hamelin, F. Texier-Boullet, P. Jacquault, D. Mathe, *Synthesis*, **1998**, 1218-1232.

⁴⁵ D. Todorova, A. Ivanova, Ts. Milkova, *Dokladi na Bulgarskata Akademiya na Naukite*, **1994**, 47, 41-43.

Parmi l'importante littérature produite dans ce domaine, la méthode du trichloracétimide proposée par Schmidt et coll.⁴⁶ en 1980 constitue une bonne alternative à la méthode de Koenigs-Knorr. Elle repose sur la fixation d'un intermédiaire réactionnel obtenu par réaction du trichloroacétonitrile sur un sucre déprotégé en présence d'hydruure de sodium ou de carbonate de potassium.

1.1.3. O-glycosylation par activation micro-ondes

Au cours de ces dernières années, différents auteurs se sont intéressés à la réaction de glycosylation par activation micro-ondes⁴⁷. Cette méthode^{44,48,49} est un processus d'activation maintenant bien connu en synthèse organique. Elle est basée sur la propriété des molécules polaires à s'orienter dans un champ électrique (phénomène de polarisation dipolaire). En effet, le champ électrique alternatif contribue à l'alternance de l'orientation des dipôles, entraînant ainsi une agitation et donc un échauffement des particules. Cela se traduit par un chauffage à cœur plus homogène et instantané.

La glycosylation par micro-ondes d'un sucre acétylé a été développé par Loupy et coll.⁵⁰ en 1997. Elle met en jeu le couplage de glucose *peracétylé* et d'un alcool à longue chaîne (Figure 42).

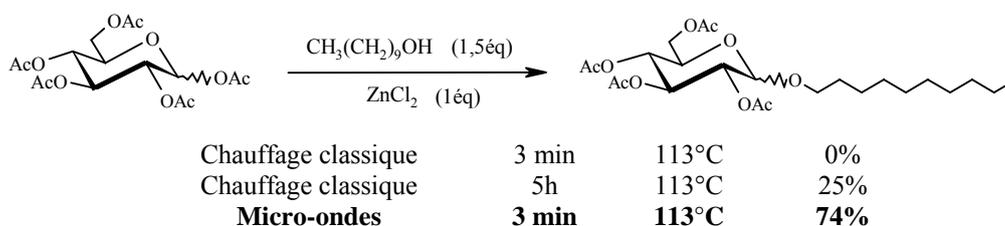


Figure 42. Glycosylation du D-glucopyranose avec le décanol par Loupy et coll.

Par chauffage classique et à 113°C, aucune évolution n'est observée au bout de 3 minutes. Par contre, après 5h de réaction, le glycoside est obtenu avec 25% de rendement. En revanche, activé par micro-ondes, ce couplage conduit au produit de glycosylation au bout de 3 minutes seulement et avec un rendement de 74%.

⁴⁶ R.R Schmidt, J. Michel, *Angew. Int. Ed. Engl.*, **1980**, 19, 731-732.

⁴⁷ pour revue: C.O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 6250-6284.

⁴⁸ A. Fini, A. Breccia, *Pure Appl. Chem.*, **1999**, 71(4), 573-579.

⁴⁹ D. Astruc, P. Dalko, H.H. Delville, A. Loupy, D. Michelet, F. Senein-Spinau, T. Seyden-Penne, *Ed. Grenoble Sciences*, **1999**.

⁵⁰ C. Limousin, J. Cleophax, A. Petit, A. Loupy, G. Lukacs, *J. Carbohydrate Chem.*, **1997**, 16(3), 327-342.

I.2. La métathèse des alcènes

Une première stratégie de synthèse des tensioactifs glucidiques bolaformes consiste à utiliser la réaction de métathèse croisée des oléfines à partir des tensioactifs monocaténaux issus de la *O*-glycosylation. Nous proposons tout d'abord un tour d'horizon des différentes réactions regroupées sous le terme de métathèse puis nous aborderons plus en détail la réaction qui nous intéresse, la métathèse croisée des oléfines.

I.2.1. Généralités

D'une manière générale, la réaction de métathèse consiste à faire réagir l'une sur l'autre, deux molécules éthyléniques pour former deux nouveaux alcènes résultant de l'échange des groupements alkylidènes substituant les alcènes initiaux (Schéma 2). Cette réaction permet d'accéder à une grande variété de molécules insaturées.

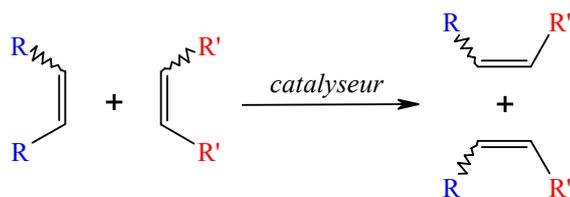


Schéma 2. Représentation simplifiée de la métathèse des alcènes.

En 1955, Anderson et Merckling⁵¹ ont découvert cette réaction en observant la polymérisation du norbornène en présence de dérivé du titane II. C'est Calderon et coll.⁵² qui ont proposé en 1967 le terme de métathèse des oléfines pour désigner ce type de réactions.

Jusqu'au milieu des années 80, cette réaction n'a pas connu beaucoup d'applications en synthèse organique du fait de la nature des catalyseurs employés. Les combinaisons catalytiques les plus rencontrées sont WCl_6/Bu_4Sn , $WOCl_4/EtAlCl_2$, $W(CO)_6/h\nu$, MoO_3/SiO_2 , ou encore Re_2O_7/Al_2O_3 .^{53,54} Toutefois ces catalyseurs nécessitent des conditions dures et l'emploi d'acides de Lewis forts souvent incompatibles avec un grand nombre de groupements fonctionnels.

⁵¹ A.W. Anderson, N.G. Merckling, Brevet n°US2721189.CAN 50:14596, **1955**.

⁵² N. Calderon, H.-Y. Chen, K.-W. Scott, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 8, 3327-3329.

⁵³ P. Krausz, F. Garnier, J.E. Dubois, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 437-438.

⁵⁴ T.M. Trnka, R.H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.*, **2001**, 34, 18-29.

Plus récemment, la mise au point de nouveaux catalyseurs plus tolérants vis-à-vis de groupements fonctionnels a relancé l'intérêt porté à cette réaction. On dénombre en fait cinq types de réactions sous le terme métathèse (Schéma 3).

* *La métathèse par fermeture de cycle " RCM " (Ring Closing Metathesis)* permet d'obtenir des cycles de tailles variées.

* *La métathèse des diènes acycliques " ADMet " (Acyclic Diene Metathesis)* conduit à des polymères insaturés.

* *La métathèse par ouverture de cycle " ROM " (Ring Opening Metathesis)* permet l'ouverture de cycles insaturés.

* *La métathèse de polymérisation par ouverture de cycle " ROMP " (Ring Opening Metathesis Polymerization)* permet de former des polymères insaturés à partir de monomères cycliques insaturés.

* *La métathèse croisée " CM " (Cross Metathesis)* conduit à l'échange des groupements alkylidènes portés par les alcènes identiques ou distincts, donnant naissance à deux nouvelles molécules.

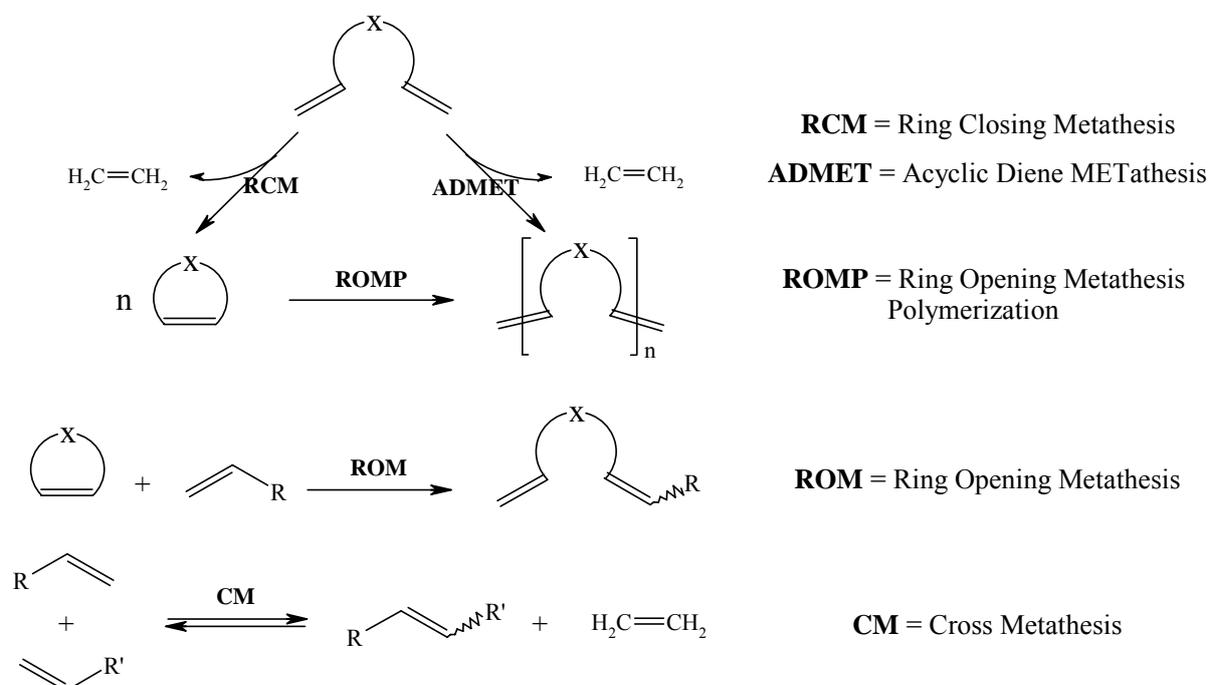


Schéma 3. Les différents types de métathèse.

Les réactions de métathèse permettent donc d'accéder à une grande variété de molécules insaturées qu'il aurait été difficile, voire impossible, de préparer autrement. Dans le cadre de notre travail, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la réaction de métathèse croisée.

1.2.2. Le nouvel essor de la réaction de métathèse

La recherche de nouveaux catalyseurs de métathèse a constitué un développement important dans le domaine de la chimie fine.⁵⁵ Les catalyseurs ainsi obtenus ont des structures bien définies dérivant notamment du tungstène⁵⁶, du titane⁵⁷ ou encore du tantale⁵⁸, et permettent de transformer des oléfines fonctionnalisées.

Les premiers catalyseurs utilisés sont les alkylidènes de molybdène⁵⁹ et de tungstène de formule générale (NAr)(OR')₂M=CHR⁶⁰, et en particulier le catalyseur au molybdène **A** (où M = Mo, Ar = 2,6-*i*Pr₂-C₆H₃, R = CMe₂Ph et R' = C(CH₃)(CF₃)₂) développé par Schrock et coll. (Figure 43).

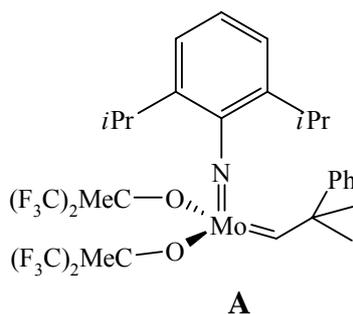


Figure 43. Catalyseur au molybdène (A).

⁵⁵ (a) Y. Chauvin, *C. R. Acad. Sci. Paris*, **1973**, 276(2), 169-171 ; (b) Y. Chauvin, D. Commereuc, D. Crupelinck, *Makromol. Chem.*, **1976**, 177(9), 2637-2646.

⁵⁶ Katz T. J., Lee S. J., Acton N., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 17, 4247-4250 ; Katz T. J., Sivavec T. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 737-738; Couturier J. L., Tanaka K., Leconte M., Basset J. M., Ollivier J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993**, 105, 99-102 (voir aussi *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1993, **32**, 94-95) ; Descotes G., Ramza J., Basset J. M., Pagano S., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 7379-7382 ; Ramza J., Descotes G., Basset J. -M., Mutch A., *J. Carbohydr. Chem.*, **1996**, 15, 125-136.

⁵⁷ R.H. Grubbs, W. Tumas, *Science*, **1989**, 243 (4893), 907-915.

⁵⁸ K.C. Wallace, A.H. Liu, J.C. Dewan, R.R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 4964-4977.

⁵⁹ R.R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112(10), 3875-3886.

⁶⁰ R.R. Schrock, R.T. DePue, J. Feldman, C.J. Schaverien, J.C. Dewan, A.H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110(5), 1423-1435.

Ce dernier présente cependant une extrême sensibilité à l'humidité et au dioxygène de l'air. Les conditions de réaction doivent donc être rigoureuses, sous une atmosphère parfaitement inerte.

Les deux métaux les plus utilisés pour l'élaboration des catalyseurs de métathèse sont le *molybdène* et surtout le *ruthénium*, car ce sont les métaux de transition les moins sensibles aux fonctions hétéroatomiques. Toutefois certains dérivés du tungstène possèdent une activité intéressante puisqu'ils tolèrent notamment des fonctions soufrées difficilement compatibles avec les catalyseurs au ruthénium et au molybdène. L'amélioration de la tolérance des catalyseurs passe par le développement de catalyseurs qui réagissent préférentiellement avec les oléfines plutôt qu'avec les fonctions hétéroatomiques ou le solvant.

1.2.3. Les catalyseurs de métathèse les plus récents

Les progrès les plus significatifs ont été réalisés par la synthèse des catalyseurs au ruthénium développés par Grubbs et coll.⁶¹ et ceux au molybdène étudiés par Schrock et coll.⁶² Nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux catalyseurs au ruthénium car ils montrent une bonne tolérance aux fonctions oxygénées (aldéhyde, cétone, alcool et acide).

1.2.3.1. Les catalyseurs de Grubbs de première génération

Le premier catalyseur au ruthénium synthétisé est le triphénylphosphine-3,3-diphénylprop-2-ényl-1-ylidenedichlororuthénium **B** obtenu par ouverture du cycle d'un 3,3-diphényl cyclopropène par un précurseur phosphine ruthénium. Son dérivé **C** est obtenu par le remplacement des groupes triphénylphosphines par des tricyclohexylphosphines⁶³ (Figure 44).

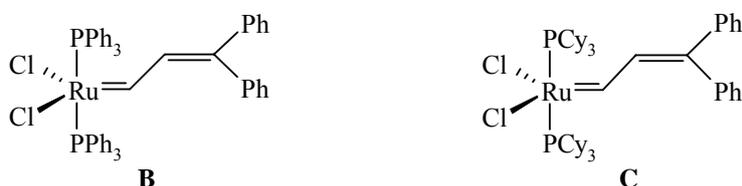


Figure 44. Catalyseurs au ruthénium développés par Grubbs et coll.⁶¹.

⁶¹ S.T. Nguyen, L.K. Johnson, R.H. Grubbs, J.W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114(10), 3974-3975.

⁶² (a) G.C. Bazan, J.H. Oskam, H.N. Cho, L.Y. Park, R.R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113(18), 6899-6907 ; (b) R.R. Schrock, *Top. Organomet. Chem.*, **1998**, 1, 1-36.

⁶³ S.T. Nguyen, R.H. Grubbs, J.W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115(21), 9858-9859.

Ces deux catalyseurs présentent une activité très importante aussi bien en ROMP qu'en RCM, mais ils restent relativement peu performants au niveau de l'initiation de la réaction. Pour améliorer ce paramètre, Grubbs et coll.⁶⁴ ont remplacé le groupement diphenylvinyle carbène par un groupement benzylidène. Ils ont ainsi obtenu entre autres le bis-(tricyclohexylphosphine) dichloro-ruthénium benzylidène **D** (Figure 45) qui s'est révélé être un catalyseur de choix, très stable, très réactif et très tolérant aux fonctions hétéroatomiques.

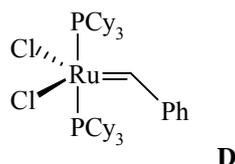


Figure 45. Catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération (D).

Ce catalyseur (appelé couramment *catalyseur de Grubbs I*) a ouvert la voie à un très vaste éventail de réactions de métathèse⁶⁵, y compris sur les oléfines fonctionnalisées. Il serait fastidieux d'énumérer toutes les synthèses réalisées avec ce catalyseur en raison du nombre très important de travaux publiés au cours de ces dernières années.⁶⁶

La nature des substituants fixés sur les carbones sp^2 des alcènes initiaux n'est pas le seul facteur déterminant pour le bon déroulement d'une réaction de métathèse. La position relative de la double liaison et d'une fonction oxygénée (un carbonyle par exemple) peut être importante. En effet, le centre métallique de l'intermédiaire fixé sur la double liaison peut se chélater avec cet hétéroatome (Figure 46a). Une telle interaction acide de Lewis/base de Lewis peut augmenter la possibilité de cyclisation interne d'un diène. Cependant si le chélate formé se présente sous la forme d'un cycle à 5 ou 6 chaînons, il peut s'avérer très stable et séquestrer le catalyseur dans cette forme improductive, entraînant la fin de la conversion vers le produit final⁶⁷ (Figure 46b).

⁶⁴ P. Schwab, R.H. Grubbs, J.W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118(1), 100-110.

⁶⁵ A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3012-3043.

⁶⁶ pour revue voir: K.C. Nicolaou, P.G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 4490-4527.

⁶⁷ A. Fürstner, G. Seidel, N. Kindler, *Tetrahedron*, **1999**, 55(27), 8215-8230.

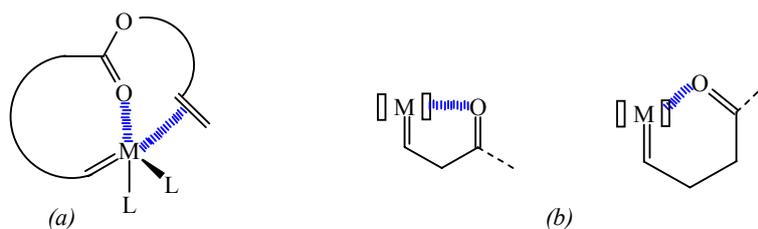


Figure 46. Formation de chélates pouvant favoriser ou inhiber la réaction de métathèse.
 (a) chélation de l'hétéroatome rendant une cyclisation interne du diène possible ;
 (b) séquestration du catalyseur métallique entraînant la fin de la conversion.

L'encombrement stérique du ligand peut aussi jouer un rôle favorable ou défavorable sur la réaction. Il est favorable par exemple, lorsqu'il "masque" une fonction amide ou amine. Par contre il est défavorable lorsque les oléfines sont di-, tri- ou tétrasubstituées.⁶⁸

1.2.3.2. Les catalyseurs de deuxième génération

Dans le but d'améliorer les performances des catalyseurs de métathèse, de nombreux autres complexes du ruthénium ont été proposés depuis le premier catalyseur au ruthénium. Parmi les catalyseurs nouvellement développés, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à ceux dérivant du catalyseur de Grubbs, dont un des groupes tricyclohexylphosphine est remplacé par un ligand hétérocyclique azoté insaturé **E**⁶⁹ ou saturé **F**⁷⁰ (Figure 47). En effet, ils se sont révélés extrêmement réactifs même vis-à-vis de substrats qui ne réagissaient pas avec les catalyseurs habituels au ruthénium du fait du ligand alkylidène beaucoup plus labile puisque celui-ci occupe une position relative *anti* vis-à-vis du ligand tricyclohexylphosphine. Ces nouveaux catalyseurs **E** et **F** permettent d'effectuer des réactions de métathèse sur des oléfines électro-déficientes, notamment en position α d'une fonction carbonyle ou carboxyle.

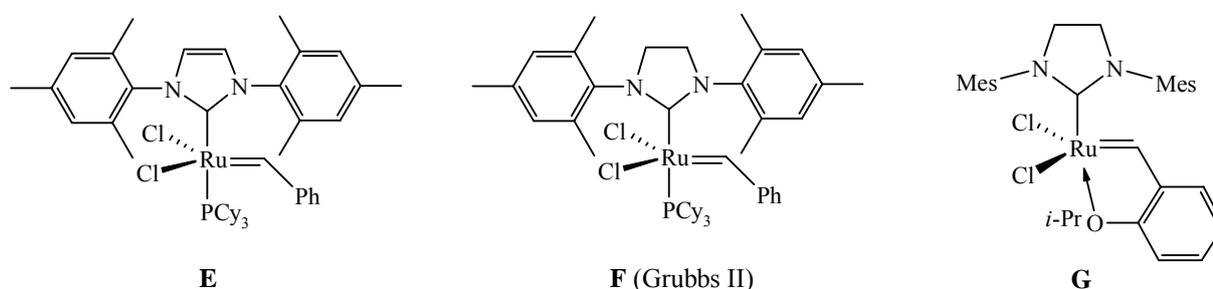


Figure 47. Catalyseurs de deuxième génération à base de ruthénium.

⁶⁸ T.R. Hoye, H. Zhao, *Org. Lett.*, **1999**, 1(7), 1123-1125.

⁶⁹ A. Fürstner, O.R. Thiel, L. Ackermann, H.J. Schanz, S.P. Nolan, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65(7), 2204-2207.

⁷⁰ M. Scholl, S. Ding, C.W. Lee, R.H. Grubbs, *Org. Lett.*, **1999**, 1(6), 953-956.

En 2000, Blechert et coll.⁷¹ ont également décrit, pour la première fois, des réactions de métathèse croisée à partir de l'acrylonitrile en utilisant un nouveau catalyseur (**G**), caractérisé par un ligand bidentate supposé fournir un site de coordination pendant la réaction (Figure 47). Dernièrement, plusieurs tentatives d'immobilisation des catalyseurs de type Grubbs sur des supports solides ont également été rapportées.⁷² Cependant, cette méthode, bien que très séduisante, nécessite encore quelques mises au point et la recherche de catalyseurs supportés alliant efficacité et fort taux de recyclage reste d'actualité.

1.2.4. Mécanisme de la métathèse

En 1971 Hérisson et Chauvin⁷³ ont proposé, pour les systèmes existants à l'époque, un mécanisme basé sur le postulat qu'un intermédiaire métallacyclobutane se forme par alternance de cycloaddition [2+2] et de cycloréversion à partir d'un métallocarbène (Schéma 4).

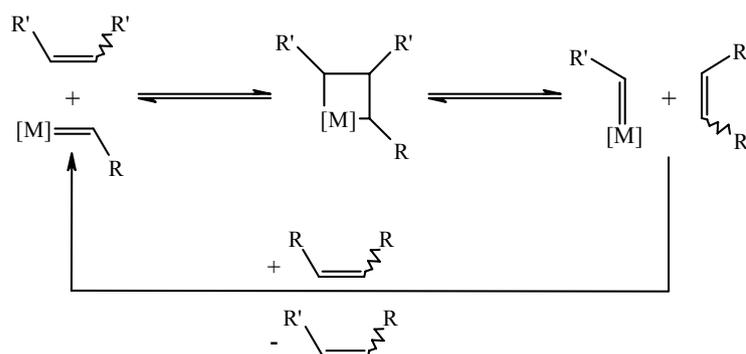


Schéma 4. Mécanisme de la réaction de métathèse des alcènes proposé par Hérisson et Chauvin.

C'est en se basant sur l'idée d'un mécanisme métallocarbénique énoncé par Chauvin que Grubbs et coll.⁷⁴ ont réalisé une étude très complète à partir des catalyseurs **B** et **C**, afin de mettre en évidence les différentes étapes de ce processus complexe ainsi que l'influence du ligand sur l'activité catalytique du catalyseur **B** (Figure 48).

⁷¹ S. Gessler, S. Randl, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9973-9976 ; S. Randl, S. Gessler, H. Wakamatsu, S. Blechert, *Synlett*, **2001**, 430-432.

⁷² S.T. Nguyen, R.H. Grubbs, *J. Organomet. Chem.*, **1995**, 497, 195-200 ; M. Ahmed, A.G.M. Barrett, D.C. Braddock, S.M. Cramp, P.A. Procopiou, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 8657-8662 ; Q. Yao, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39, 3896-3898 ; S.C. Schurer, S. Gessler, N. Buschmann, S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39, 3898-3901.

⁷³ J.L. Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.*, **1971**, 141, 161-176.

⁷⁴ E.L. Dias, S.B.T. Nguyen, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 3887-3897.

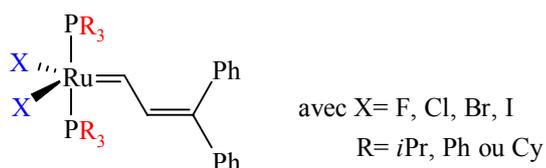


Figure 48. Exemples de divers ligands du catalyseur (B).

Il a été montré dans un premier temps que les phosphines les plus encombrées et les plus électro-donneurs conduisaient aux catalyseurs les plus actifs. Ainsi, le classement de la réactivité en fonction du substituant de la phosphine varie dans le sens $\text{PPh}_3 \ll \text{P}i\text{Pr}_2\text{Ph} < \text{PCy}_2\text{Ph} < \text{P}i\text{Pr}_3 < \text{PCy}_3$. De plus, le remplacement du ligand chlore sur ces différentes structures, par d'autres halogènes, a montré que le ligand Cl était celui qui conduisait généralement aux meilleurs rendements.

En 1998, Grubbs et coll.⁷⁵ ont reporté une étude mécanistique de la métathèse des alcènes terminaux. Ils ont étudié les intermédiaires réactionnels afin d'expliquer la différence de réactivité observée entre les alcènes encombrés et entre les isomères *Z* et *E* des alcènes internes. En effet, une oléfine encombrée ou une oléfine interne de configuration *E* réagiront moins vite. La première constatation effectuée est que le catalyseur **B** n'est actif que pour les réactions de ROMP de grandes chaînes. Le remplacement des groupes triphénylphosphines par des groupes tricyclohexylphosphines ou tri-*iso*-propylphosphines plus encombrants, a permis d'étendre l'activité de ce catalyseur à des cycles plus courts et aux oléfines acycliques. Le catalyseur au ruthénium de première génération qui présente l'initiation la plus rapide pour les réactions de ROMP, RCM et ADMet, est le catalyseur **D**. Le mécanisme complet proposé par Grubbs et coll. pour la métathèse d'alcènes terminaux est représenté sur le Schéma 5.

⁷⁵ M. Ulman, R.H. Grubbs, *Organometallics*, **1998**, 17(12), 2484-2489.

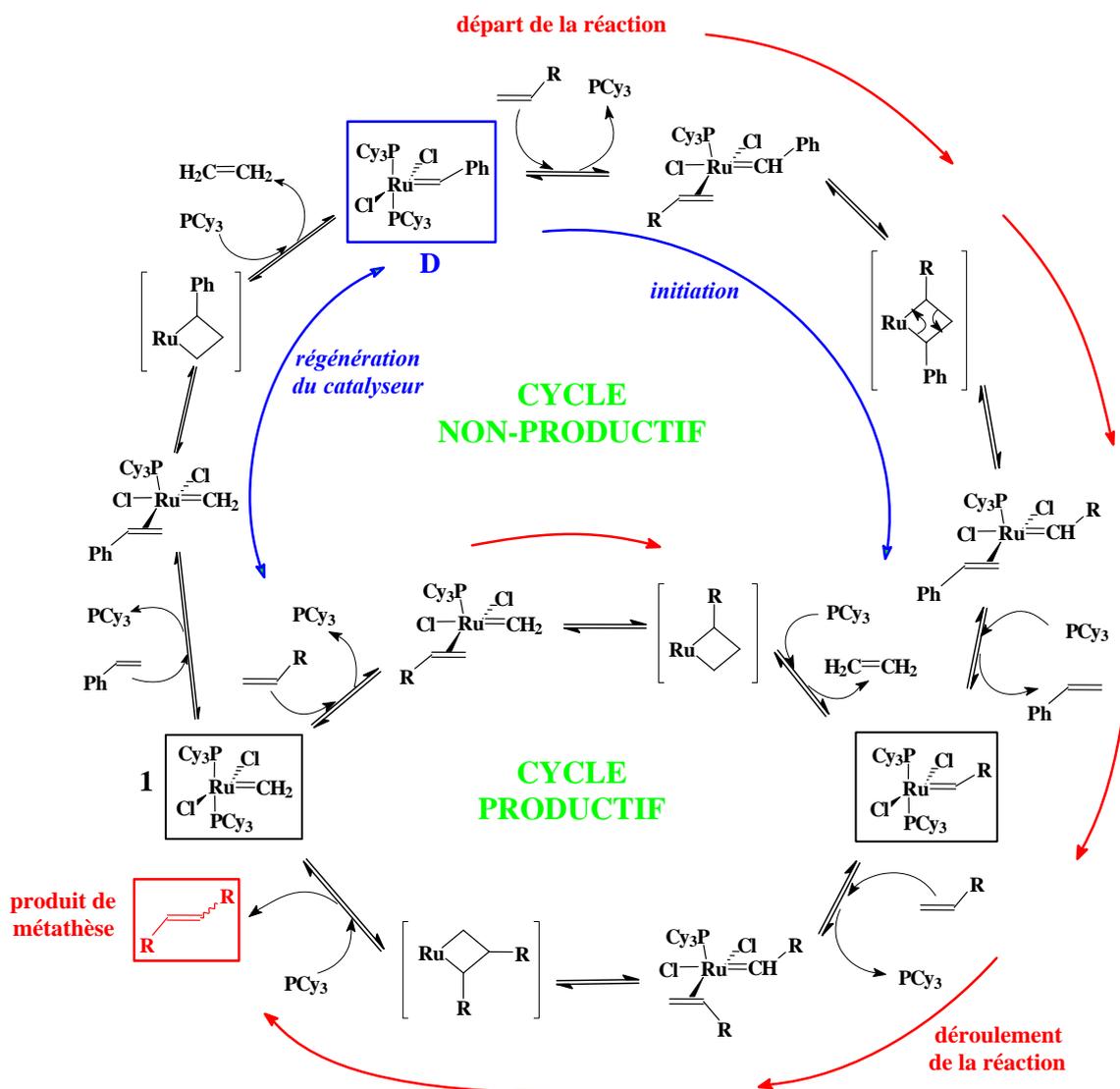


Schéma 5. Mécanisme de la réaction de métathèse des oléfines terminales.⁷⁶

On peut distinguer deux cycles dans ce mécanisme, un cycle, dit *non productif*, au cours duquel la métathèse est initiée et/ou le catalyseur régénéré, le deuxième, dit *productif*, permet d'obtenir le produit souhaité et passe par l'intermédiaire d'un ruthénium méthylidène **1**. Le complexe **1** est en fait l'espèce réactive dans le cas d'alcènes terminaux ; c'est de sa stabilité et de sa réactivité dont dépendra la réaction de métathèse.

De la capacité de **D** ou plus généralement du catalyseur, à fixer l'oléfine de départ, dépendra l'étape d'initiation. Plus l'encombrement stérique de l'oléfine augmente, plus le taux

⁷⁶ M.S. Sanford, M. Ulman, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 749-750 ; M.S. Sanford, J.A. Love, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 6543-6554.

de conversion baisse. S'appuyant sur cette constatation, on peut dire que, par exemple, les oléfines terminales disubstituées ne réagissent pas.

Le positionnement de l'oléfine et surtout de son substituant R par rapport à l'atome de ruthénium est important : il peut y avoir gêne stérique si R est placé d'un côté ou de l'autre du ruthénium. Dans le cas des oléfines internes, celles de configuration *Z* ne peuvent venir se lier au ruthénium que dans un seul sens afin de minimiser les interactions stériques au maximum. Par contre, lorsqu'une oléfine de configuration *E* se fixe sur le centre métallique, deux manières sont envisageables mais toutes deux présentent des interactions stériques avec les substituants du ruthénium (Figure 49).

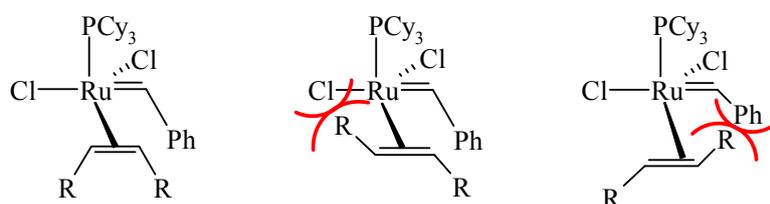


Figure 49. Positionnement relatif des oléfines Z et E par rapport au ruthénium.

Ce constat permet d'expliquer pourquoi l'étape d'initiation de la métathèse d'oléfines internes de configuration *E* est plus lente que pour les mêmes oléfines de configuration *Z*.

1.2.5. Exemples d'applications de la métathèse en Chimie fine

Les applications de la métathèse en chimie fine sont extrêmement nombreuses. Compte tenu de la finalité de ce travail, nous nous sommes particulièrement intéressés à l'utilisation de ce système catalytique en chimie des glucides.

Le volume des travaux publiés sur les RCM, les ROM et leurs combinaisons, a largement surpassé ceux concernant la CM. Actuellement, la chimie des dérivés glucidiques utilise la métathèse croisée pour la formation de liaison carbone-carbone intermoléculaire. La fonction alcène est le plus souvent portée par un groupement fixé en position anomérique du glucide. Ce sucre peut être sous la forme de pyranose ou furanose.

L'application de la CM en synthèse organique pose le problème de sélectivité et de configuration *Z* ou *E* des produits obtenus. En effet, comme le montre la Figure 50, la réaction entre deux oléfines terminales différentes, cas le plus simple, conduit à trois produits : un produit hétérodimérique et deux produits homodimériques, chacun pouvant être obtenu sous

la forme d'un mélange des deux isomères *E* et *Z*. Ce type de réactions peut donc mener à des mélanges complexes comportant potentiellement jusqu'à six produits différents. Compte tenu du nombre de combinaisons possibles, la situation se complique lorsque l'on utilise, comme substrats de départ, des oléfines substituées sur les deux carbones sp^2 .

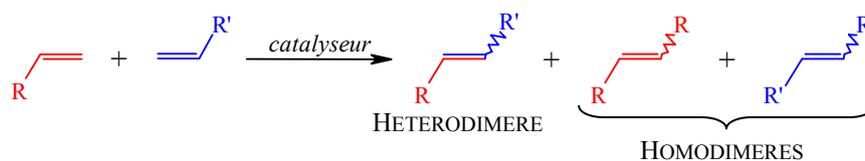
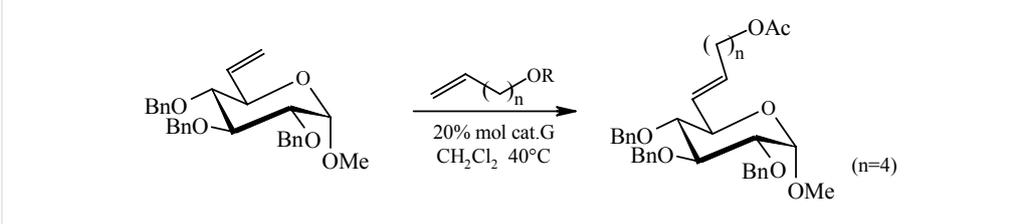
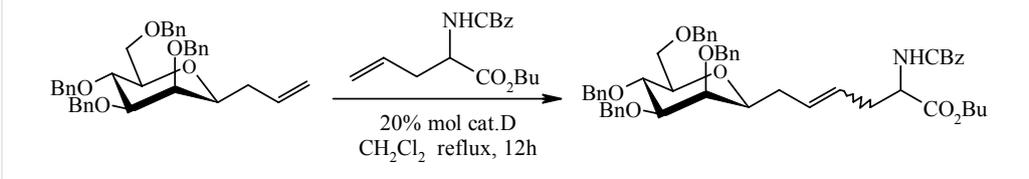
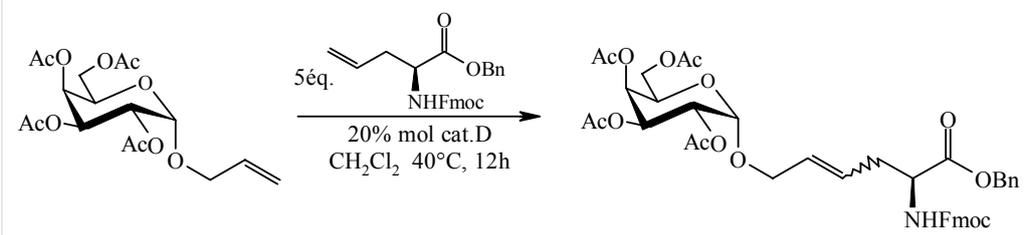
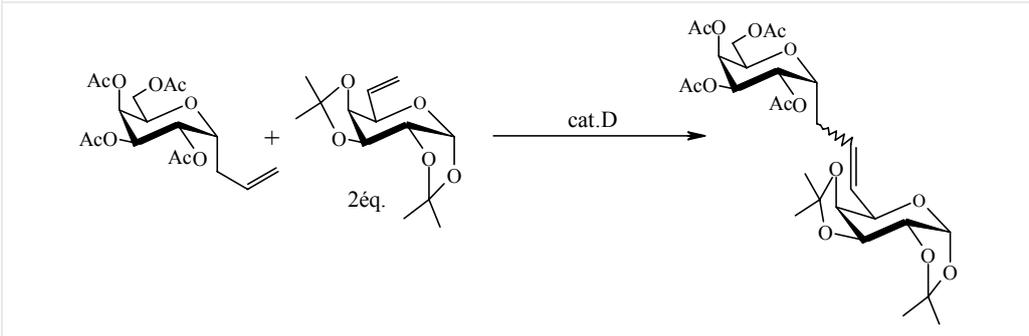


Figure 50. Produits obtenus par CM de deux oléfines différentes.

Cette stratégie de synthèse est utilisée en particulier pour la réalisation de molécules plus ou moins complexes à base de glucides ou de polysaccharides. Nous avons répertorié quelques exemples de synthèses dans le Tableau 4.

Tableau 4. Exemples de métathèse croisée en synthèse de dérivés glucidiques.

Réactions	Rendements
	66% ⁷⁷
	60% ⁷⁸ (E/Z 4:1)
	70% ⁷⁹
	89% ⁸⁰ (E/Z 2:1)

Cependant, la réaction de deux oléfines identiques diminue le nombre des produits formés : il n'y a plus que les produits *Z* et *E*, la réaction est alors appelée *self-métathèse* ou *homodimérisation*.

Les réactions d'homodimérisation sont des réactions de métathèse croisée particulières pour lesquelles il y a une seule oléfine de départ dissymétrique (Figure 51). Il en résulte une simplification de la procédure allant de pair avec la diminution du nombre de produits formés.

⁷⁷ M.H.D. Postema, J.L. Piper, *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 7095-7099.

⁷⁸ R. Dominique, B. Liu, S.K. Das, R. Roy, *Synthesis*, **2000**, 6, 862-868.

⁷⁹ K. Biswas, D.M. Coltrat, S.J. Danishefsky, *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 6107-6110.

⁸⁰ R. Roy, S.K. Das, R. Dominique, M.C. Trono, F. Hernandez-Mateo, F. Santoyo-Gonzalez, *Pure Appl. Chem.*, **1999**, 71, 565-571.

Ces derniers sont au maximum deux, correspondant aux isomères *E* et *Z* du produit de couplage.

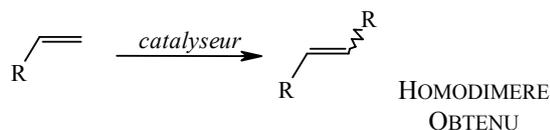


Figure 51. Réaction d'homodimérisation - Cas général.

Dans le domaine de la chimie des sucres, Roy et coll.^{81,82} se sont plus particulièrement intéressés aux homodimères dérivant des allyl D-galactopyranosides (Tableau 5). Les réactions d'homodimérisation sont effectuées en présence du catalyseur au ruthénium **D** et conduisent aux dimères glucidiques avec des rendements compris entre 66 et 95% et une sélectivité *E/Z* variant de 1,3/1 à 4/1.

Tableau 5. Exemples de synthèse de bolaformes glucidiques par homodimérisation.

Réactions		Rendement
		95% ⁸³ (<i>E/Z</i> 4:1)
		89% ⁸³ (<i>E/Z</i> 4:1)
		67% ⁸¹ (<i>E/Z</i> 1,3:1)
		66% ⁸² (<i>E/Z</i> 5:2)

⁸¹ R. Roy, S.K. Das, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **2000**, 519-529.

⁸² S.K. Das, R. Dominique, C. Smith, J. Nagra, R. Roy, *Carbohydrate Letters*, **1999**, 3(5), 361-368.

À noter qu'au sujet de la formation d'hétérodimères, Grubbs et coll.⁸³ ont montré qu'une stratégie en 2 étapes, faisant réagir un alcène sur un homodimère différent, conduisait à de très bons rendements (Figure 52).

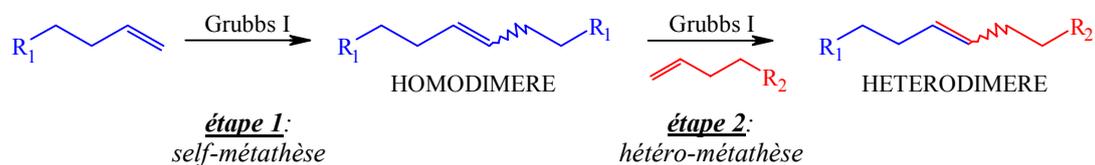


Figure 52. Réaction générale de formation d'hétérodimère (avec $R_1 \neq R_2$).

La première étape consiste tout d'abord à élaborer l'homodimère d'une des deux oléfines par self-métathèse. Le dimère synthétisé est ensuite mis à réagir avec la seconde oléfine pour conduire préférentiellement au produit comportant deux substituants différents (Figure 53).

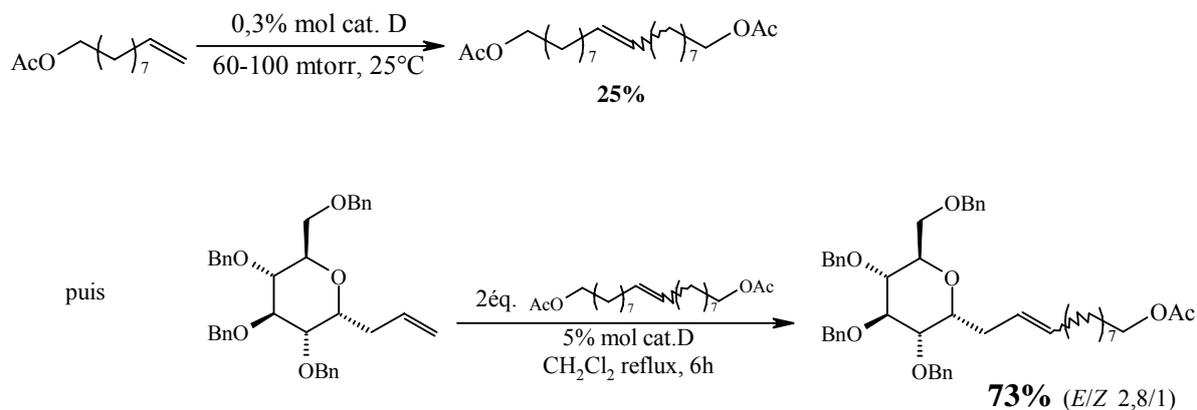


Figure 53. Exemple de synthèse de dimères par self-métathèse.

⁸³ H.E. Blackwell, D.J. O'Leary, A.K. Chatterjee, R.A. Washenfelder, D.A. Bussmann, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 58-71.

II. Résultats et discussions

Nous abordons dans cette partie la synthèse de tensioactifs bolaformes glucidiques possédant un bras espaceur à 20 carbones. Trois sucres ont été utilisés à cette fin, le glucose, le galactose et le lactose. Pour cela, nous nous proposons de synthétiser un intermédiaire monocaténaire de type alkylglycoside, possédant une insaturation terminale, que l'on couple par métathèse croisée des oléfines (Schéma 1).

II.1. Synthèse de tensioactifs glucidiques monocaténaires

La stratégie en deux étapes envisagée pour la synthèse de tensioactifs monocaténaires est illustrée sur le Schéma 6. Elle débute par le couplage entre un glucide *peracétylé* et un alcool à longue chaîne insaturée, l' ω -undécénol. Cette étape est réalisée par *O*-glycosylation couplée à une activation micro-ondes à partir de deux monosaccharides, le glucose **1** et le galactose **2**, et d'un disaccharide, le lactose **3**. Enfin, une étape de déprotection du résidu osidique fait apparaître les fonctions hydroxyles, constituant le pôle hydrophile du tensioactif. Cette synthèse aboutit à un mélange des anomères α et β , qui sont séparés par chromatographie sur gel de silice.

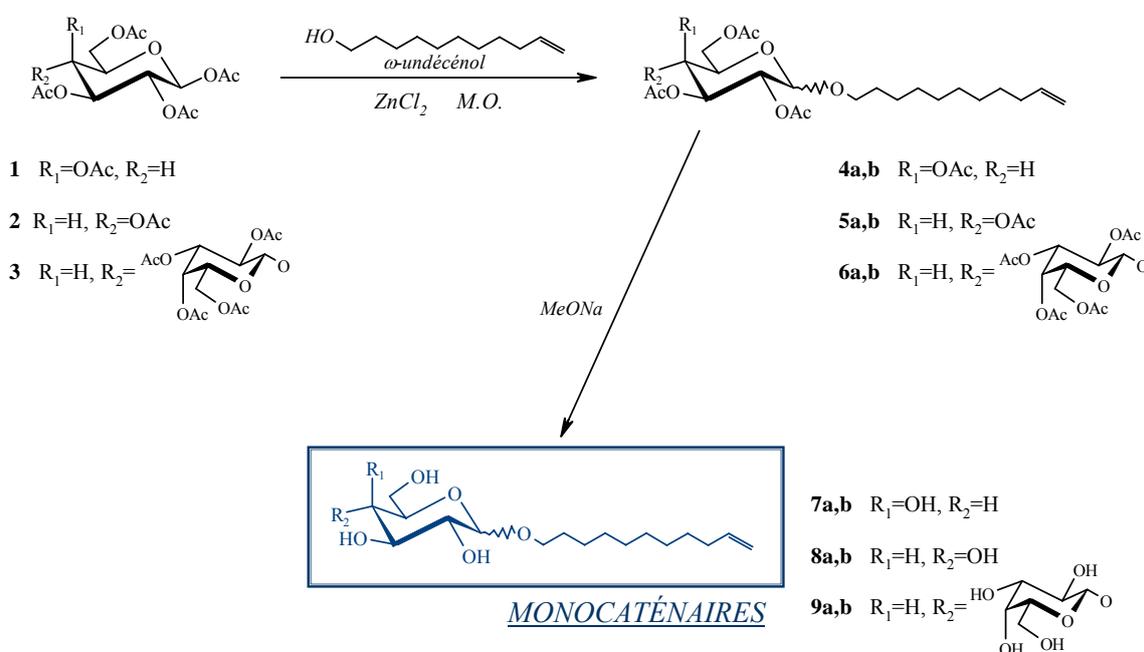


Schéma 6. Schéma général de synthèse des tensioactifs glucidiques monocaténaires.

L'analyse du Tableau 6 nous amène à faire les observations expérimentales suivantes.

i. L'utilisation de l'activation microonde a conduit à des temps de réaction très brefs, de 1 à 3 minutes, par opposition au chauffage classique qui nécessite des durées de l'ordre de quelques heures.⁵⁰

ii. Il est délicat de tirer des conclusions quant à l'influence de la quantité de réactifs sur les rendements et la stéréochimie. On peut cependant constater qu'un excès d'alcool est nécessaire pour réaliser le couplage (entre 2,5 à 5 éq.). La quantité de ZnCl₂ doit être comprise entre 2,2 et 2,5 éq. afin de conduire aux rendements maximums.

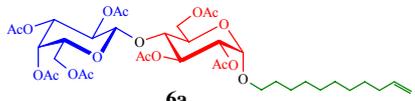
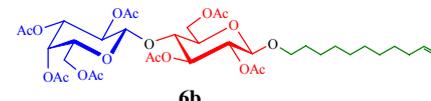
iii. Chaque sucre a nécessité une optimisation des paramètres d'activation M.O. pour aboutir aux meilleurs rendements. Toutefois, la glycosylation du disaccharide s'est avérée être plus difficile à réaliser que pour ses homologues monosaccharidiques. Ce rendement plus faible peut être expliqué par une coupure de la liaison β -1,4 entre les deux unités osidiques, causée l'acidité du milieu (engendrée par ZnCl₂). Ce rendement modéré est toutefois en accord avec la littérature.⁸⁴

La stéréosélectivité α - β des tensioactifs undécyléniques synthétisés est sensible aux paramètres de la réaction, variant de 0,19 à 1,23. Toutefois la plupart des essais montrent que l'anomère β est formé majoritairement. Cette observation suggère un mécanisme impliquant la participation du groupement acétyle voisin en C-2 (Figure 41).

Tous ces composés (sous leurs formes α et β) ont été caractérisés par RMN du proton. À titre d'exemple, le Tableau 7 présente les données spectroscopiques des undécényl lactosides α et β peracétylés obtenus par *O*-glycosylation.

⁸⁴ S. Koto, M. Hirooka, T. Tashiro, M. Sakashita, M. Hatachi, T. Kono, M. Shimizu, N. Yoshida, S. Kurasawa, N. Sakuma, S. Sawazaki, A. Takeuchi, N. Shoya, E. Nakamura, *Carbohydr. Res.*, **2004**, 339, 2415-2424.

Tableau 7. Attribution des signaux des spectres RMN ¹H des lactosides α et β-undécényléniques 6a et 6b, réalisés dans CDCl₃.

	 6a			 6b		
	δ (ppm)	figure	J (Hz)	δ (ppm)	figure	J (Hz)
H-1'glc	4,97	d	3,4	4,45	d	8,0
H-2'glc	4,77	dd	3,8 / 10,2	4,88	dd	8,0 / 9,5
H-3'glc	5,47	t	9,6	5,19	t	9,3
H-4'glc	3,72	t	9,7	3,79	t	9,2
H-5'glc	3,91	ddd	1,5 / 4,3 / 9,9	3,59	ddd	1,8 / 4,8 / 9,7
H-6'a glc (1H)	4,44	dd	2,0 / 12,1	4,48	dd	1,7 / 11,5
H-6'b glc (1H)	4,06	dd	3,6 / 11,0	4,09	dd	4,4 / 11,8
H-1''gal	4,48	d	7,9	4,48	d	7,9
H-2''gal	5,12	dd	7,8 / 10,4	5,11	dd	7,9 / 10,4
H-3''gal	4,95	dd	3,3 / 10,4	4,95	dd	3,0 / 10,4
H-4''gal	5,35	de	2,8	5,34	de	2,8
H-5''gal	3,87	te	6,8	3,87	te	6,8
H-6''a gal (1H)	4,15	dd	6,4 / 11,2	4,13	dd	6,4 / 11,2
H-6''b gal (1H)	4,08	dd	7,5 / 11,1	4,08	m	
H-1a	3,65	dt	6,6 / 9,8	3,82	dt	6,4 / 9,4
H-1b	3,39	dt	6,8 / 9,8	3,44	dt	6,8 / 9,6
H-2 et H-9 (CH₂)	1,61	m		1,60	m	
H-3 à H-8 (CH₂)	1,28	m		1,26	m	
H-10 (CH=)	5,81	ddt	6,7 / 10,3 / 16,9	5,80	ddt	6,6 / 10,2 / 16,9
H-11_{trans} (=CH₂)	4,99	dq	1,6 / 16,3	4,99	dq	1,7 / 16,7
H-11_{cis} (=CH₂)	4,92	dq	0,9 / 10,8	4,93	dq	0,9 / 10,8
acétyles (21H)	1,9 à 2,2	s		1,9 à 2,2	s	

Le proton anomérique des anomères β se présente sous la forme d'un doublet à 4,45 ppm avec une constante de couplage de 8,0 Hz, tandis que son homologue α voit son proton anomérique résonner sous la forme d'un doublet plus déblindé à 4,97 ppm, avec une constante de couplage caractéristique de 3,4 Hz. De plus, on note le déblindage des protons situés en

position 1 (H-1a et H-1b) de la chaîne aliphatique ainsi que la présence de deux types de signaux caractéristiques de la liaison éthylénique terminale. L'analyse de ces signaux fait apparaître un ddt à 5,81 ppm ($J = 6,7 / 10,3 / 16,9$ Hz) correspondant au proton interne de la double liaison (H-10) et deux dq à 4,99 ppm ($J = 1,6 / 16,3$ Hz) et 4,93 ppm ($J = 0,9 / 10,8$ Hz) attribués aux deux protons terminaux de la chaîne, respectivement H-11 *trans* et H-11 *cis*. Les constantes de couplage de l'ordre de 11,0 Hz et 17,0 Hz correspondent respectivement au couplage avec les protons *Z* et *E*.⁸⁵ La RMN ¹³C montre l'apparition de deux signaux vers 114 et 140 ppm correspondant aux carbones éthyléniques, respectivement HC= et =CH₂.

L'analyse IR montre la présence d'une bande de vibration vers 1750 cm⁻¹ attribuée aux carbonyles des groupements acétyles. L'apparition de bandes de faible intensité vers 3018 et 1640 cm⁻¹, caractéristiques respectivement des =C-H et C=C de la double liaison, ainsi que de bandes à 2850 et 2950 cm⁻¹, correspondant aux vibrations d'élongation des CH₂, confirme le greffage de la chaîne alkyle sur l'unité glucidique.

II.1.2. Désacétylation des alkylglycosides

Les composés **4a,b**, **5a,b** et **6a,b** ont été désacétylés en milieu basique par la méthode classique de Zemplén⁸⁶ par le système MeONa / MeOH / CH₂Cl₂ (Figure 55).

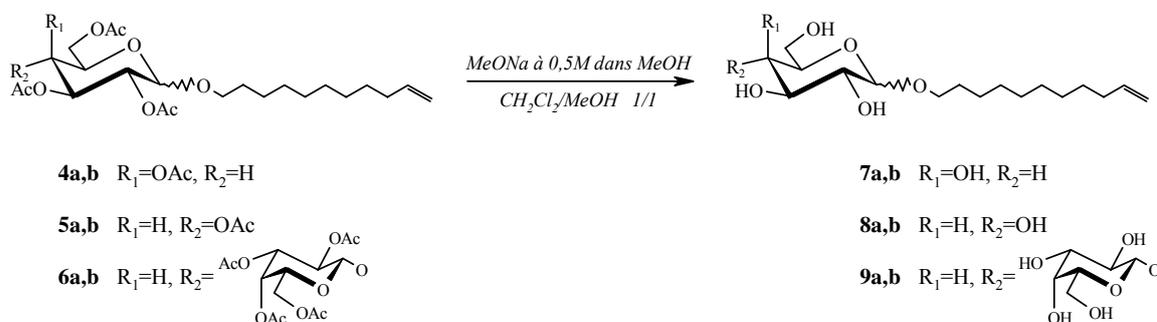


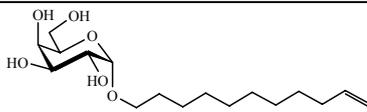
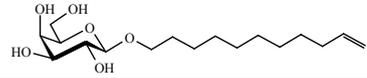
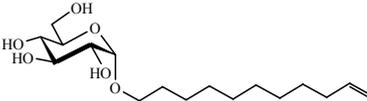
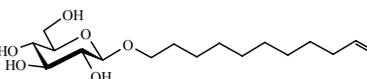
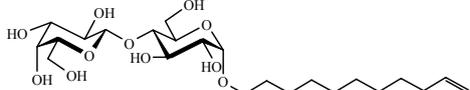
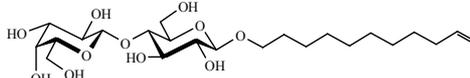
Figure 55. Désacétylation des tensioactifs monocaténaires peracétylés par la méthode de Zemplén.

Les produits déprotégés **7a,b**, **8a,b** et **9a,b** ont été obtenus après purification par chromatographie avec des rendements quasi quantitatifs. Les conditions d'obtention de ces produits déprotégés figurent dans le Tableau 8 ci-après.

⁸⁵ H. Günther, *La spectroscopie de RMN*, Ed. Masson, Paris, **1994**.

⁸⁶ G. Zemplén, E. Pacsu, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1929**, 62, 1613-1614.

Tableau 8. Tableau récapitulatif des rendements de désacétylation des tensioactifs monocaténaire ω -undécyléniques finaux.

	<i>glycosides</i>	<i>MeONa</i>	<i>temps</i>	<i>rdt</i>
7a		4 éq.	4h	98%
7b		4 éq.	2h	95%
8a		8 éq.	3h	quantitatif
8b		4 éq.	2h	96%
9a		12 éq.	16h	quantitatif
9b		4 éq.	4h30	91%

Pour tous ces produits, on observe en IR la disparition de la bande de vibration des carbonyles (C=O) des acétyles vers 1750 cm^{-1} et l'apparition d'une bande large vers $3350\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ caractéristique des groupements hydroxyles, confirmant la déprotection des unités glucidiques. La Figure 56 illustre cette observation.

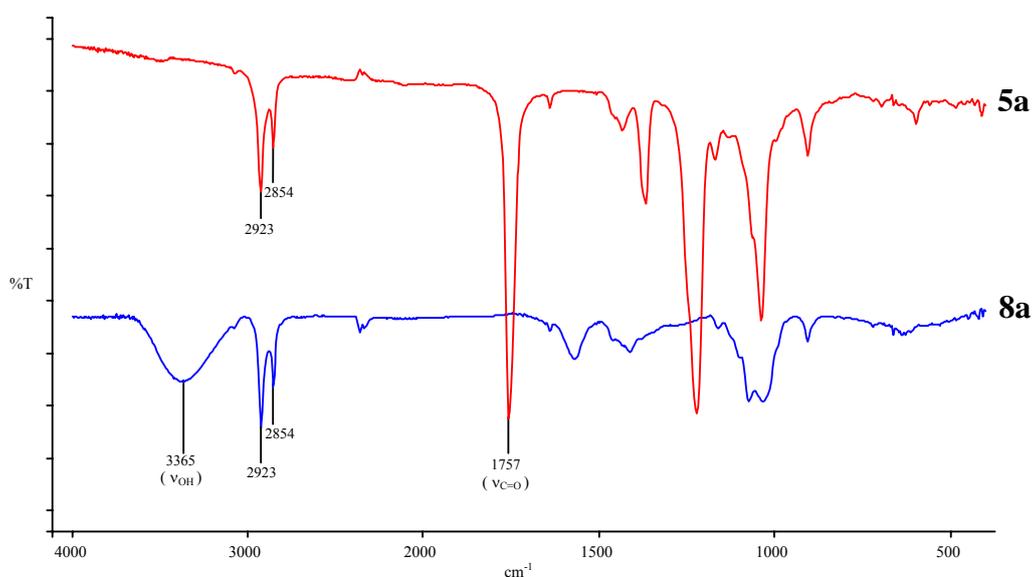
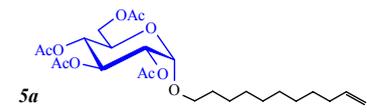
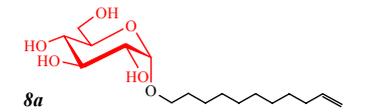


Figure 56. Spectres infrarouge du β -glucoside acétylé 5b et désacétylé 8b.

La RMN du proton, réalisée dans CD₃OD, confirme également la désacétylation avec la disparition des singulets correspondant aux CH₃ des groupements acétyles, et le blindage des protons de la partie glucidique (Tableau 9).

Tableau 9. Comparaison en RMN ¹H des signaux des protons glucidiques du glucoside α désacétylé 8a par rapport à son homologue acétylé 5a.

						
	δ (ppm)	figure	J (Hz)	δ (ppm)	figure	J (Hz)
H-1 _{glc}	5,06	d	3,8	4,76	d	3,7
H-2 _{glc}	4,85	dd	3,7 / 10,2	3,37	dd	3,7 / 9,7
H-3 _{glc}	5,48	t	9,8	3,61	t	7,8
H-4 _{glc}	5,05	te	9,8	3,28	dd	9,1 / 9,6
H-5 _{glc}	4,01	ddd	2,4 / 4,5 / 10,2	3,56	ddd	2,4 / 5,4 / 9,9
H-6a _{glc}	4,26	dd	4,5 / 12,3	3,79	dd	2,4 / 11,8
H-6b _{glc}	4,09	dd	2,3 / 12,3	3,67	dd	5,3 / 12,0

En spectrométrie de masse (ionisation chimique), les galactosides **7a,b** et les glucosides **8a,b** présentent un pic quasi-moléculaire [M+H]⁺ à 333 et les lactosides **9a,b** à 495.

II.2. Synthèse des tensioactifs bolaformes par métathèse croisée des oléfines

La voie de synthèse envisagée pour les tensioactifs bolaformes consiste à condenser les alkylglycosides **4**, **5** et **6** décrits précédemment par la réaction de métathèse croisée suivie d'une hydrogénation de la liaison éthylénique et d'une déprotection. Le Schéma 7 ci-dessous résume la stratégie adoptée.

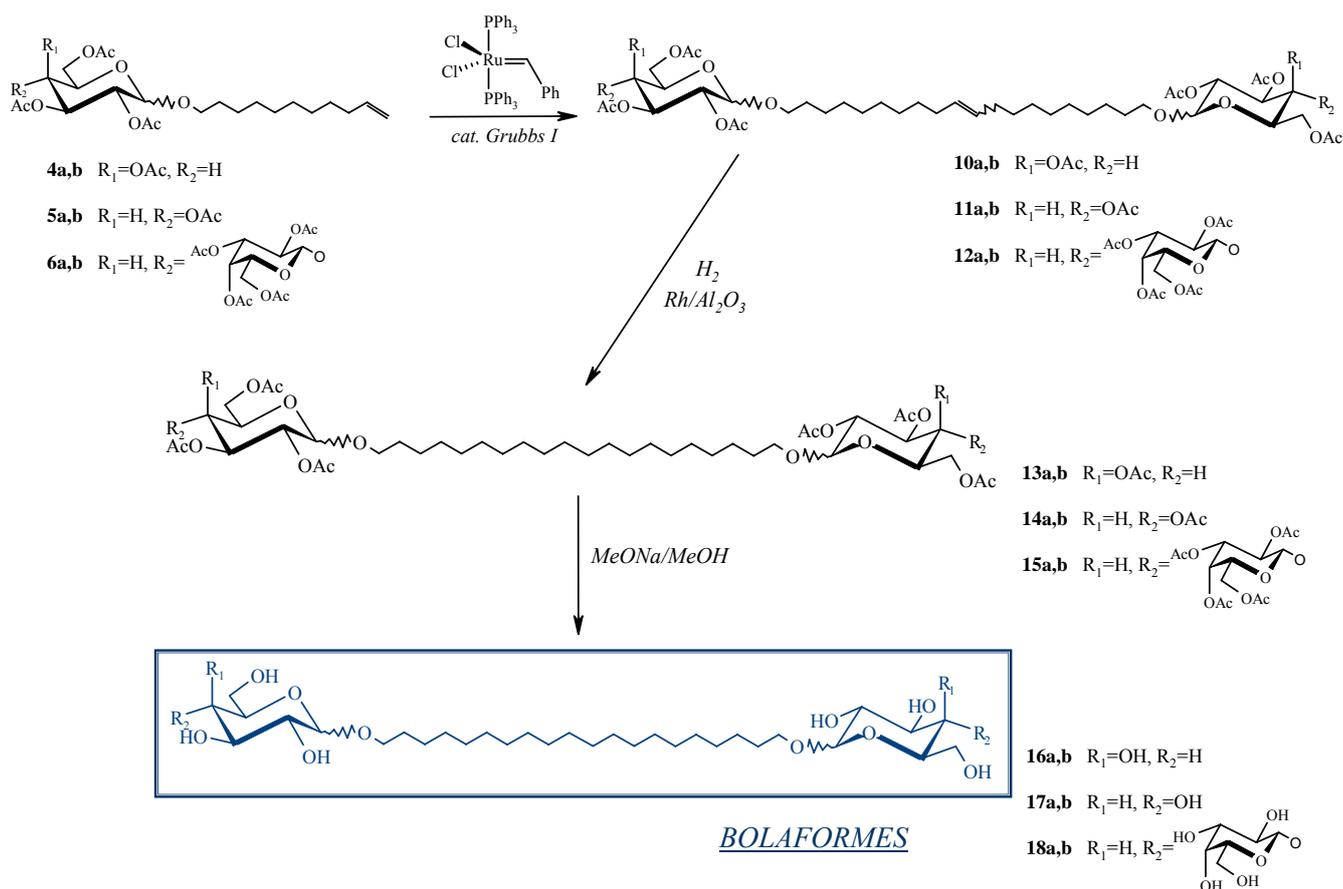


Schéma 7. Schéma général de synthèse des tensioactifs bolaformes glucidiques.

II.2.1 Homodimérisation des monomères glucidiques

La métathèse a été essayée sur les trois familles de monomères *peracétylés* anomériquement purs précédemment synthétisés. La Figure 57 présente la synthèse des dimères glucidiques **10a** et **10b** issus des galactosides α et β , **11a** et **11b** issus des glucosides et **12a** et **12b** provenant des lactosides. Après purification par chromatographie, les produits de dimérisation " α - α " et " β - β " sont isolés sous la forme d'un mélange d'isomères *Z* et *E*.

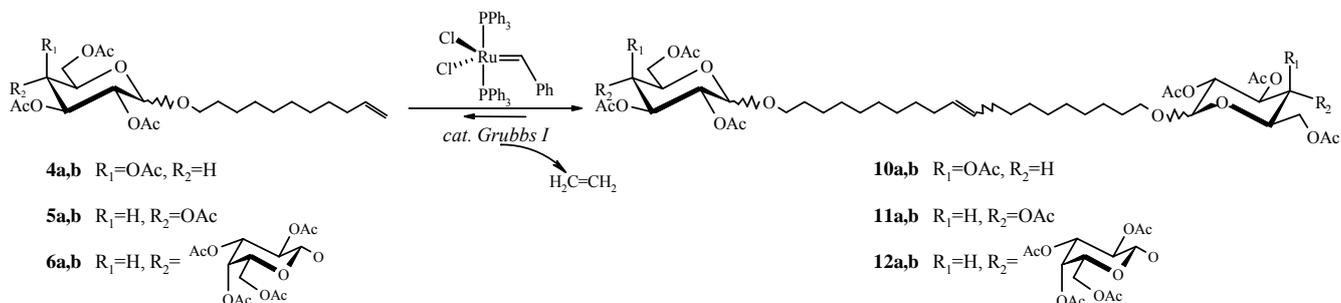


Figure 57. Homodimérisation de 3 familles de monomères ω -undécyléniques par métathèse.

Pour réaliser la synthèse des bolaformes éthyléniques, notre choix s'est porté vers le catalyseur de Grubbs I. En effet, ce catalyseur est peu sensible à la fonctionnalisation. De plus, des travaux réalisés au laboratoire⁸⁷ ont montré que l'utilisation du catalyseur de Grubbs II dans le cas de chaînes possédant une insaturation terminale conduit majoritairement à la formation du produit de transposition de la double liaison.

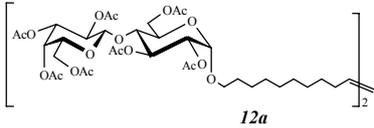
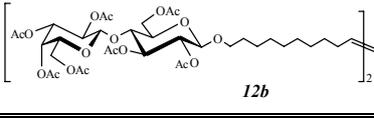
Le problème de dénaturation du catalyseur au sein du milieu réactionnel a été résolu par son addition lente au moyen d'une canne de transfert. En effet, si on additionne directement la totalité du catalyseur, une partie seulement de celui-ci réagit tandis que le reste se dégrade. Il est alors nécessaire d'en rajouter au cours de la réaction, ce qui entraîne une forte consommation de produit, autour de 20 à 30% molaire. Le goutte à goutte à l'aide de la canne de transfert permet en outre d'introduire la quantité nécessaire et suffisante de produit, soit environ 10% molaire, contrôlant ainsi sa consommation.

L'influence de la température et d'un courant d'argon sur la réaction de dimérisation ont été étudiés.

II.2.1.1. Influence de la température

En prenant pour référence les lactosides **6a** et **6b**, l'influence de la température de ces réactions a été étudiée à température ambiante et à 40°C (à reflux du dichlorométhane), les catalyseurs au ruthénium se dégradant à des températures supérieures. Les meilleurs résultats, pour chaque température choisie, sont regroupés dans le Tableau 10.

Tableau 10. Influence du chauffage sur les rendements de métathèse.

composés de départ	produits	cat. Grubbs I (% mol)	durée	chauffage	rdt
6a		63,2%	15j	t°amb	61%
	12a	17,6%	27h	40°C	61%
6b		40,5%	15j	t°amb	32%
	12b	15,2%	21h	40°C	50%

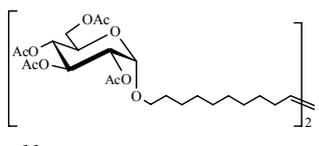
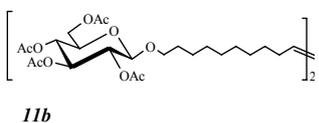
⁸⁷ V. Roy, R. Zerrouki, P; Krausz, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, **2005**, 24(4), 289-301.

Le chauffage du milieu réactionnel à 40°C a conduit à une augmentation des rendements. Cette étude montre également une diminution très significative du temps de réaction, passant de plusieurs jours à quelques heures seulement. Le chauffage a en outre permis l'utilisation de 4 à 6 fois moins de catalyseur.

II.2.1.2. Influence d'un courant d'argon

La métathèse s'étant avérée très sensible à l'absence d'oxygène d'une part, et cette réaction équilibrée étant déplacée par l'élimination *in situ* de l'éthène d'autre part, nous nous sommes proposé de remplacer la suppression d'argon par un courant continue de ce gaz inerte. L'exemple des glucosides **11a** et **11b** (Tableau 11) montre clairement cet effet.

Tableau 11. Influence d'un courant d'argon sur les rendements de métathèse. (conditions: 8% de catalyseur de Grubbs I, durée: 15h.)

composés de départ	produits	circulation d'argon	rdt
5a	 11a	non	54%
		oui	85%
5b	 11b	non	58%
		oui	95%

L'homodimérisation des α et β glucopyranosides **5a** et **5b** conduit respectivement à des rendements de 54 et 58% lorsque la réaction se fait sous atmosphère inerte uniquement. La mise en place d'une circulation d'argon améliore significativement les résultats puisque pour la même quantité de catalyseur, on obtient les diglucosides **11a** et **11b** avec des rendements de 85 et 95% respectivement. La mise en place d'une circulation d'argon est donc un paramètre important à prendre en compte lors de la réaction de métathèse.

II.2.1.3. Rappel des conditions optimales de synthèse

Les conditions de chauffage à 40°C à reflux du dichlorométhane sous courant d'argon ont donc été appliquées à la synthèse de tous les dimères éthyléniques. Les conditions optimales de réaction ainsi que les rendements de synthèse sont regroupés dans le Tableau 12 ci-après:

Tableau 12. Tableau récapitulatif des synthèses de trois familles de dimères éthyléniques^(a).

réactifs de départ	produits finaux	cat. Grubbs I (% mol)	durée	rdt	rapport E/Z
4a	10a	11,5%	20h30	83%	nd
4b	10b	12,6%	18h	62%	nd
5a	11a	7,8%	16h30	85%	3,39
5b	11b	8,2%	19h	95%	3,58
6a	12a	17,6%	27h	61%	nd
6b	12b	15,2%	21h	50%	nd

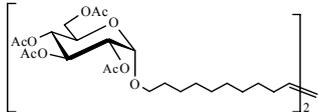
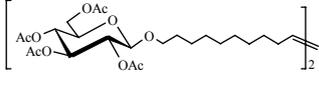
^(a) réactions réalisées à 40°C, sous courant d'argon.

Les très bons rendements obtenus pour les dimères glucosidiques et galactosidiques, de 62% à 95%, sont à mettre en balance avec ceux obtenus pour les bolaformes à base de lactose, plus modestes, qui varient entre 50 et 61%. En effet, on remarque que pour une quantité comparable de catalyseur de Grubbs I, la synthèse des lactosides nécessite des temps de réaction plus longs pour atteindre des rendements à peine équivalents à ceux obtenus pour les autres bolaformes.

II.2.1.4. Données spectroscopiques

Les dimères éthyléniques étant symétriques, on retrouve les mêmes signaux que pour leurs homologues monocaténares, intégrant pour 2H, à l'exception des protons H-11 terminaux qui ont disparu. On observe en RMN du carbone la présence du signal à 140 ppm du carbone éthylénique (CH=) ainsi que la disparition du signal vers 114 ppm du carbone terminal (=CH₂) de la chaîne alkyle. À titre d'exemple, le Tableau 13 présente l'attribution des signaux des anomères α et β des diglucosides **11a** et **11b** en RMN ¹H.

Tableau 13. Interprétation des spectres RMN ¹H des glucosides **11a** et **11b** obtenus par métathèse.

(dans CDCl ₃)	δ (ppm)	figure	J (Hz)	δ (ppm)	figure	J (Hz)
H-1'glc	5,06	t	3,8	4,49	d	8,0
H-2'glc	4,85	dd	3,7 / 10,2	4,98	dd	8,0 / 9,6
H-3'glc	5,48	t	9,8	5,20	t	9,5
H-4'glc	5,05	t	9,8	5,08	t	9,7
H-5'glc	4,01	ddd	2,3 / 4,4 / 10,2	3,68	ddd	2,6 / 4,5 / 10,0
H-6'a glc (2H)	4,25	dd	4,5 / 12,3	4,26	dd	4,7 / 12,3
H-6'b glc (2H)	4,08	dd	2,3 / 12,3	4,13	dd	2,4 / 12,2
H-10 cis (CH=)	5,34	te	4,5	5,34	te	4,7
H-10 trans (CH=)	5,38	te	3,6	5,37	te	3,6
H-1a	3,67	dt	6,5 / 9,9	3,86	dt	6,3 / 9,6
H-1b	3,42	dt	6,7 / 9,8	3,47	dt	6,8 / 9,5
H-2 (CH₂)	1,59	quint.	6,7	1,57	quint.	6,3
H-9 (CH₂)	1,96	quint.	5,8	1,95	m	
H-3 à H-8 (CH₂)	1,28	m		1,25	m	
acétyles	2,09	s		2,08	s	
	2,06	s		2,04	s	
	2,03	s		2,02	s	
	2,01	s		2,00	s	

La Figure 58 présente un agrandissement du spectre RMN ¹H correspondant aux protons éthyléniques H-10 de la double liaison centrale. Le rapport *E/Z* est déterminé à partir des protons portés par les carbones sp² éthyléniques. Toutefois, pour certains composés, ce rapport *E/Z* n'a pu être déterminé du fait de la superposition des signaux avec ceux des autres protons glucidiques.

L'attribution des signaux des protons de la double liaison interne des bolafornes éthyléniques a été réalisée à partir des spectres RMN ¹³C et des spectres de corrélation HMQC. Sachant que le signal des carbones de l'isomère *Z* est plus blindé que ceux de l'isomère *E*⁸⁸, nous pouvons attribuer les signaux des protons correspondants. Ainsi, pour le

⁸⁸ E. Breitman, W. Voelter, *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, 1990, VCH (éd.), New York.

composé **11a**, les protons résonnent sous forme de triplet à 5,35 ppm ($J = 4,6$ Hz) et les protons de l'isomère E, également sous forme d'un triplet, à 5,38 ppm ($J = 3,6$ Hz). Le rapport *E/Z* se détermine en faisant le rapport des intégrations relatives des deux figures des protons éthyléniques *cis* et *trans* (Figure 58).

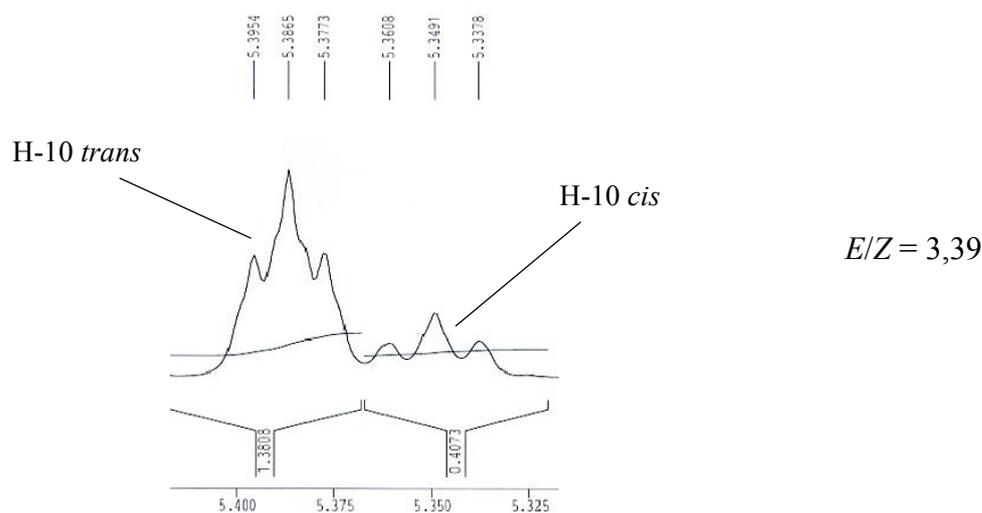


Figure 58. Spectre RMN ^1H du dimère éthylénique de glucose **11a** - Agrandissement du signal correspondant aux protons éthyléniques, permettant de déterminer le rapport *E/Z*.

La spectroscopie infrarouge montre une bande à 3020 cm^{-1} correspondant à la double liaison interne, ainsi que les signaux à 1750 cm^{-1} et 2850 cm^{-1} correspondant respectivement aux groupes protecteurs acétyles et à la chaîne alkyle.

II.2.2. Hydrogénation catalytique de la liaison éthylénique interne des bolaformes

Les dimères éthyléniques **10a,b**, **11a,b** et **12a,b** ont été hydrogénés par le système Rh/ Al_2O_3 dans l'éthanol (Figure 59).

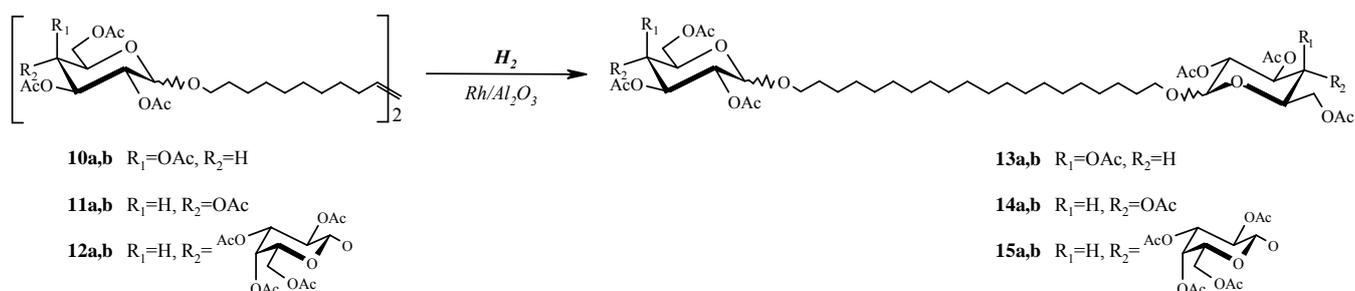
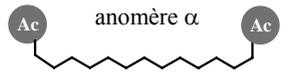
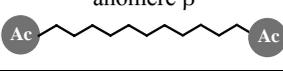


Figure 59. Hydrogénation catalytique de la double liaison des dimères éthyléniques.

Avec ces réactifs préalablement utilisés avec succès au laboratoire⁸⁹, nous sommes parvenus à obtenir les composés réduits **13a,b**, **14a,b** et **15a,b** en 5 à 19 heures, avec des rendements importants (Tableau 14).

Tableau 14. Tableau récapitulatif des rendements d'hydrogénation catalytique des bolaformes éthyléniques.

	<i>digalactoside 13</i>	<i>diglucoside 14</i>	<i>dilactoside 15</i>
 anomère α	80%	91%	97%
 anomère β	82%	91%	89%

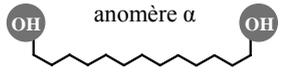
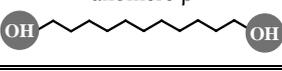
La RMN du proton montre la disparition des signaux des protons éthyléniques internes H-10 ($\delta = 5,81$ ppm), sans modification significative des autres déplacements chimiques. En RMN ¹³C, on observe la disparition du signal des carbones éthyléniques résonnant à 140 ppm.

II.2.3. Désacétylation des groupements protecteurs des sucres

L'action du système MeONa / MeOH sur les composés **13a,b**, **14a,b** et **15a,b** mène aux produits **16a,b**, **17a,b** et **18a,b** avec des rendements quasi quantitatifs (Tableau 15) à l'exception de l'anomère α des dilactosides (56%).

Tous ces composés se sont avérés insolubles dans l'eau. Les composés **16a,b**, **17a,b** et **18a** sont très solubles dans les solvants mixtes MeOH / eau et EtOH / eau. Par contre, le dimère de lactose **18b** est insoluble aussi bien en milieu aqueux qu'en milieu organique, ce qui pourrait expliquer son rendement modeste.

Tableau 15. Rendements de désacétylation des tensioactifs bolaformes finaux.

	<i>digalactoside 16</i>	<i>diglucoside 17</i>	<i>dilactoside 18</i>
 anomère α	quantitatif	92%	quantitatif
 anomère β	98%	quantitatif	56%

⁸⁹ C. Satgé, Thèse de doctorat, **2002**, Université de Limoges, Étude de nouvelles stratégies de valorisation de mono et polysaccharides, N°43-2002.

Comme pour les composés **7a,b**, **8a,b** et **9a,b** (§ II.1.2.), la spectroscopie infrarouge des bolaformes **16a,b**, **17a,b** et **18a,b** montre la disparition du signal caractéristique de la liaison C=O (1745 cm^{-1}) des fonctions acétyles et l'apparition d'une large bande attribuée aux hydroxyles à 3371 cm^{-1} .

En RMN du proton, on distingue le blindage des protons des parties glucidiques des bolaformes par rapport à leurs homologues acétylés. La spectrométrie de masse confirme la structure des bolaformes synthétisés. Ainsi en ionisation chimique, on observe en masse un pic quasi-moléculaire $[M+H]^+$ à $m/z = 639$ pour les bolaformes **16** et **17** et $m/z = 963$ pour les bolaformes **18**.

III. Obtention de nouveaux composés tensioactifs par "Click-Chemistry"

Par analogie avec la synthèse de tensioactifs bolaformes finaux **16a,b**, **17a,b** et **18a,b** par la réaction de métathèse, nous avons envisagé une stratégie globale utilisant le concept de "Click-Chemistry" pour élaborer de nouveaux tensioactifs glucidiques. Cette cycloaddition 1,3-dipolaire consiste à coupler un alcyne vrai et un synthon azidé, en présence de cuivre au degré d'oxydation (I) comme catalyseur (Figure 60).

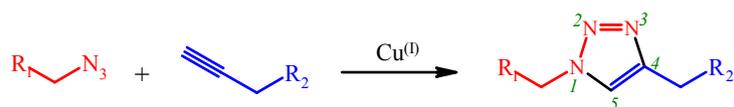


Figure 60. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire ("Click-Chemistry").

Le choix de cette cycloaddition a été motivé entre autres par sa facilité de mise en œuvre et ses très bons rendements.

Deux tensioactifs glucidiques ont été élaborés (Figure 61). Leur synthèse résulte du couplage entre un sucre, azidé ou propargylé en position anomérique, sur lequel on fixe l'acide carboxylique à longue chaîne correspondant (composés **22** et **25**).

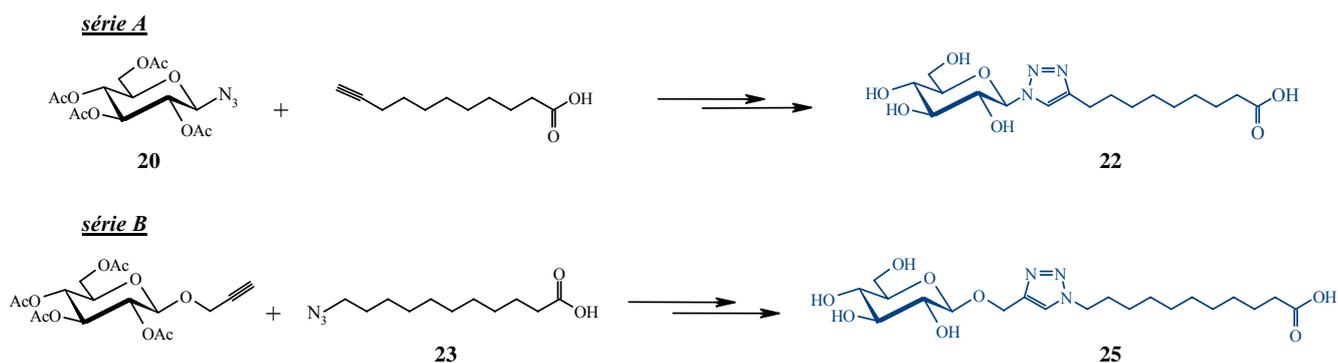


Figure 61. Synthèse de deux tensioactifs bolaformes carboxyliques **22** et **25**.
série A: sucre N_3 et acide- $R\equiv$ et série B: sucre- $R\equiv$ et acide- N_3 .

Par analogie avec les tensioactifs triazolés **22** et **25** précédents, la même méthodologie est utilisée pour la synthèse du composé bolaforme **28**. La stratégie de synthèse (Figure 62) emploie un diazidoalcane sur lequel on fixe sur chaque extrémité un glucose propargylé par "Click-Chemistry".

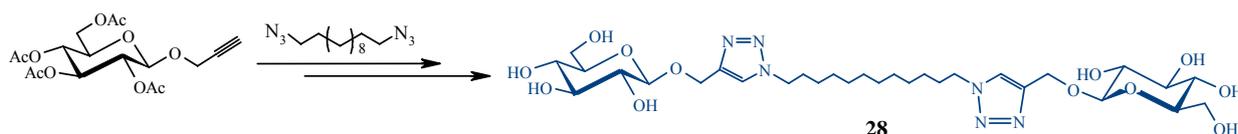


Figure 62. Schéma général de synthèse d'un composé bolaforme **28** par double "Click-Chemistry".

Nous nous proposons tout d'abord d'effectuer une brève mise au point sur le processus de "Click-Chemistry".

III.1. La "Click-Chemistry": État de la question

III.1.1. Généralités

La "Click-Chemistry" est un concept récent, développé par Sharpless et coll.⁹⁰ L'objectif initial était de développer une nouvelle approche en synthèse organique visant à construire des molécules de manière simple et rapide à partir de petites unités via des liaisons hétéroatomiques (C-X-C). Pour cela, ils ont défini un ensemble de critères stricts que doit remplir une réaction pour être utilisée dans ce contexte. Une "click-réaction" doit donner de

⁹⁰ V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41(14), 2596-2599.

très bons rendements à partir d'une grande variété de molécules de départ, être simple à mettre en œuvre et facile à purifier.⁹¹ Elle ne doit être ni sensible aux conditions de réaction (insensible à l'oxygène et à l'eau), ni aux conditions physiologiques. Elle doit également être stéréospécifique mais pas forcément énantiosélective. Elle ne doit générer que des sous-produits inoffensifs pouvant être éliminés par des méthodes non chromatographiques comme la recristallisation. Enfin, ce type de réaction se fait sans solvant ou utilise des solvants inoffensifs ou facilement éliminables.

La notion de "Click-Chemistry" englobe plusieurs familles de transformations chimiques:

- * les *cycloadditions*, en particulier les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires, mais aussi les réactions du type Diels-Alder.

- * les réactions nucléophiles d'*ouverture de cycles*, et en particulier les hétérocycles tendus tels que les époxydes, aziridines, sulfates cycliques, sulfamides cycliques, ions aziridium et ions episulfonium.

- * la *chimie des carbonyles*, de type "non-aldol" (formation d'urées, de thiourées, d'hétérocycles aromatiques, d'éthers d'oximes, d'hydrazones et d'amides).

- * les réactions d'*addition sur des liaisons multiples carbone-carbone*, en particulier les réactions d'oxydation telles que l'époxydation, la dihydroxylation, l'aziridination, mais aussi certaines réactions d'addition de Michaël.

Une analyse comparative de la littérature montre que la réaction de *cycloaddition 1,3-dipolaire* entre un alcyne vrai et un azide, conduisant à la formation d'un 1,2,3-triazole, est l'exemple le plus rencontré de "Click-Chemistry". Pour ce type de réaction, les azides et les alcynes se sont révélés être des groupes fonctionnels stables pour une large gamme de conditions réactionnelles, ainsi que dans les conditions biologiques. Un dérivé triazolique peut être ainsi obtenu facilement dans des conditions douces, de manière irréversible. Toutefois, probablement en raison de la mauvaise réputation des dérivés azidés⁹¹ (azides métalliques sensibles aux chocs, voire explosifs pour certains azides organiques), les chimistes se sont détournés de ce groupement organique et n'ont que peu exploité ses potentialités jusqu'à une période récente.

⁹¹ H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40(11), 2004-2021 ; H.C. Kolb, K.B. Sharpless, *DDT*, **2003**, 8(24), 1128-1137.

C'est avec la découverte simultanée en 2001 de Sharpless et coll.⁹⁰ et de Meldal et coll.⁹² sur l'utilisation du cuivre au degré d'oxydation (I) comme catalyseur de cette cycloaddition-1,3, que le potentiel de cette réaction s'est considérablement développé.

III.1.2. Sources de Cuivre (I)

Dans la littérature, plusieurs sources de cuivre (I) sont utilisées.

III.1.2.1. Réduction in situ des sels de Cu^{II}

La réduction in situ des sels de cuivre (II), apportés sous forme de sulfate de cuivre pentahydrate CuSO₄ · 5 H₂O ou d'acétate de cuivre Cu(OAc)₂, est la méthode la plus couramment rencontrée. Elle nécessite l'introduction d'un agent réducteur en excès, généralement l'ascorbate de sodium (Figure 63).

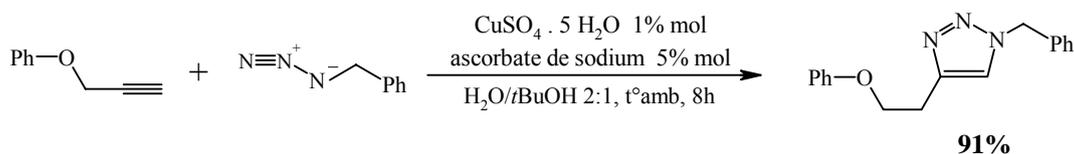


Figure 63. Exemple de cycloaddition par réduction in situ des sels de Cu^{II} (Rostovtsev et coll.⁹⁰).

III.1.2.2. Oxydation du cuivre métal Cu⁰

L'oxydation du cuivre métal est une autre façon de générer du cuivre (I). La réaction se fait en ajoutant un large excès de tournure de cuivre au mélange azide/alcyne. Cette méthode nécessite cependant des temps de réactions longs ainsi qu'une plus grande quantité de cuivre.^{93,94} Le cuivre solide peut également être utilisé sous forme de poudre, en présence de sels de chlorhydrate de triéthylamine pour catalyser l'oxydation.⁹⁵ L'inconvénient majeur qui limite l'application de ce protocole reste la nécessité d'opérer en milieu légèrement acide pour dissoudre ces particules, leur coût de l'ordre de 7 fois plus important que les autres formes de cuivre. Cette méthode s'avère toutefois être une bonne alternative pour le couplage de composés ne tolérant pas l'utilisation de bases telles que l'ascorbate de sodium par exemple. À titre d'exemple, la Figure 64 présente le couplage d'un pentaérythritol di-azidé en présence de tournure de cuivre avec un rendement de 98%.

⁹² C.W. Tornøe, C. Christensen; M. Meldal, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057-3064.

⁹³ V.D. Bock, H. Hiemstra, J.H van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2006, 51-68.

⁹⁴ V.O. Rodinov, V.V. Fokin, M.G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 2210-2215.

⁹⁵ F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V.V. Rostovtsev, L. Noodleman, K.B. Sharpless, V.V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 210-216.

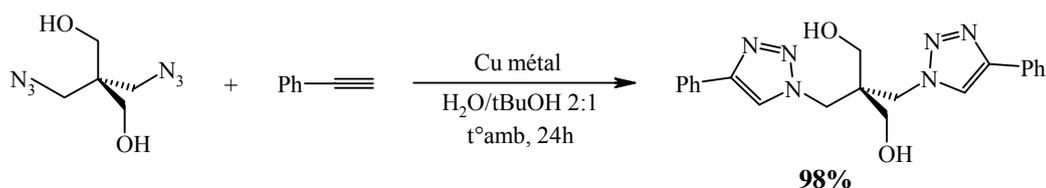


Figure 64. Exemple de "Click-Chemistry" catalys\u00e9e par le cuivre m\u00e9tal d\u00e9crite par Himo et coll.⁹⁵.

III.1.2.3. Utilisation directe de sels de Cu^I

L'utilisation directe des sels de cuivre (I) appara\u00eet comme la m\u00e9thode la plus sensible aux conditions r\u00e9actionnelles. En effet, cette derni\u00e8re s'est av\u00e9r\u00e9e d\u00e9licate en raison de possibles duplication des fonctions propargyl\u00e9es. G\u00e9n\u00e9ralement le cuivre (I) est apport\u00e9 sous la forme de iodure de cuivre CuI, ou encore par des complexes tels que CuOTf.C₆H₆, (Ph₃P)₃.CuBr⁹⁶ ou [Cu(NCCH₃)₄][PF₆]. Cette approche n\u00e9cessite la pr\u00e9sence d'une base azot\u00e9e telle que la tri\u00e9thylamine, la *N,N*-diisopropyl\u00e9thylamine (DIPEA), la pyridine ou encore la 2,6-lutidine. Un exemple r\u00e9cent est pr\u00e9sent\u00e9 Figure 65.

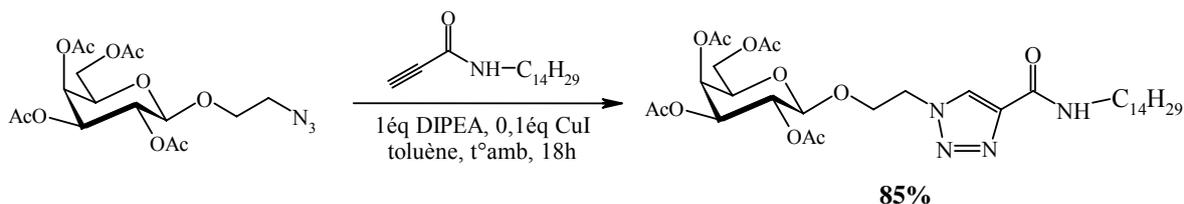


Figure 65. Exemple de cycloaddition-1,3 catalys\u00e9e des sels de Cu^I d\u00e9crite par Fazio et coll.⁹⁷.

III.1.3. Influence du solvant

Quelle que soit l'origine des sels de Cu^I, ainsi que la nature des azides et alcynes employ\u00e9s, la "Click-Chemistry" peut fonctionner avec une grande vari\u00e9t\u00e9 de solvants, polaires ou apolaires. Le m\u00e9lange *tert*iobutanol/eau est le plus couramment rencontr\u00e9, mais on trouve \u00e9galement d'autres solvants (seuls ou en m\u00e9lange avec de l'eau) tels que tolu\u00e8ne, t\u00e9trahydrofurane, *N,N*-dim\u00e9thylformamide, dim\u00e9thylsulfoxyde, ac\u00e9tone, chloroforme, ac\u00e9tonitrile, ou encore l'eau seule.

⁹⁶ R. Gujadhur, D. Venkataramand, J.T. Kintigh, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4791-4793.

⁹⁷ F. Fazio, M.C. Bryan, O. Blixt, J.C. Paulson, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 14397-14402.

Plusieurs études montrent que l'eau joue un rôle important au cours de cette réaction. Les "click-réactions" peuvent fonctionner dans l'eau, même lorsque un ou plusieurs réactifs ou produits apparaissent insolubles dans ce milieu.⁹¹

III.1.4. Approche mécanistique

À l'origine, la cycloaddition 1,3-dipolaire était une méthode unissant deux réactifs insaturés, pour conduire à une grande variété d'hétérocycles à 5 ou 6 atomes. Dans le cas d'un azide et d'un alcyne vrai, la cycloaddition conduit à un triazole disubstitué. Cette réaction, relativement lente, nécessite des conditions de températures élevées et conduit généralement au mélange d'isomères 1,4- et 1,5-triazolés dans les proportions 1:1 (Figure 66).

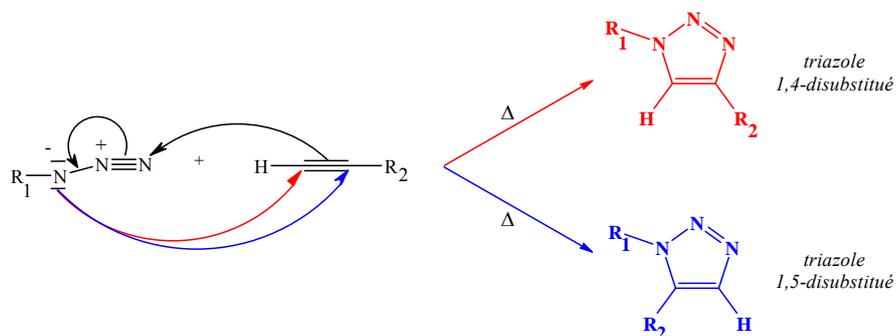


Figure 66. Réaction classique de cycloaddition, par voie thermique.

C'est après de nombreux efforts pour contrôler cette régiosélectivité en faveur de l'isomère 1,4-disubstitué que Sharpless et coll.⁹⁰ ont proposé le cuivre (I) comme catalyseur de la cycloaddition entre un azide et un alcyne vrai. L'utilisation de ce catalyseur a donné uniquement le triazole 1,4-disubstitué, permettant également de s'affranchir du chauffage de la réaction. Le Schéma 8 décrit le mécanisme proposé par Sharpless et coll.⁹⁵ de cette cycloaddition catalysée par le Cu^I.

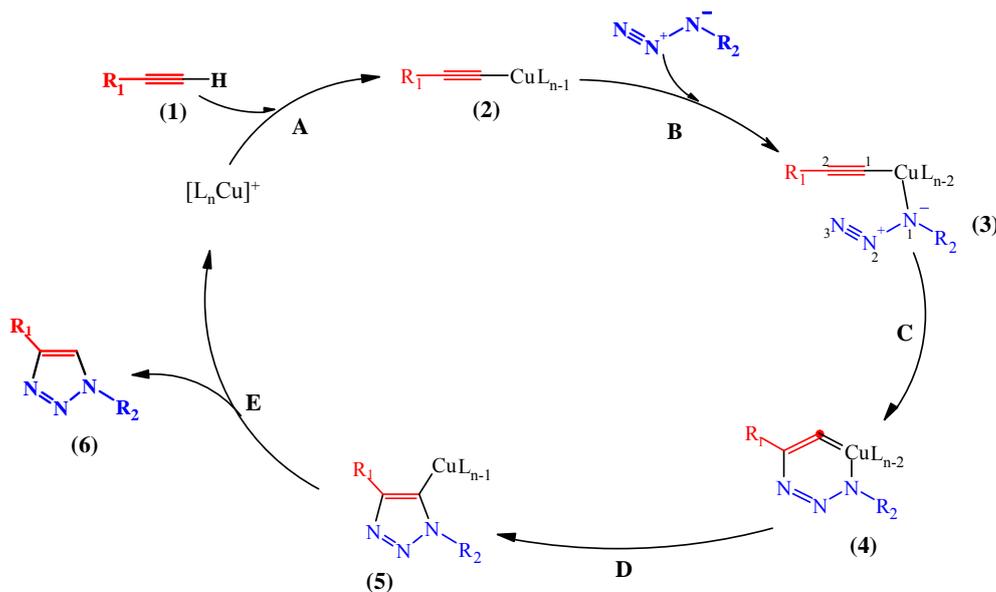
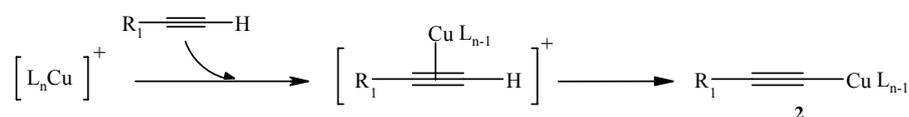


Schéma 8. Mécanisme de 1,3-cycloaddition catalysée par le Cu^I, d'après Himo et coll.⁹⁵

Le mécanisme comprend cinq étapes:

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



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

✦ étape B. L'atome de cuivre active la fonction azide, qui se substitue à un ligand pour former l'intermédiaire (3).

✦ étape C. Les deux parties réactives peuvent alors se présenter face à face, rendant possible l'attaque du carbone-2 de l'acétylure sur l'azote-3 de l'azide pour donner le métallacycle à 6 chaînons (4), avec le cuivre au degré d'oxydation III.

✦ étape D. La contraction du métallacycle (4) conduit au dérivé cuivre-triazole (5).

✦ étape E. Enfin, la protonation du dérivé cuivre-triazole permet d'isoler le composé triazolé 1,4-disubstitué (6) souhaité et de régénérer le catalyseur cuivre.

Le mécanisme de la cycloaddition de l'azide sur le dérivé acétylénique par voie thermique est de type concerté. Par contre, des calculs de DFT^{94,95} effectués sur des complexes "Cu-acétylure" (2) issus de la cycloaddition catalysée par Cu^I indiquent que le mécanisme concerté est fortement défavorisé au profit d'un mécanisme asynchrone. Le profil réactionnel détaillé sur la Figure 67 met en évidence les intermédiaires du mécanisme précédent (Schéma 8) ainsi que deux états de transition déterminés par calculs de DFT.

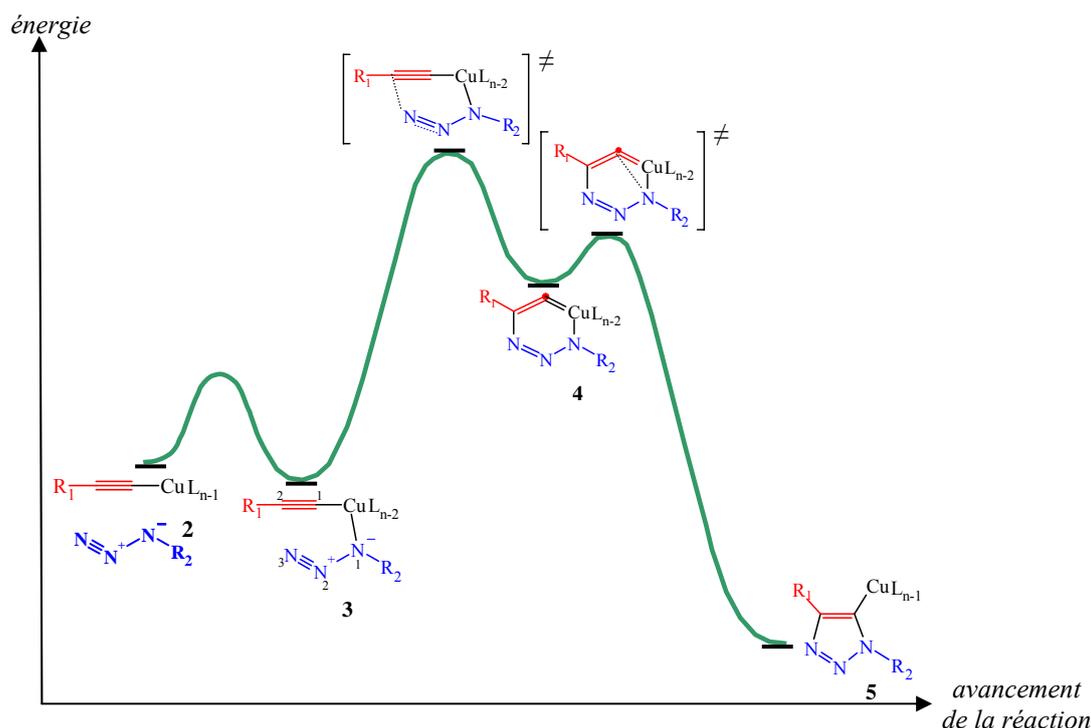


Figure 67. Profil réactionnel de la 1,3-cycloaddition catalysée par Cu^I, déterminé par DFT^{94,95}.

III.1.5. "Click-Chemistry" par activation microondes

Pérez-Balderas et coll.⁹⁸ rapportent que les réactions de 1,3-cycloaddition par "Click-Chemistry" peuvent être couplées à une activation microonde. Tout en conduisant à des rendements similaires, cette approche permet de ramener les temps de réaction de plusieurs heures à quelques minutes.

⁹⁸ F. Pérez-Balderas, M. Ortega-Muñoz, Julia Morales-Sanfrutos, F. Hernández-Mateo, F.G. Calvo-Flores, J.A. Calvo-Asín, J. Isac-García, F. Santoyo-González, *Org. Letters*, **2003**, 5(11), 1951-1954.

III.1.6. Synthèse "one-pot"

La cycloaddition de "Click-Chemistry" étant peu sensible aux conditions expérimentales, une approche "one-pot" a été envisagée par Chittaboina et coll.⁹⁹. Ils proposent la synthèse de glycoconjugués à partir de monosaccharides non protégés, mettant en jeu successivement une acétylation (étape de protection), suivie d'une bromation et enfin une azidation avant l'étape de greffage catalysée par le cuivre.

Cette méthode "one-pot" a également permis la synthèse de glycodendrimères à partir de molécules poly-alcynées (Figure 68). Ces macromolécules jouent un rôle important dans des phénomènes de reconnaissance membranaire.

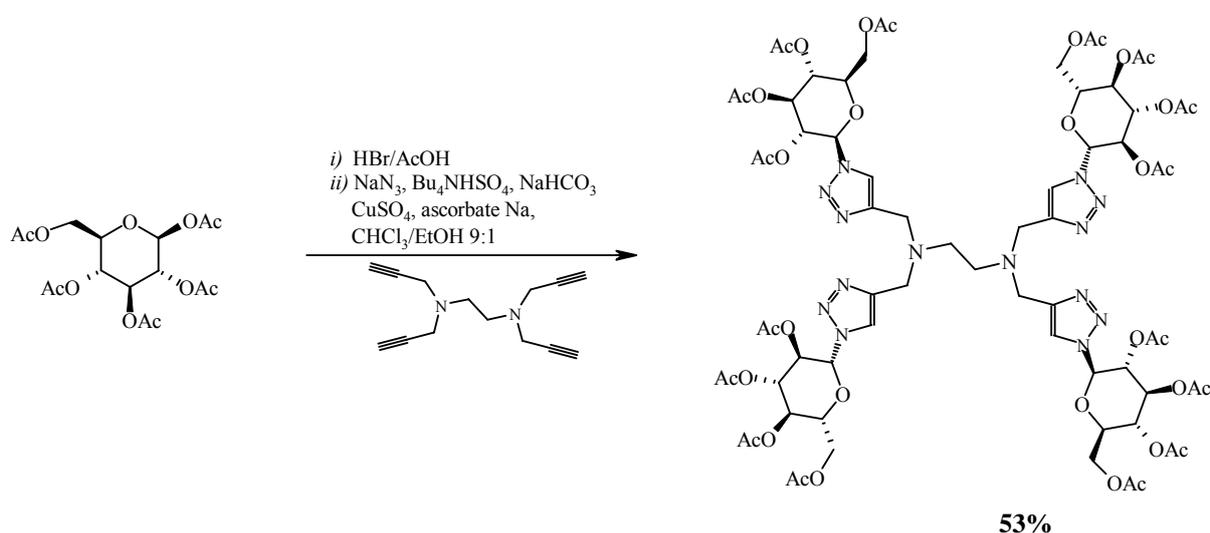


Figure 68. Utilisation de la "Click-Chemistry" pour la synthèse "one-pot" de glycodendrimères.

III.2. Élaboration de tensioactifs glucidiques par la réaction de "Click-Chemistry"

La "Click-Chemistry" apparaît comme une nouvelle voie de synthèse très attractive qui facilite grandement la mise en œuvre de synthèses et d'assemblages de multiples sous-unités, de manière sélective et rapide. Nous avons donc adopté cette nouvelle réaction pour la

⁹⁹ S. Chittaboina, F. Xie, Q. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2331-2336.

synthèse de trois tensioactifs glucidiques originaux, présentés Figure 69, de type monocaténaires (composés **22** et **25**) et bolaformes (composé **28**).

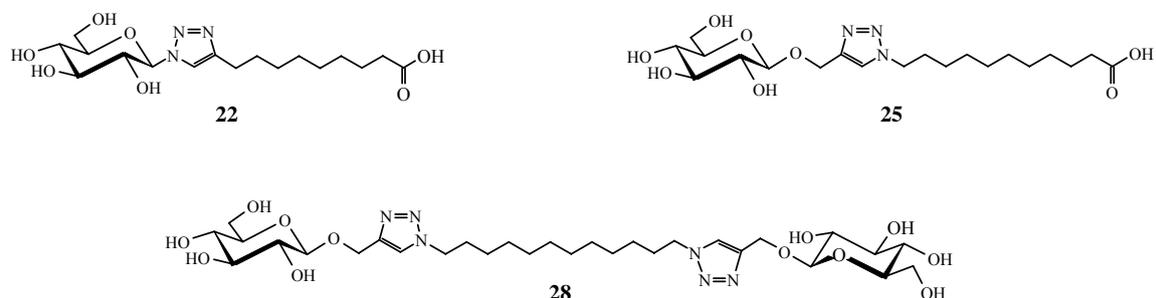


Figure 69. Composés tensioactifs synthétisés par "Click-Chemistry".

En milieu acide, les tensioactifs simples **22** et **25** laissent apparaître la fonction acide carboxylique sous sa forme -COOH et les composés se comportent comme des tensioactifs monocaténaires. En revanche, à pH basique, le passage sous forme d'un carboxylate COO^- permet d'envisager un comportement de type bolaforme, le carboxylate constituant alors un second pôle hydrophile.

III.2.1. Synthèse des tensioactifs "carboxyliques" N-glycosylés (série A)

III.2.1.1. Synthèse du précurseur glucidique

Une étape préalable de synthèse du précurseur azidé est nécessaire avant d'effectuer le couplage par "Click-Chemistry" (Figure 70). Elle consiste tout d'abord à bromer la position anomérique du glucose *per*acétylé puis substituer une fonction azide au brome.

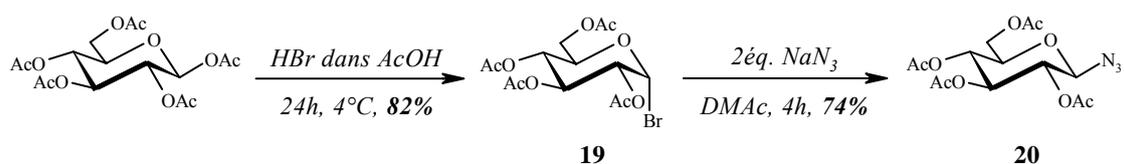


Figure 70. Azidation du β -D-glucose pentaacétate en position anomérique.

Le glucose pentaacétate est bromé par l'acide bromhydrique dans l'acide acétique, pour conduire après purification au sucre bromé **19** avec un rendement de 82%. Ce composé **19** est

ensuite azidé par action d'un excès de NaN_3 dans le DMAc. Après purification par recristallisation, le sucre azidé **20** est isolé avec un rendement de 74%.

En IR, l'apparition d'une bande à 2120 cm^{-1} atteste de la présence du groupement azido. La RMN du proton, présentée dans le Tableau 16, montre une constante de couplage de 8,8 Hz attestant de l'isomérisation du sucre α ($J = 4,0\text{ Hz}$) en sa forme β . De plus, on observe une variation du déplacement chimique du proton anomérique, de $\delta = 6,61\text{ ppm}$ à $4,65\text{ ppm}$, dû à l'effet moins attracteur du groupement $-\text{N}_3$ par rapport au brome.

*Tableau 16. Caractéristiques spectroscopiques de l'azidoglucose peracétylé **20**.*

	δ (ppm)	figure	couplage J (Hz)	δ (ppm)	figure	couplage J (Hz)
H-1β glc	6,61	d	4,0	4,65	d	8,8
H-2glc	4,84	dd	4,0 / 9,9	4,96	t	9,2
H-3glc	5,56	t	9,7	5,22	t	9,5
H-4glc	5,16	t	9,8	5,11	t	9,7
H-5glc	4,30	ddd	1,7 / 3,9 / 10,3	3,80	ddd	2,3 / 4,7 / 10,0
H-6a glc	4,35	dd	4,1 / 12,1	4,28	dd	4,8 / 12,5
H-6b glc	4,13	m		4,17	dd	2,3 / 12,4
acétyles	2,11	s (3H)		2,11	s (3H)	
	2,10	s (3H)		2,08	s (3H)	
	2,05	s (3H)		2,03	s (3H)	
	2,04	s (3H)		2,01	s (3H)	

III.2.1.2. Couplage par "Click-Chemistry"

La réaction de couplage du sucre azidé **20** et de l'acide 10-undécynoïque commercial a lieu en présence du système acétate de cuivre/ascorbate de sodium, dans le mélange *tert*iobutanol/eau 1/1 (Figure 71).

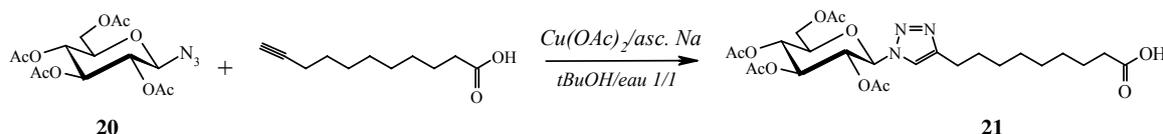


Figure 71. Couplage par "Click-Chemistry" du β -D-azidoglucose peracétylé avec l'acide 10-undécynoïque.

On fait varier la concentration en réactifs (système $\text{Cu}(\text{OAc})_2 / \text{asc. Na}$) en fonction du glucose azidé de départ. Cette étude est résumée dans le Tableau 17 ci-dessous.

*Tableau 17. Influence de la variation du nombre d'équivalents du système $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ /ascorbate de sodium sur le couplage par "Click-Chemistry" du glucose azidé **20** et de l'acide 10-undécynoïque^{(a)(b)}.*

<i>entrée</i>	<i>$\text{Cu}(\text{OAc})_2$</i>	<i>ascorbate de Na</i>	<i>Rdt</i>
1	0,1 éq.	0,2 éq.	84%
2	1 éq.	2éq.	90%

^(a) dans un mélange *t*BuOH/eau 1/1, 24h, à température ambiante.

^(b) à partir de 1 éq. de sucre azidé **20** et 1,2 éq. d'acide- $\text{R}\equiv$.

La littérature⁹³ rapporte l'emploi de faibles quantités de cuivre, du fait de sa régénération au cours du mécanisme de cycloaddition. Le tableau ci-dessus met en évidence une faible influence de l'augmentation de la concentration du système $\text{Cu}(\text{OAc})_2 / \text{asc. Na}$. sur le rendement du composé clické **21**.

Parallèlement à cette étude, l'effet de la température ainsi que de la nature du co-solvant ont été étudiés et sont présentés dans le Tableau 18.

Tableau 18. Effet de la température et de la nature du co-solvant sur les rendements de "Click-Chemistry" ^{(a)(b)}.

<i>entrée</i>	<i>solvants</i>	<i>t°C</i>	<i>Rdt</i>
1	<i>t</i> BuOH/eau 1:1	T.A.	84%
2	<i>t</i> BuOH/eau 1:1	40°C	87%
3	THF/eau 1:1	T.A.	76%
4	THF/eau 1:1	40°C	87%

^(a) à partir de 1 éq. de sucre azidé **20** et 1,2 éq. d'acide- $\text{R}\equiv$.

^(b) pour le système 0,1 éq. $\text{Cu}(\text{OAc})_2 / 0,2$ éq. asc. Na, pendant 24h.

L'analyse de ces résultats montre que le solvant et la température ont une incidence très faible sur les rendements de formation de produit d'addition **21**.

Enfin, dans le but de mettre en évidence l'effet de la nature d'autres systèmes inducteurs de cuivre I sur les rendements de synthèse de la réaction (Tableau 19), nous avons testé deux autres systèmes : le couple sulfate de cuivre / ascorbate de sodium et du cuivre métal Cu^0 sous forme de tournure de cuivre.

Tableau 19. Influence de la source de Cu' sur les rendements de synthèse^(a).

source Cu		<i>t</i> °C	Rdt
0,1 éq. Cu(OAc) ₂	0,2 éq. asc. Na	T.A.	84%
1 éq. Cu(OAc) ₂	2éq. asc. Na	T.A.	90%
0,1éq. CuSO ₄	0,2éq. asc. Na	T.A.	45%
0,25éq. CuSO ₄	0,5éq. asc. Na	T.A.	67%
1éq. CuSO ₄	2éq. asc. Na	T.A.	76%
100 mg de tournure de cuivre Cu ⁰		T.A.	55%
100 mg de tournure de cuivre Cu ⁰		40°C	84%

^(a) à partir de 1 éq. de sucre azidé **20** et 1,2 éq. d'acide-R≡, 24h dans un mélange mélange *t*BuOH/eau 1/1.

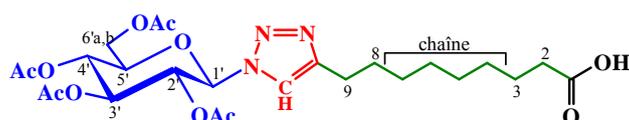
Dans des conditions identiques, le sulfate de cuivre conduit à des rendements de synthèse globalement inférieurs qu'avec Cu(OAc)₂. Toutefois, on observe une même tendance légèrement croissante des rendements avec l'augmentation de la concentration du système cuivre / asc. Na.

En s'inspirant de travaux de Fokin et coll.⁹⁵, nous avons utilisé le cuivre métal comme source de cuivre I. Cette méthode présente l'avantage de ne pas nécessiter de base (ascorbate de sodium ou DIPEA), permettant ainsi d'envisager des réactions mettant en jeu des produits sensibles aux conditions basiques. De plus, la purification du produit est simplifiée. Le chauffage à 40°C conduit à une amélioration significative du rendement, avoisinant les rendements observés avec l'acétate de cuivre. Ce système, rarement rencontré dans la littérature, semble ouvrir la voie à une méthodologie originale et plus simple à mettre en oeuvre.

La spectrométrie de masse du composé **21** montre un pic quasi-moléculaire [M+H]⁺ à 556,3 ainsi que les pics [M+Na]⁺ et [M+K]⁺ respectivement à *m/z* = 578,3 et 594,3. Le spectre infrarouge montre la présence de bandes à 2932 et 2857 cm⁻¹ caractéristiques d'un enchaînement aliphatique ainsi qu'une bande à 1755 cm⁻¹ spécifique de la liaison carbonyle C=O d'une fonction acide carboxylique.

La RMN du proton, détaillée dans le Tableau 20, confirme le couplage des deux synthons. En effet, on note la présence d'un singulet à 7,51 ppm, intégrant pour 1H, correspondant au proton du noyau triazole. La présence des protons du sucre, entre 5,85 et 4,00 ppm, et des protons de la chaîne aliphatique qui résonnent vers les faibles déplacements chimiques, valident la structure du composé **21**.

Tableau 20. Interprétation du spectre RMN ¹H (dans CDCl₃) de composé 21.



	δ (ppm)	figure	couplage J (Hz)
H-1' glc	5,85	d	8,9
H-2' glc	5,42	m	
H-3' glc	5,24	t	9,6
H-5' glc	4,00	ddd	2,0 / 5,0 / 10,1
H-6'a glc	4,31	dd	5,0 / 12,6
H-6'b glc	4,15	dd	2,0 / 12,5
H triazole	7,51	s	
H-9	2,34	t (2H)	7,5
H-8	1,65	m	
H-3	2,71	dd (2H)	6,7 / 8,3
H-4 à H-7 chaîne	1,33	m (8H)	
	2,08	s (3H)	
acétyles	2,07	s (3H)	
	2,03	s (3H)	
	1,86	s (3H)	

III.2.1.3. Désacétylation

La désacétylation a été cette fois effectuée avec le système NH₃ / MeOH (Figure 72). En 5 jours on obtient le composé **22** avec un rendement quasi quantitatif (95%).

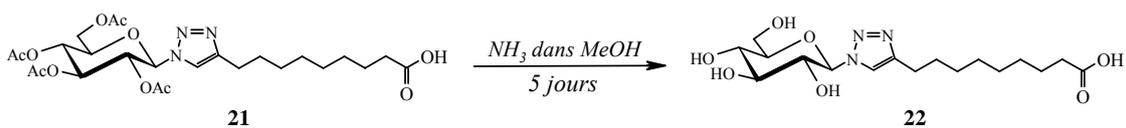


Figure 72. Désacétylation du bolaforme issu de "Click-Chemistry".

L'emploi du système MeONa / MeOH utilisé précédemment pour la formation des produits **16a,b**, **17a,b** et **18a,b** n'a mené à aucune conversion, vraisemblablement en raison de l'adsorption du produit final sur la résine H⁺ utilisée au cours du traitement.

La caractérisation du composé final par RMN ¹H laisse apparaître un blindage de la partie glucidique du tensioactif, tandis que les déplacements chimiques de la partie aglycone ne varient pas.

III.2.2. Synthèse des tensioactifs "carboxyliques" O-liés (série B)

III.2.2.1. Synthèse du précurseur carboxylique

Il est nécessaire de préparer le précurseur acide carboxylique, azidé en position terminale, afin de pouvoir procéder par la suite au couplage par "Click-Chemistry". De la même manière que précédemment, on substitue un groupement azide au brome de l'acide 11-bromoundécanoïque commercial (Figure 73).

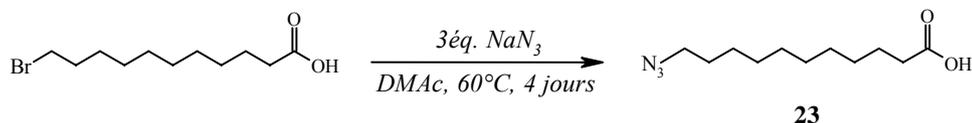


Figure 73. Azidation de l'acide 11-bromoundécanoïque.

L'azidation est réalisée par un excès d'azoture de sodium dans le DMAc pendant 4 jours et à l'acide 11-azidoundécanoïque **23** de manière quantitative.

La spectroscopie RMN ¹H confirme la structure du composé azidé avec la présence des 20 protons de la chaîne aliphatique. De plus, la RMN ¹³C fait apparaître un signal à 178,9 ppm attribué au carbone de la fonction carboxylique et un signal à 51,5 ppm donné pour le carbone lié au groupement N₃. Enfin, on observe en IR un pic à 2096 cm⁻¹ caractéristique de la fonction azide et un pic à 1709 cm⁻¹ spécifique de la liaison C=O d'un acide carboxylique.

III.2.2.2. Couplage par "Click-Chemistry"

La synthèse du click bolaforme **24** est réalisée en couplant le β -propynylglucose peracétylé commercial et l'acide carboxylique azidé **23** par la réaction de "Click-Chemistry" (Figure 74).

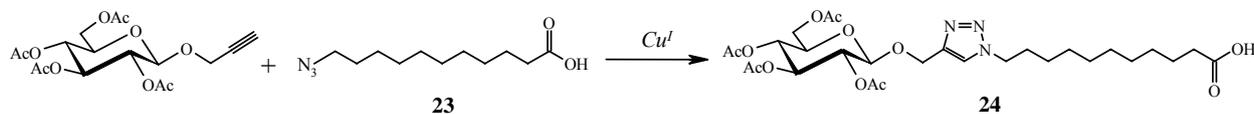


Figure 74. Cycloaddition du (2,3,4,6-tetra-O-acétyl)propynylglucose avec l'acide 11-azidoundécanoïque.

De la même manière que pour la synthèse du tensioactif "carboxylique" **22**, on étudie l'influence du système inducteur de cuivre I ainsi que des quantités de réactifs utilisés. Les résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 21.

Tableau 21. Influence de la variation des paramètres de la réaction sur le couplage du β -D-propynylglucose peracétylé et de l'acide 11-azidoundécanoïque par "Click-Chemistry"^(a).

acide-N ₃	source Cu	réducteur	solvants	t°C	Rdt
1,2	Cu(OAc) ₂ (1 éq.)	asc.Na (2 éq.)	<i>t</i> BuOH/eau 1:1	T.A.	40%
1,2	Cu(OAc) ₂ (0,5 éq.)	asc.Na (1 éq.)	<i>t</i> BuOH/eau 1:1	T.A.	43%
1,2	Cu(OAc) ₂ (0,25 éq.)	asc.Na (0,5 éq.)	<i>t</i> BuOH/eau 1:1	T.A.	22%
1,2	Cu(OAc) ₂ (0,25 éq.)	asc.Na (0,5 éq.)	<i>t</i> BuOH/eau 1:1	40°C	37%
1,2	CuI (0,25 éq.)	DIPEA (0,5 éq.)	DMAc/eau	40°C	61%
1,5	tournure de cuivre Cu ⁰	-	<i>t</i> BuOH/eau 1:1	T.A.	30%

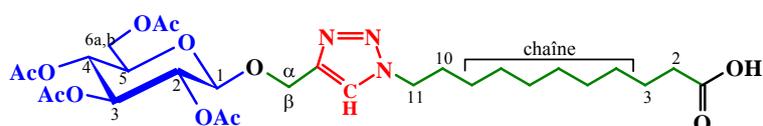
^(a) temps de réaction de 24h

L'étude de la variation de la nature et de la quantité des réactifs fait apparaître les conditions optimales pour le système CuI / DIPEA (entrée 5) avec un rendement de 61%. Pour des raisons de solubilité, il est nécessaire d'utiliser ici le mélange DMAc / eau comme solvant et de chauffer le milieu à 40°C. Toutefois, compte-tenu de sa facilité de mise en œuvre sans générer de duplication de l'alcyne (III.1.2.3.), le système Cu(OAc)₂ / ascorbate de sodium, à raison de respectivement 0,5 éq. et 1 éq. (entrée 2) nous a semblé le meilleur, conduisant au composé **24** avec 43% de rendement.

Comme précédemment (§ III.2.1.2.), nous avons utilisé le cuivre métal comme source de cuivre I (entrée 6). Le composé triazolé est isolé avec obtenu avec un rendement similaire aux méthodes classiques en opérant à température ambiante (30%).

Le signal attribué en RMN ^1H au proton triazole apparaît à 7,52 ppm sous la forme d'un singulet intégrant pour 1H. Les signaux de la partie glucidique ainsi que de l'enchaînement carboné sont également présents sur le spectre (Tableau 22). Le spectre RMN du carbone ^{13}C met en évidence le signal de la fonction carboxylique à 177,9 ppm, apparaissant en IR sous forme d'une bande intense à 1756 cm^{-1} . Tous ces éléments confirment la structure du β -composé triazolé **24**.

Tableau 22. RMN ^1H (dans CDCl_3) du composé **24**.



	δ (ppm)	figure	couplage J (Hz)
H-1'glc	4,69	d	7,9
H-2'glc	5,01	t	8,7
H-3'glc	5,20	t	9,5
H-4'glc	5,09	t	9,7
H-5'glc	3,73	ddd	2,1 / 4,4 / 9,9
H-6'a glc	4,27	dd	4,6 / 12,3
H-6'b glc	4,15	dde	1,6 / 12,2
H triazole	7,52	s	
H-10	1,89	m (2H)	
H-11	4,35	t (2H)	7,2
Hα	4,93	d	12,3
Hβ	4,83	d	12,1
H-2	2,34	t (2H)	7,4
H-3	1,64	m (2H)	
H-4 à H-9 <i>chaîne</i>	1,40	m (14H)	
	2,11	s (3H)	
acétyles	2,02	s (3H)	
	1,99	s (3H)	
	1,98	s (3H)	

III.2.2.3. Déprotection du glucoside "carboxylique"

Comme pour le composé **22**, la désacétylation du composé **24** s'effectue par un excès d'ammoniac à 7M dans le méthanol (Figure 75), et le tensioactif "carboxylique" **25** est obtenu en 5 jours avec un rendement quasi quantitatif (97%).

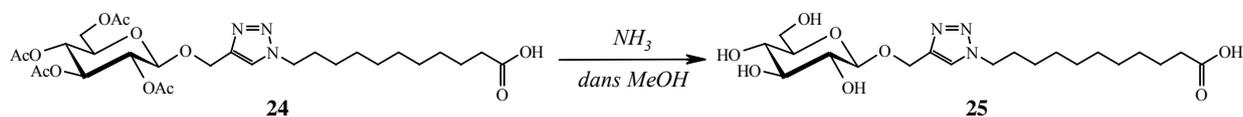


Figure 75. Étape finale de déprotection aboutissant au bolaforme **25**.

L'analyse du composé final **25** montre le signal du proton du triazole à 8,00 ppm en RMN ^1H , ainsi que le signal de la fonction carboxylique à 178,3 ppm en ^{13}C . Une bande infrarouge intense à 1717 cm^{-1} confirme la présence de la fonction carboxylique terminale. La spectrométrie de masse (ionisation chimique) donne le pic quasi-moléculaire $[\text{M}+\text{H}]^+$ à 446,3.

III.2.3. Élaboration de tensioactifs bolaformes "di-triazolés"

Par analogie avec les tensioactifs triazolés **22** et **25** obtenus précédemment, nous avons envisagé d'employer la même méthodologie afin de synthétiser un composé bolaforme par "Click-Chemistry". La stratégie de synthèse est la suivante (Figure 76):

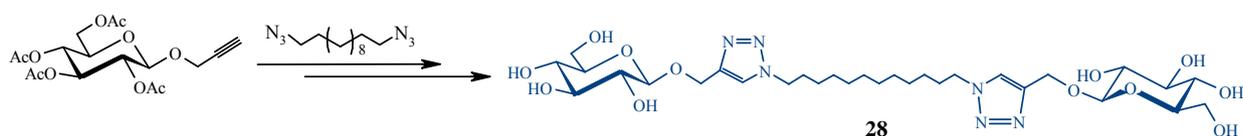


Figure 76. Schéma de synthèse du composé bolaforme par double "Click-Chemistry".

On fixe, en présence de cuivre (I), deux molécules de propynylglucose *peracétylées* sur une chaîne alkyle à 12 carbones possédant des fonctions azides à chaque extrémité. Le composé di-triazolé obtenu est déprotégé afin d'isoler le tensioactif bolaforme final **28**.

III.2.3.1. Synthèse du précurseur di-azidé **26**

Afin d'avoir une bonne solubilité du composé bolaforme, on choisit une chaîne carbonée suffisamment longue pour avoir un bon équilibre entre la partie hydrophile et la partie hydrophobe du bolaforme. Pour cela, nous avons choisi une chaîne à 12 carbones.

Le 1,12-diazidododécane n'étant pas commercial, nous l'avons synthétisé à partir du 1,12-dibromododécane (Figure 77).

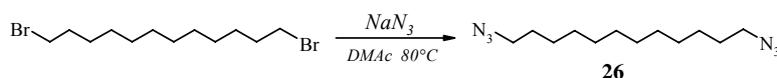


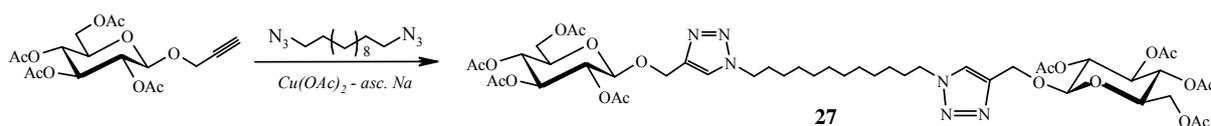
Figure 77. Réaction d'azidation du 1,12-dibromododécane commercial.

Le 1,12-dibromododécane est mis en présence d'un excès d'azoture de sodium et après 7 jours de réaction, le produit diazidé **26** est obtenu quantitativement.

La spectroscopie infrarouge confirme la structure attendue avec la présence du pic caractéristique de la fonction N_3 à 2096 cm^{-1} . En RMN ^1H , l'intégration des protons montre une symétrie de la molécule **26**. Les déplacements chimiques montrent un déblindage moins important des protons en α du groupement terminal, de $\delta = 3,39$ à $3,25\text{ ppm}$, traduisant la substitution des deux fonctions bromées par les groupements azido.

III.2.3.2. Synthèse du bolaforme di-triazolé par "Click-Chemistry"

Comme pour les composé triazolés **22** et **25**, on utilise le système $\text{Cu}(\text{OAc})_2 / \text{asc. Na}$ comme inducteur de cuivre I. Le 1,12-diazidododécane **26** synthétisé est mis en présence d'un excès de propynylglucose *peracétylé* et du Cu^{I} (Figure 78). Le composé bolaforme di-triazolé **27** est isolé après purification par chromatographie avec 53% de rendement.



*Figure 78. Synthèse du composé bolaforme di-triazolé **27** par "Click-Chemistry".*

En RMN ^1H , le signal à $7,50\text{ ppm}$ (s, 2H) est attribué aux protons des triazoles, confirmant le greffage des deux unités osidiques. Les protons osidiques résonnent entre $5,20$ et $3,74\text{ ppm}$. La spectroscopie infrarouge fait apparaître une bande des carbonyles des acétyles à 1756 cm^{-1} , ainsi que les signaux des CH_2 de la chaîne alkyle à 2930 et 2857 cm^{-1} .

III.2.3.3. Déprotection du composé di-triazolé peracétylé

Comme pour les composés **22** et **25**, la désacétylation des parties glucidiques est réalisée avec le système $\text{NH}_3 / \text{MeOH}$ (Figure 79), et le bolaforme final **28** est obtenu avec un rendement quantitatif.

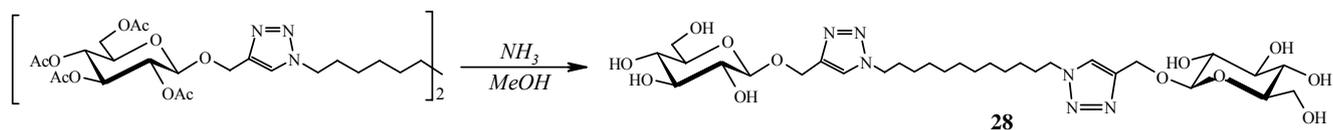


Figure 79. Étape de déprotection faisant apparaître le bolaforme final **28**.

L'analyse du spectre RMN ^1H montre la présence des protons des noyaux triazoles à 8,10 ppm (s, 2H), ainsi que le blindage des protons des glucoses terminaux observés entre 4,24 et 2,97 ppm. La spectroscopie infrarouge valide la structure avec la disparition de la bande $\text{C}=\text{O}$ à 1756 cm^{-1} des fonctions acétyles et l'apparition d'une large bande à 3347 cm^{-1} attribuée aux fonctions OH glucidiques.

IV. Étude des propriétés de surface des tensioactifs glucidiques synthétisés

Comme nous l'avons mentionné précédemment (Chapitre I, § II.2.3.), les bolaformes **16a,b**, **17a,b** et **18a,b** (Figure 80) se sont avérés insolubles dans l'eau, c'est pourquoi nous n'avons pas pu étudier leurs propriétés de surface.

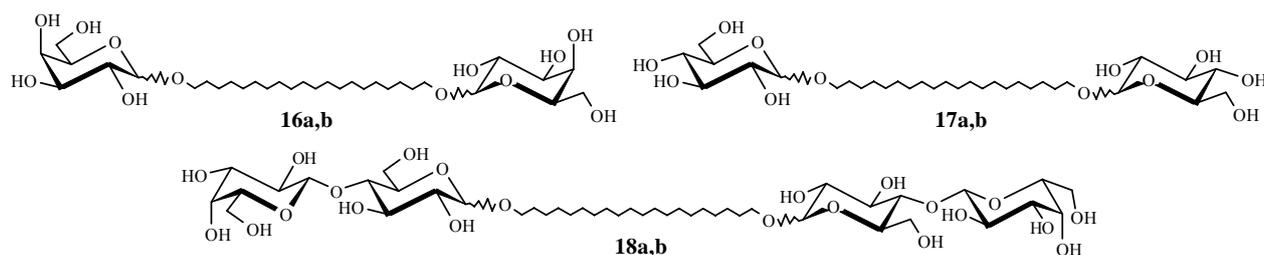


Figure 80. Tensioactifs glucidiques bolaformes 16, 17 et 18, insolubles dans l'eau.

Les neuf glycosides présentés sur la Figure 81 présentent une bonne solubilité dans l'eau à 45°C, température à laquelle les mesures sont réalisées. Ils ont donc pu faire l'objet d'une étude visant à déterminer leurs paramètres physicochimiques.

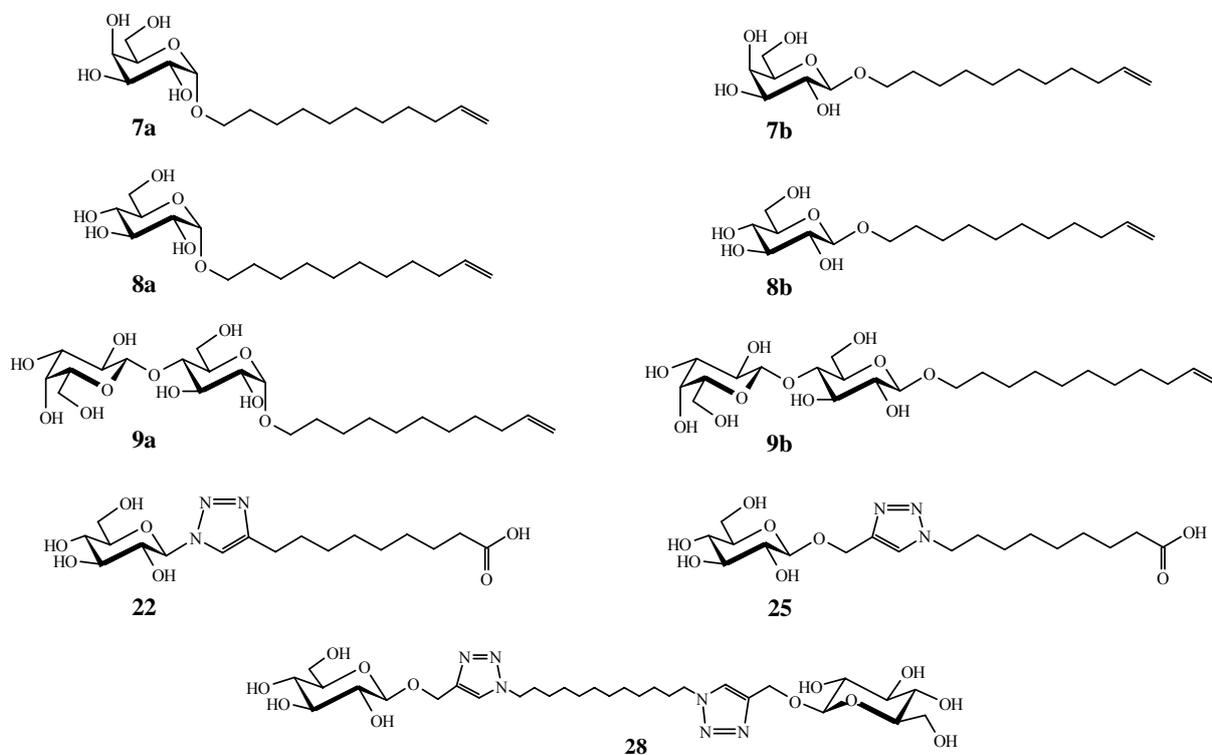


Figure 81. Tensioactifs glucidiques synthétisés à partir de galactose, glucose et lactose faisant l'objet de mesures de tension.

Graphiquement, on détermine le logarithme de la CMC au point de discontinuité de la courbe, ce qui permet d'aboutir à la concentration micellaire critique *CMC*, caractéristique de chaque composé. Rappelons que du fait de la linéarité de la partie (2) de la courbe de tension précédemment décrite (Figure 30), on peut appliquer l'*isotherme d'adsorption de Gibbs* (22):

$$\Gamma = -\frac{1}{RT} \frac{d\gamma}{d \ln a}, \quad (22)$$

Puisqu'on se situe dans des domaines de concentrations faibles, l'activité peut être assimilée à la concentration. L'isotherme de Gibbs peut alors s'écrire sous la forme ci-dessous, en utilisant le logarithme décimal et les unités suivantes (*S.I.*):

$$\Gamma = -\frac{10^{-3}}{2,3RT} \frac{d\gamma}{d \log C}, \quad (29)$$

où Γ est donné en mol.m^{-2} , $R = 8,31 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$,
 T en K , γ en mN.m^{-1} et C en mol.L^{-1} .

La valeur de la pente $\left(\frac{d\gamma}{d \log C} \right)$ est donnée expérimentalement par la partie linéaire de la courbe. Introduit dans l'équation (29), il permet de déterminer Γ . L'aire A occupée par une molécule de tensioactif à la surface du liquide est déterminée à partir de l'équation (24) présentée au § III.5.1. :

$$A = \frac{1}{\mathcal{N}_a \cdot \Gamma_2}, \quad (24)$$

Les mesures sont réalisées à 45°C dans l'eau pour une meilleure solubilité des produits. Cette température est la plus haute qu'on puisse utiliser ; au delà, l'évaporation du liquide est trop importante et entraîne une erreur dans les mesures.

IV.1. Propriétés de surface des glycopyranosides 7a,b, 8a,b et 9a,b

Les courbes obtenues pour chacun des tensioactifs glucidiques monocaténares α et β ainsi que les grandeurs physiques qui en découlent sont présentées dans les figures suivantes (Figure 82 à Figure 84).

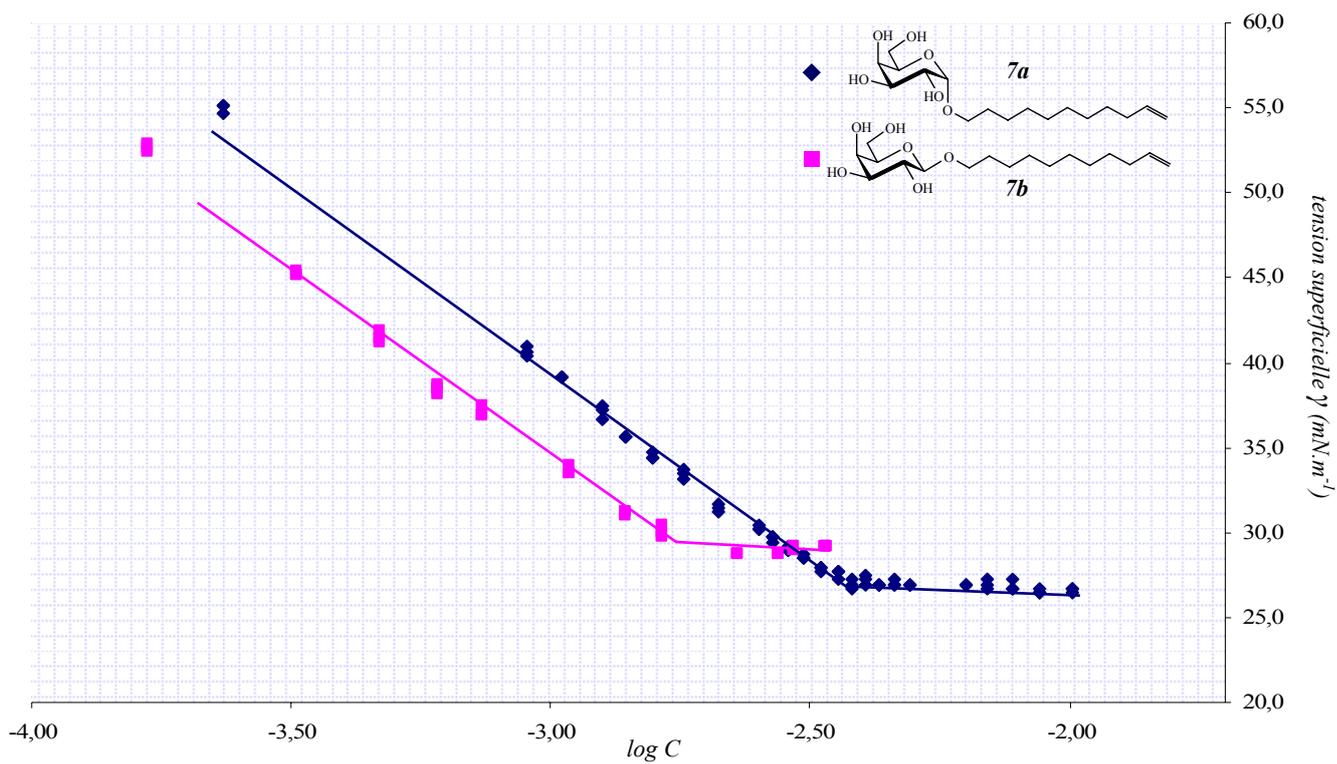


Figure 82. Courbes de tension superficielle des undécénylgalactosides α et β (7a et 7b).

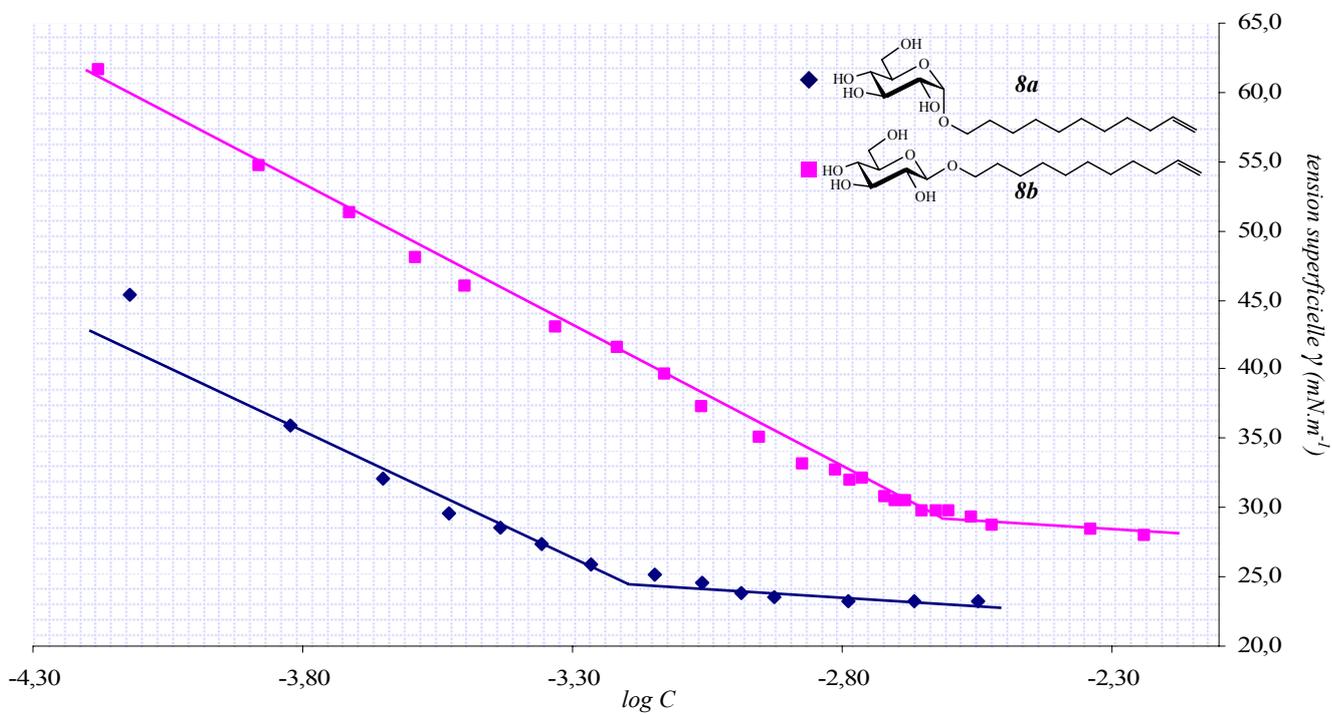


Figure 83. Courbes de tension superficielle des undécénylglucosides α et β (8a et 8b).

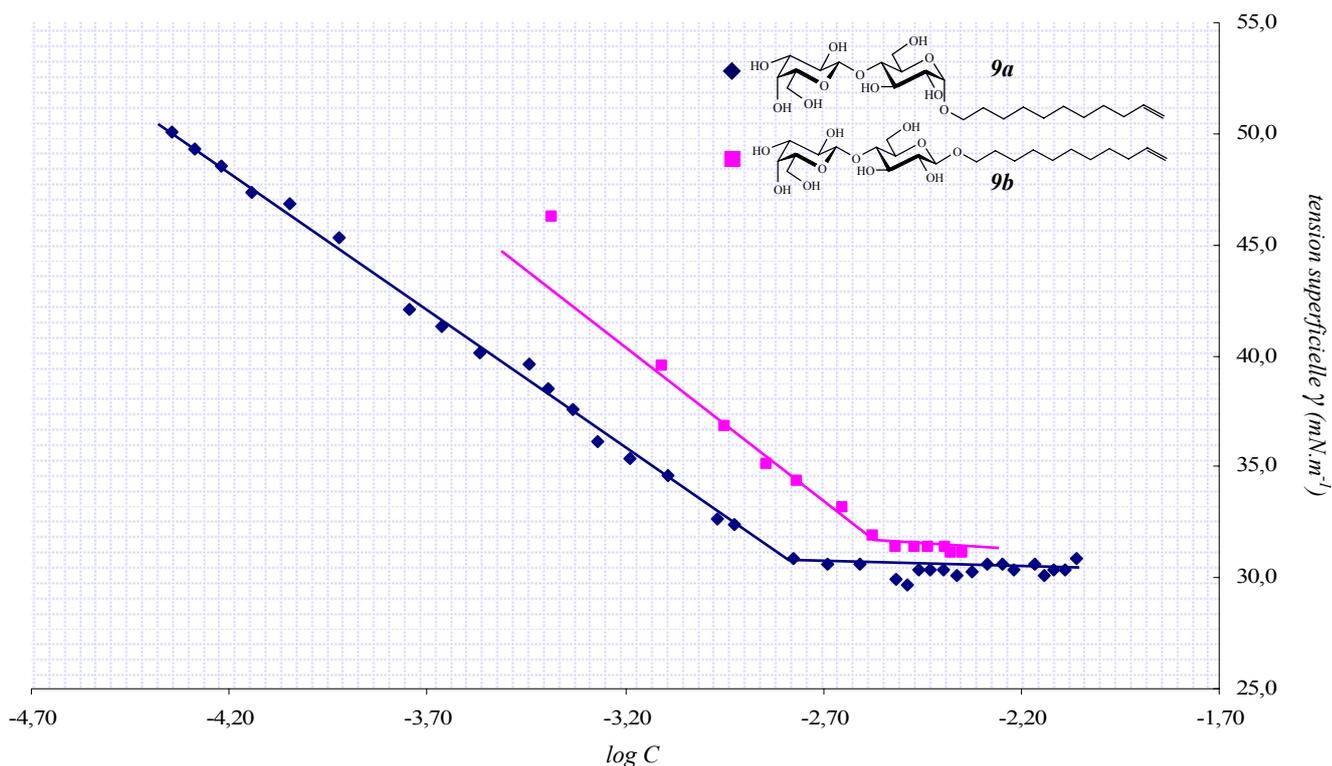


Figure 84. Courbes de tension superficielle des undécényllactosides α et β (**9a** et **9b**).

Le Tableau 23 résume toutes les grandeurs relatives aux propriétés de surface que nous avons déterminées :

Tableau 23. Récapitulatif des grandeurs physicochimiques relatives aux tensioactifs undécyléniques synthétisés.

	glycosides	CMC (mmol.L ⁻¹)	γ_{CMC} (mN.m ⁻¹)	Γ (mol.m ⁻²)	A (Å ²)
7a		3,80	26,8	$3,80 \cdot 10^{-6}$	43,7
7b		1,70	29,0	$3,75 \cdot 10^{-6}$	44,3
8a		0,6	25,1	$3,13 \cdot 10^{-6}$	52,9
8b		2,05	29,6	$3,48 \cdot 10^{-6}$	47,7
9a		2,04	30,4	$1,86 \cdot 10^{-6}$	89,3
9b		2,85	31,3	$2,29 \cdot 10^{-6}$	72,5

IV.1.1. Effet de l'insaturation terminale

Des travaux menés par López et coll.¹⁰⁰ et Boyd et coll.¹⁰¹ sur l'effet de la variation de la longueur de la chaîne alkyle de plusieurs β -glucosides et maltosides saturés ont permis de comparer l'effet de l'insaturation terminale de la chaîne aliphatique sur la CMC des tensioactifs **8b** et **9b** (Tableau 24).

Tableau 24. Comportement du β -glucoside **8b** et du β -lactoside **9b** insaturés par rapport aux travaux publiés par López et coll.¹⁰⁰ et Boyd et coll.¹⁰¹. (β -C₈-G₁=octyl- β -D-glucopyranoside ; β -C₁₀-G₁=décyl- β -D-glucopyranoside ; β -C₁₁-G₁=undécyl- β -D-glucopyranoside ; β -C₁₂-G₁=dodécyl- β -D-glucopyranoside) ; (β -C₈-G₂=octyl- β -D-maltopyranoside ; β -C₁₀-G₂=décyl- β -D-maltopyranoside ; β -C₁₂-G₂=dodécyl- β -D-maltopyranoside).

	glycosides	CMC (mmol.L ⁻¹)
β -C ₈ G ₁		18,0
β -C ₁₀ G ₁		1,80
β -C ₁₁ G ₁		0,58
β -C ₁₂ G ₁		0,18
8b		2,05
β -C ₈ G ₂		19,1
β -C ₁₀ G ₂		1,99
9b		2,04
β -C ₁₂ G ₂		0,13

Pour les dérivés glucidiques à chaîne saturée, on observe une diminution de la CMC avec l'augmentation du nombre de carbones de la chaîne lipophile. Cette observation est en accord avec la théorie démontrée par Tanford³⁷, décrite dans la I^{ère} partie (§ III.5.2.). L'introduction d'une double liaison à l'extrémité de la chaîne carbonée (composé **8b**) augmente

¹⁰⁰O. López, M. Cócera, J.L. Parra, A. de la Maza, *Colloids Surface A*, **2001**, 193, 221-229.

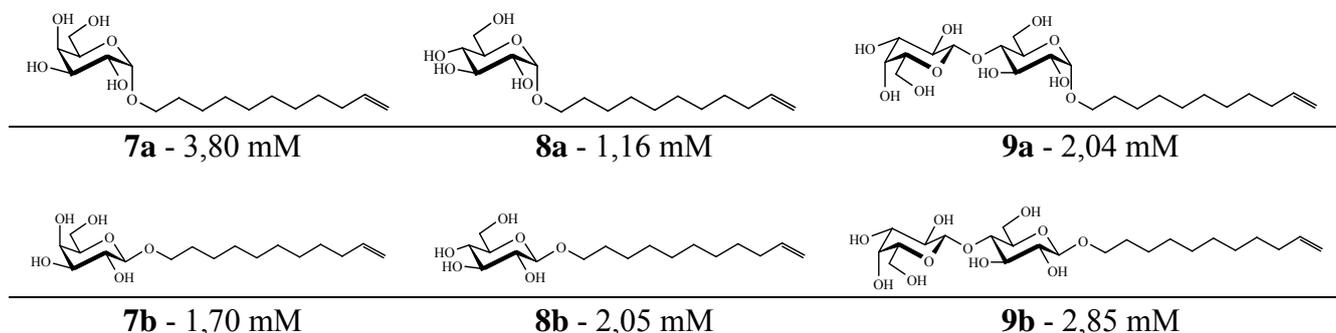
¹⁰¹B.J. Boyd, C.J. Drummond, I. Krodziewska, F. Grieser, *Langmuir*, **2000**, 16, 7359-7367.

significativement la CMC par rapport à son analogue saturé (β -C₁₁G₁), de 0,58 mM à 2,05 mM. Sans avoir toutes les données expérimentales et théoriques de ce phénomène, on peut raisonnablement penser à une influence de la double liaison éthylénique sur les conformations privilégiées. Avec une CMC équivalente à celle de son homologue saturé à 10 carbones, l'introduction de la liaison éthylénique se traduit par un gain d'hydrophilie, ce qui revient à perdre un CH₂ dans la chaîne carbonée. Par ailleurs, le passage d'un mono à un disaccharide mène à des CMC du même ordre de grandeur que leurs homologues monosaccharidiques.

IV.1.2. Influence de la nature du glucide et de la liaison anomérique

Pour une même longueur de chaîne, soit 11 carbones avec une insaturation terminale, on évalue l'influence de la nature du sucre ainsi que la nature de liaison anomérique sur la concentration micellaire critique (Tableau 25).

Tableau 25. Influence de la nature du sucre sur la CMC des tensioactifs glycosylés monocaténares.



Il existe deux types de liaisons possibles entre la chaîne hydrophobe et la partie osidique d'un tensioactif : une liaison α , axiale, ou bien une liaison β , équatoriale (Figure 85). Cette différence de configuration de la liaison anomérique peut avoir une conséquence sur les propriétés de surface de ces composés et plus précisément sur la manière dont les surfactants vont s'assembler les uns par rapport aux autres.

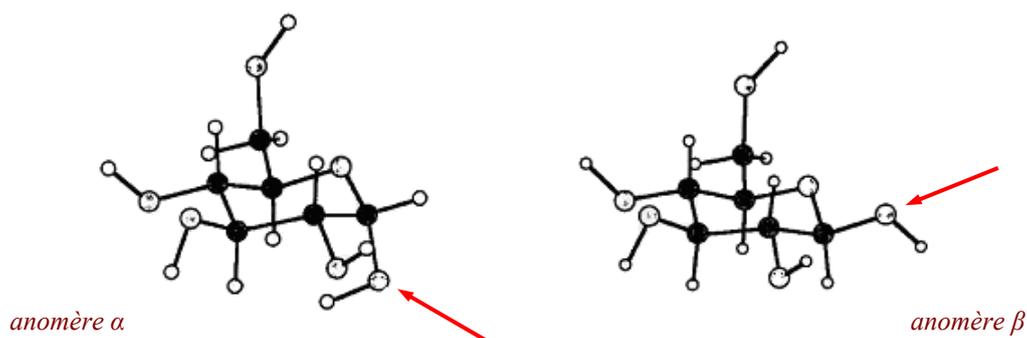


Figure 85. Représentation schématique illustrant les configurations α et β du carbone anomérique du glucose.

L'examen des galactosides **7a** et **7b** montre une CMC deux fois supérieure pour le composé α (**7a**). Cela signifie qu'il faut une concentration plus importante du composé **7a** pour engendrer la formation de micelles, donc le nombre de tensioactifs sous forme de monomères au sein de la solution est plus grand. On peut donc dire que le tensioactif **7a** est plus soluble que son homologue **7b**. La micellisation plus tardive du composé **7a** par rapport à son homologue de la série β peut s'expliquer aussi par la nature de la liaison anomérique. L'angle formé par la liaison anomérique α , plus grand que l'angle de l'anomère β , doit rendre plus difficile la formation de micelles et avoir une incidence sur leur taille et leur forme.

Le comportement des surfactants glycosylés **7b** et **8b** est assez similaire, avec des valeurs de CMC de l'ordre de 2 mM. Le changement d'orientation du groupement OH en position 4 du sucre n'a que faiblement affecté la CMC. Le passage d'une position équatoriale (**8b**) à axiale (**7b**) fait légèrement diminuer la CMC (de 2,05 mM à 1,70 mM), traduisant une solubilité dans l'eau légèrement inférieure du galactoside. Toutefois, cette différence n'est pas assez significative pour être généralisée.

L'addition d'une seconde unité saccharidique entraîne un changement notable des propriétés de surface. L'augmentation de la taille de la tête polaire du tensioactif rend celui-ci plus hydrophile. La CMC supérieure (2,85 mM) obtenue pour le composé diosidique **9b** va dans ce sens, expliquant une micellisation plus tardive, conséquence directe d'une meilleure solubilité dans l'eau.

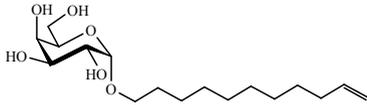
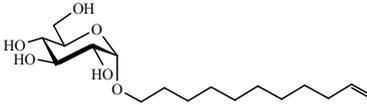
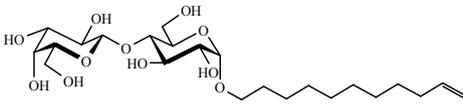
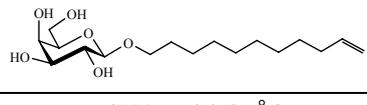
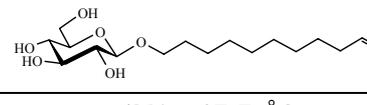
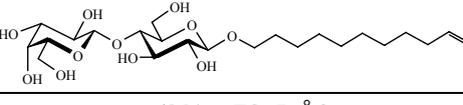
Le comportement des surfactants de configuration anomérique α (**7a**, **8a** et **9a**) est beaucoup plus complexe et en particulier le comportement du composé glucosidique **8a**. Au cours de la mesure de la tension superficielle, lorsqu'on atteint la CMC, on observe un trouble de la solution au lieu d'avoir la formation de micelles. En concentrant le milieu, on observe une décantation sous forme de deux phases liquides, une phase inférieure riche en tensioactifs

et une phase surnageante majoritairement constituée d'eau et d'une faible quantité de tensioactifs. Ce comportement observé pour le composé **8a** conduit à un phénomène particulier appelé *coacervat*.¹⁰²

IV.1.3. Influence de la nature du sucre sur l'aire occupée par une molécule de tensioactif

L'aire occupée par une molécule de tensioactif est directement liée à la taille de la tête polaire. Toutefois on remarque que la nature de la liaison anomérique peut avoir une incidence sur cette surface (Tableau 26).

Tableau 26. Influence de la nature du sucre sur l'aire occupée par les tensioactifs glycosylés monocaténaire.

		
(7a) – 43,7 Å ²	(8a) – 52,9 Å ²	(9a) – 89,3 Å ²
		
(7b) – 44,3 Å ²	(8b) – 47,7 Å ²	(9b) – 72,5 Å ²

Pour les galactosides, la différence d'aire entre les anomères n'est pas significative. Par contre, pour les glucosides **8a** et **8b** et les lactosides **9a** et **9b**, le composé β possède une aire inférieure à celle de son anomère α . Cette observation est liée à l'angle θ formé par la liaison anomérique et le premier maillon CH₂ de la chaîne carbonée hydrophobe (Figure 86).

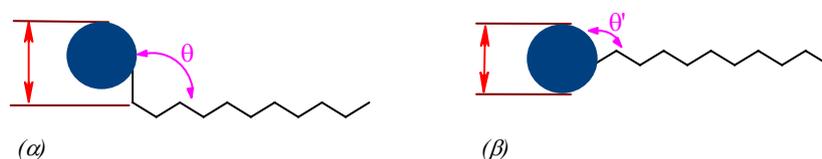


Figure 86. Schéma illustrant les angles des liaisons anomériques α et β susceptible d'influencer l'aire occupée par une molécule de tensioactif.

¹⁰² F.M. Menger, A.V. Peresyphkin, K.L. Caran, R.P. Apkarian, *Langmuir*, **2000**, 16, 9113-9116.

Enfin, l'aire occupée par une molécule de tensioactif varie pratiquement du simple au double selon que l'on a un tensioactif monosaccharidique (composés **7a**, **7b**, **8a** et **8b**) ou disaccharidique (composés **9a** et **9b**). Cette différence est directement liée à la taille de la tête polaire du surfactant. La Figure 87 illustre l'agencement possible de ces composés tensioactifs à l'interface eau-air.

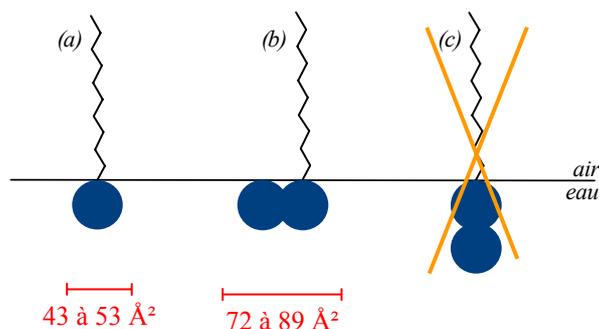


Figure 87. Agencement des surfactants monocaténaires selon la nature de leur tête polaire glucidique.

Les deux unités saccharidiques (composés **9a** et **9b**) s'agencent de manière horizontale à la surface de l'eau (Figure 87b), occupant ainsi une surface plus importante que si les deux oses étaient superposés (Figure 87c).

IV.2. Étude des propriétés de surface des composés "carboxyliques" **22** et **25** obtenus par "Click-Chemistry"

Deux séries de mesures de tension sont envisagées pour les composés **22** et **25** obtenus par "Click-Chemistry", l'une à pH acide, l'autre à pH basique. Un milieu acide va nous permettre d'étudier le comportement des composés sous leur forme monocaténaire puisque la chaîne possède alors une fonction COOH terminale, peu polaire. En revanche, un pH basique va faire apparaître un caractère bolaforme puisque la fonction carboxylique terminale sera sous la forme carboxylate, représentant ainsi un second pôle hydrophile.

IV.2.1. Propriétés de surface à pH acide

Les mesures de tension superficielle sont réalisées dans l'eau acidifiée par ajout d'HCl 1M jusqu'à un pH d'environ 2. Les valeurs obtenues sont reportées dans la Figure 88.

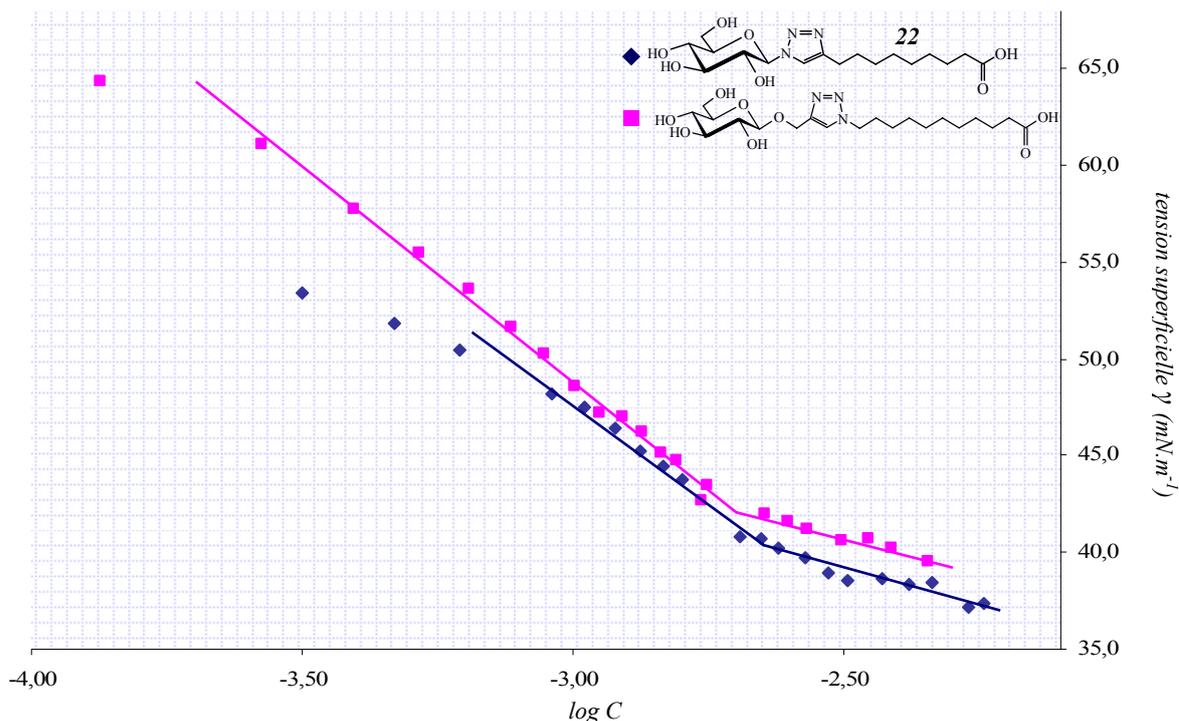


Figure 88. Courbes de tension superficielle des click-glucosides **22** et **25**, à pH acide.

De la même manière que pour les undécénylglucosides précédents (Chapitre I, § IV.1.), les propriétés de surface des "click-glucosides" **22** et **25** sont déterminées à l'aide du graphe exprimant le logarithme de la concentration en tensioactifs en fonction de la tension superficielle γ (Tableau 27).

Tableau 27. Propriétés de surface des click-glucosides **22** et **25**.

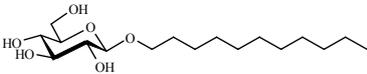
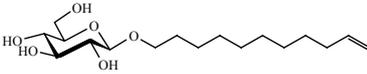
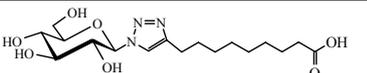
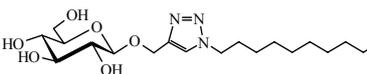
	<i>click-glucosides</i>	CMC (mmol.L ⁻¹)	γ_{CMC} (mN.m ⁻¹)	Γ (mol.m ⁻²)	A (Å ²)
22		2,19	40,0	$3,88.10^{-6}$	42,7
25		1,90	41,1	$3,99.10^{-6}$	41,5

La valeur de la CMC des composés **22** et **25** est du même ordre de grandeur, 2,19 et 1,90 mM. Ces résultats sont en accord avec la théorie de Tanford énoncée précédemment (I^{ère} partie § III.5.2.) puisque l'augmentation de la longueur de chaîne, sous forme du CH₂ du propynylglucose, se traduit par une diminution de la CMC. Toutefois, la variation de CMC est faible et s'explique par une compensation pratiquement totale de l'effet hydrophobe du CH₂ du composé **25** par l'effet hydrophile de l'oxygène rajouté.

La tension superficielle à la CMC, l'excès de surface Γ et l'aire A occupée par chaque molécule de surfactant triazolé sont quant à elles similaires. Cela vient du fait que tous ces paramètres sont uniquement régis par la partie polaire du tensioactif, qui est identique pour les deux composés étudiés.

On examine les valeurs obtenues pour les composés triazolés **22** et **25** à celle du composé insaturé **8b** précédemment obtenu et de l'undécylglucoside β (β -C₁₁G₁) donné dans la littérature¹⁰⁰ (Tableau 28). On observe que la CMC des composés triazolés **22** et **25** est du même ordre que celle du composé **8b** insaturé, nettement supérieure au undécylglucoside. La fonction acide carboxylique, sous sa forme acide, augmente elle aussi l'hydrophilie de la molécule.

Tableau 28. Comparaison des "click-tensioactifs" 22 et 25 par rapport aux composés saturés et insaturés à 11 carbones correspondants.

	<i>glycosides</i>	CMC (mmol.L ⁻¹)
β -C ₁₁ G ₁		0,58
8b		2,05
22		2,19
25		1,90

Toutes ces observations sont à mettre en relation avec la conformation la plus stable que peut adopter chaque molécule de tensioactif. Pour cela, des calculs de modélisation ont été réalisés à l'aide du logiciel HyperChem 7[®], considérant la minimisation de l'énergie de la molécule, dans le vide, à partir de valeurs d'angles théoriques et des interactions entre atomes (Figure 89).

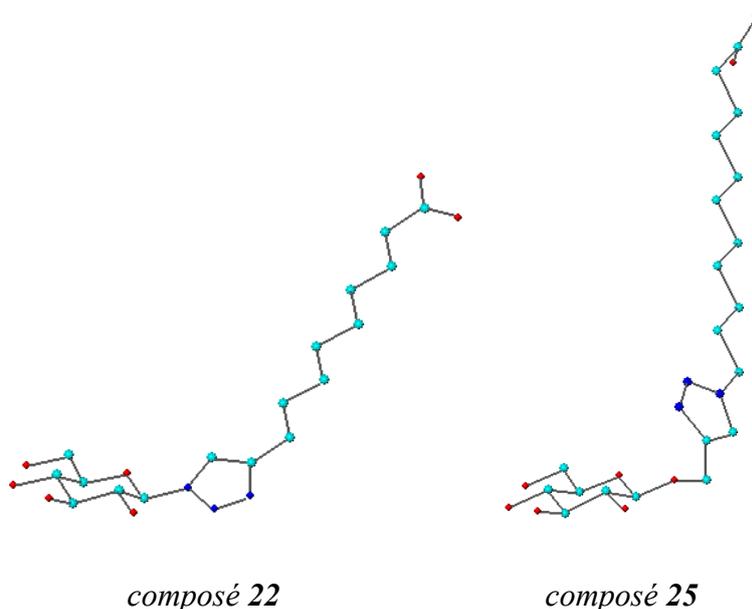


Figure 89. Modélisation par minimisation d'énergie de la structure des composés 22 et 25.

La rigidité du noyau triazole, plan, conditionne l'orientation de la chaîne hydrophobe. La molécule possède un minimum d'énergie lorsque le résidu osidique et le noyau triazole sont orientés de manière décalée, limitant ainsi au maximum les interactions.

IV.2.2. Propriétés de surface à pH basique

La détermination des propriétés de surface des composés triazolés **22** et **25** à pH basique est effectuée à partir de mesures de tension superficielle réalisées dans de l'eau additionnée de soude 1M. L'addition de la base permet de conserver la fonction acide carboxylique terminale sous sa forme ionique durant tout le temps de la mesure. La présence de la fonction COO^- laisse à penser que la molécule peut se comporter comme un tensioactif bolaforme.

Les mesures, réalisées à 45°C, n'ont fait apparaître aucune discontinuité de la courbe de tension superficielle. Aucune valeur de concentration micellaire critique n'a ainsi pu être déterminée pour les composés **22** et **25** sous leur forme basique.

IV.3. Propriétés de surface du bolaforme di-triazolé 28

Le bolaforme **28** obtenu par "Click-Chemistry" est soluble dans l'eau et a donc pu faire l'objet de mesures de tension superficielle (Figure 90). L'introduction des noyaux triazoles au sein de la structure du bolaforme a conduit à une augmentation de sa solubilité par opposition aux autres tensioactifs bolaformes **16**, **17** et **18** synthétisés par métathèse.

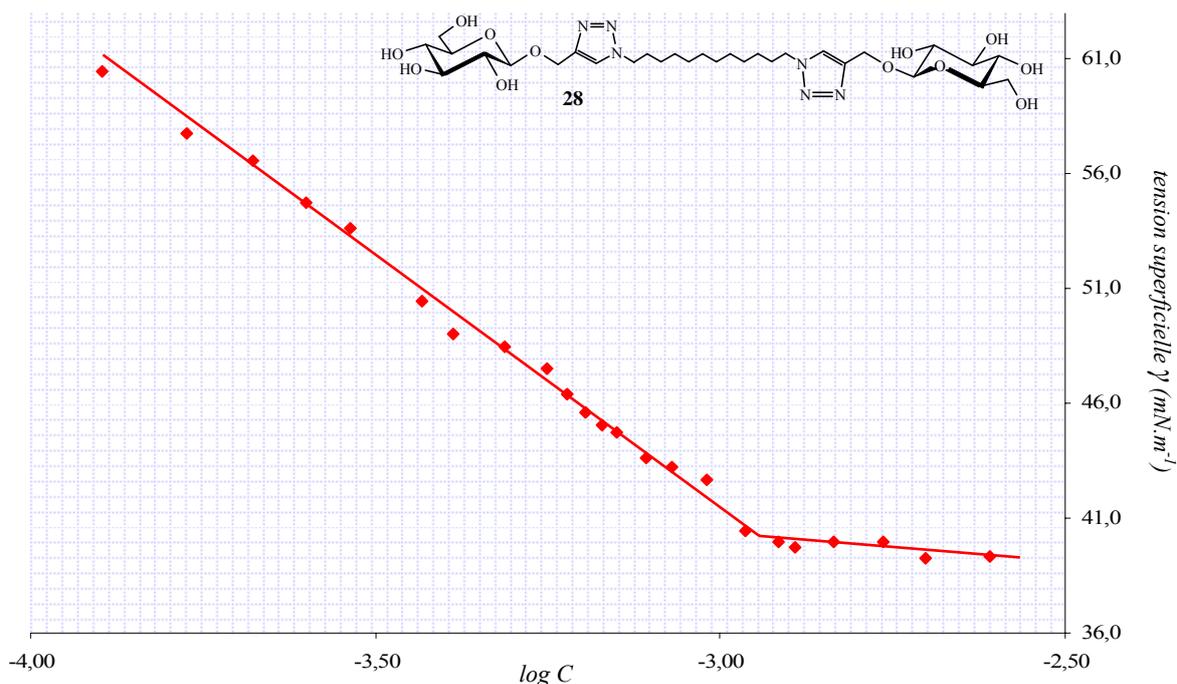


Figure 90. Courbe de tension superficielle du bolaforme ditriazolé 28.

La CMC du composé **28** est égale à $1,19 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\gamma_{\text{CMC}}=40,0 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$). Le calcul de l'excès de surface et de l'aire occupée par une molécule nous donne $\Gamma = 3,42\cdot 10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{m}^{-2}$ et $A = 48,5 \text{ \AA}^2$.

Si on compare les bolaformes **17b** et **28** (Figure 91), possédant chacun des têtes polaires glucidiques et une chaîne hydrophobe de longueur comparable (20 carbones ou équivalente), on constate que les noyaux triazoles ont contribué à l'augmentation de l'hydrophilie.

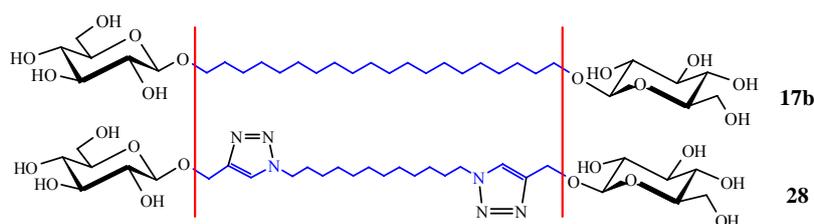


Figure 91. Mise en évidence d'une grande proximité de structure des bolaformes 17b et 28.

Cette observation est logique puisque les hétérocycles introduits possèdent des atomes d'azote, susceptibles de former des liaisons hydrogène, favorisant l'augmentation de la solubilité du composé.

La CMC du bolaforme **28** est inférieure à son homologue monocaténaire **25**, 1,19 contre 1,90 mM. Cette observation traduit une micellisation plus rapide du bolaforme, certainement liée à la présence des deux unités saccharidiques au sein de la structure.

L'aire occupée par le bolaforme **28** est très proche de celle du monocaténaire correspondant **25** (48,5 et 41,5 Å²). On peut penser que la rigidité des noyaux triazoles empêche la chaîne hydrophobe du bolaforme de se replier sous forme d'une sorte de boucle (Figure 92). Le second résidu osidique se situe probablement hors du liquide.

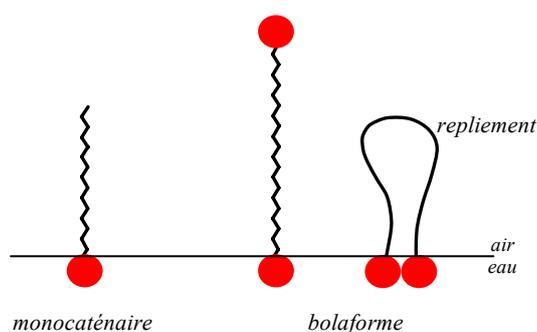


Figure 92. Comportement d'un bolaforme - Repliment de la chaîne carbonée sous forme de boucle.

Une étude plus approfondie du comportement en solution de ces composés est à poursuivre, notamment la détermination de la structure et de la taille des agrégats par diffusion de lumière et microscopie électronique.

CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons présenté une approche originale de la synthèse de tensioactifs glucidiques de type monocaténares et bolaformes, portant une chaîne carbonée à 11 carbones. Pour cela, nous avons mis en œuvre une réaction de *O*-glycosylation activée par micro-ondes à partir de trois glucides, deux monosaccharides (le glucose et le galactose) et un disaccharide (le lactose). Les rendements satisfaisants allant de 58 à 85% font toutefois apparaître de meilleurs rendements pour les oses simples que pour le disaccharide. Le gain de temps considérable engendré par l'utilisation des micro-ondes présente cette réaction comme une étape clé de la synthèse. Les tensioactifs monocaténares finaux **7a,b**, **8a,b** et **9a,b** ont été obtenus après déprotection et ont fait l'objet de mesure de tension afin de caractériser leur pouvoir tensioactif.

Une seconde classe de molécules a été élaborée, en trois étapes, à partir de la réaction de métathèse croisée. L'étape de dimérisation des monocaténares précédemment synthétisés a fait l'objet d'une optimisation. Un chauffage sous courant d'argon a abouti aux meilleurs rendements de synthèse. Si les bolaformes issus de lactose mènent à des conversions moyennes entre 50 et 61%, les composés issus de monosaccharides affichent quant à eux d'excellents rendements allant de 62 à 95%. Les tensioactifs bolaformes finaux **16a,b**, **17a,b** et **18a,b** ont été isolés après une hydrogénation catalytique de la double liaison éthylénique suivie d'une déprotection. Toutefois, du fait de leur caractère insolubilité dans l'eau, les propriétés tensioactives de ces composés n'ont pu être étudiées.

Enfin, la réaction de "Click-Chemistry" a été proposée pour élaborer une nouvelle famille de tensioactifs. Cette méthode de greffage de la chaîne lipophile sur la partie glucidique est réalisée à partir d'un dérivé glucosidique, azidé ou propargylé sur sa position anomérique, et de l'acide carboxylique à longue chaîne correspondant. Cette méthodologie sélective a mené à deux tensioactifs monocaténares **22** et **25** avec des rendements de synthèse compris entre 60 et 90%. Par analogie, un tensioactif bolaforme **28** a été obtenu par un couplage à chaque extrémité d'une longue chaîne carbonée avec un rendement satisfaisant de 53%. Tous ces composés ont également fait l'objet de mesures de tension superficielle et ont été comparés à leur analogues glycosylés afin d'en apprécier les qualités.

CHAPITRE II

SYNTHÈSE ET ÉTUDE DE TENSIOACTIFS GLUCIDIQUES "STAR-LIKE" PAR LA RÉACTION DE "CLICK-CHEMISTRY"

Après avoir décrit la formation de composés bolaformes par métathèse et "Click-Chemistry", nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux tensioactifs ramifiés à 4 ou 6 bras. Ces derniers, élaborés à partir d'un pôle central hydrophobe, portent des glucides en périphérie.

Dans un premier temps, nous avons utilisé la réaction de métathèse à partir des bolaformes déjà synthétisés dans le Chapitre I, et à partir d'un noyau de sucre alkylé ou estérifié (Figure 93).

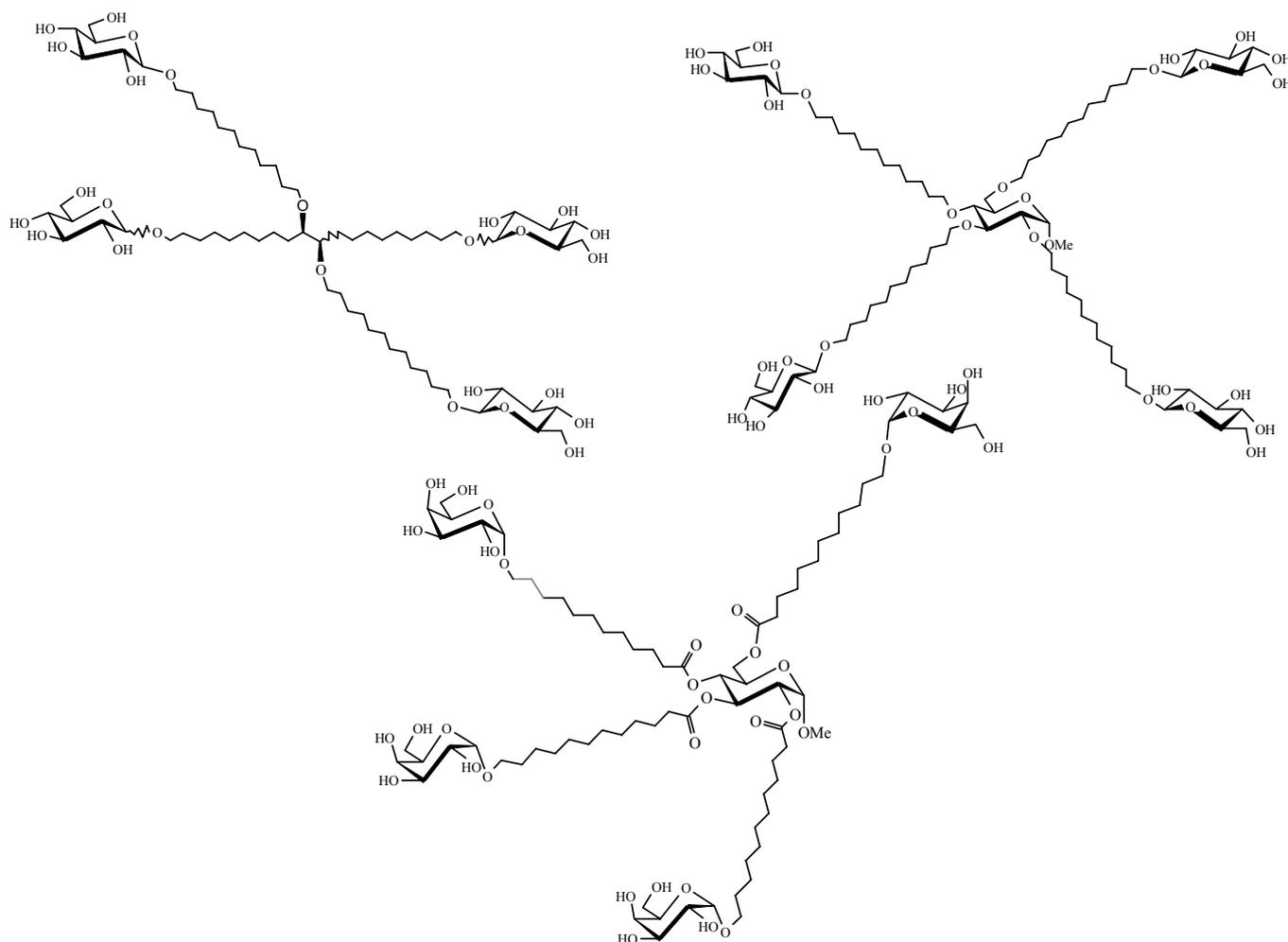


Figure 93. Tensioactifs "star-like" obtenus à l'issue d'un couplage par métathèse.

Devant les difficultés rencontrées lors de cette approche, nous nous sommes intéressés à la réaction de "Click-Chemistry" pour aboutir aux composés "star-like" suivants (Figure 94).

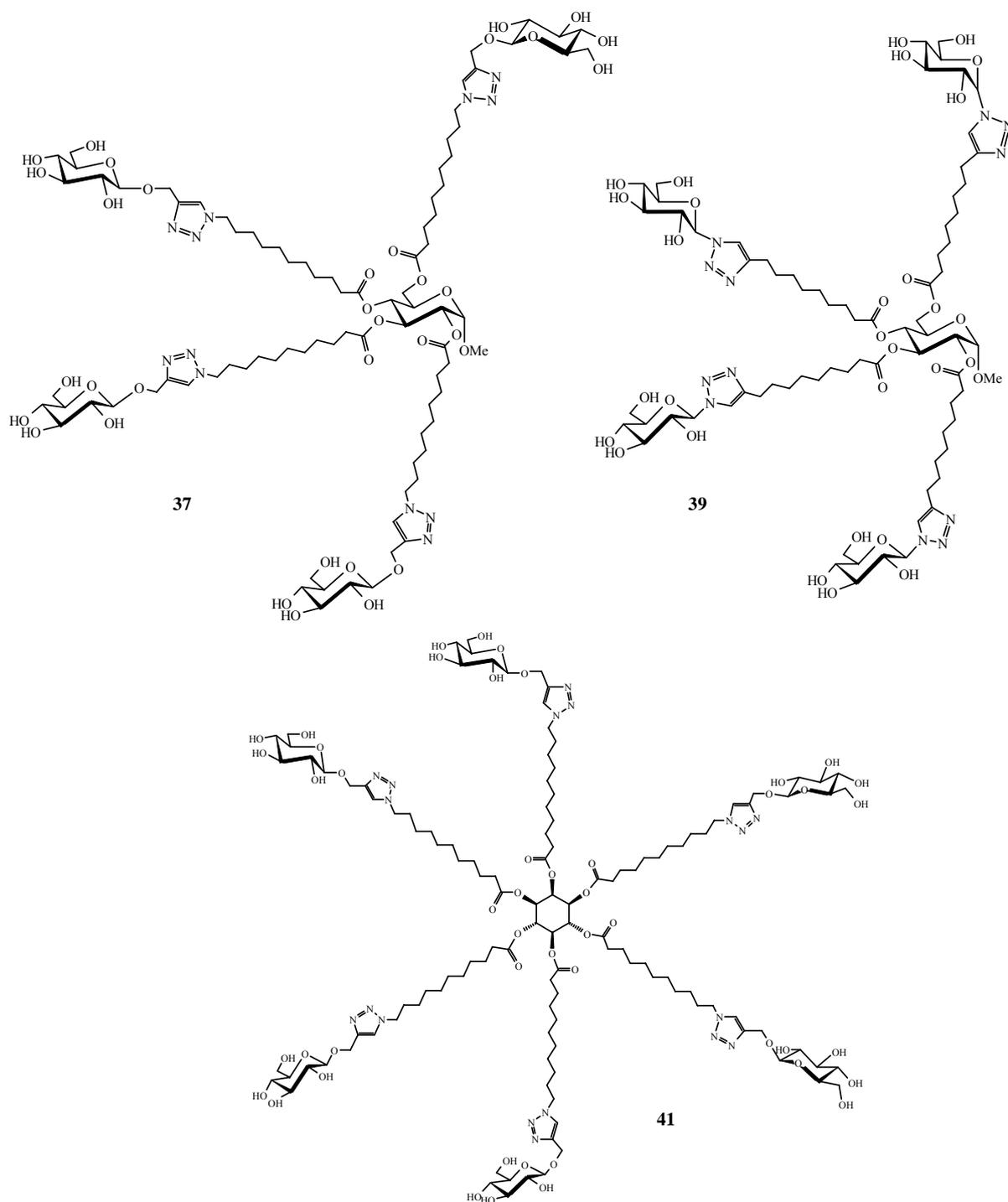


Figure 94. Tensioactifs polysubstitués glucidiques, nommés "star-like" surfactants.

I. Synthèse de tensioactifs de type "star-like" par métathèse croisée

croisée

Nous proposons la synthèse de composés ramifiés, à partir des bolaformes éthyléniques **10**, **13** et **16** précédemment obtenus, selon la stratégie suivante (Schéma 9).

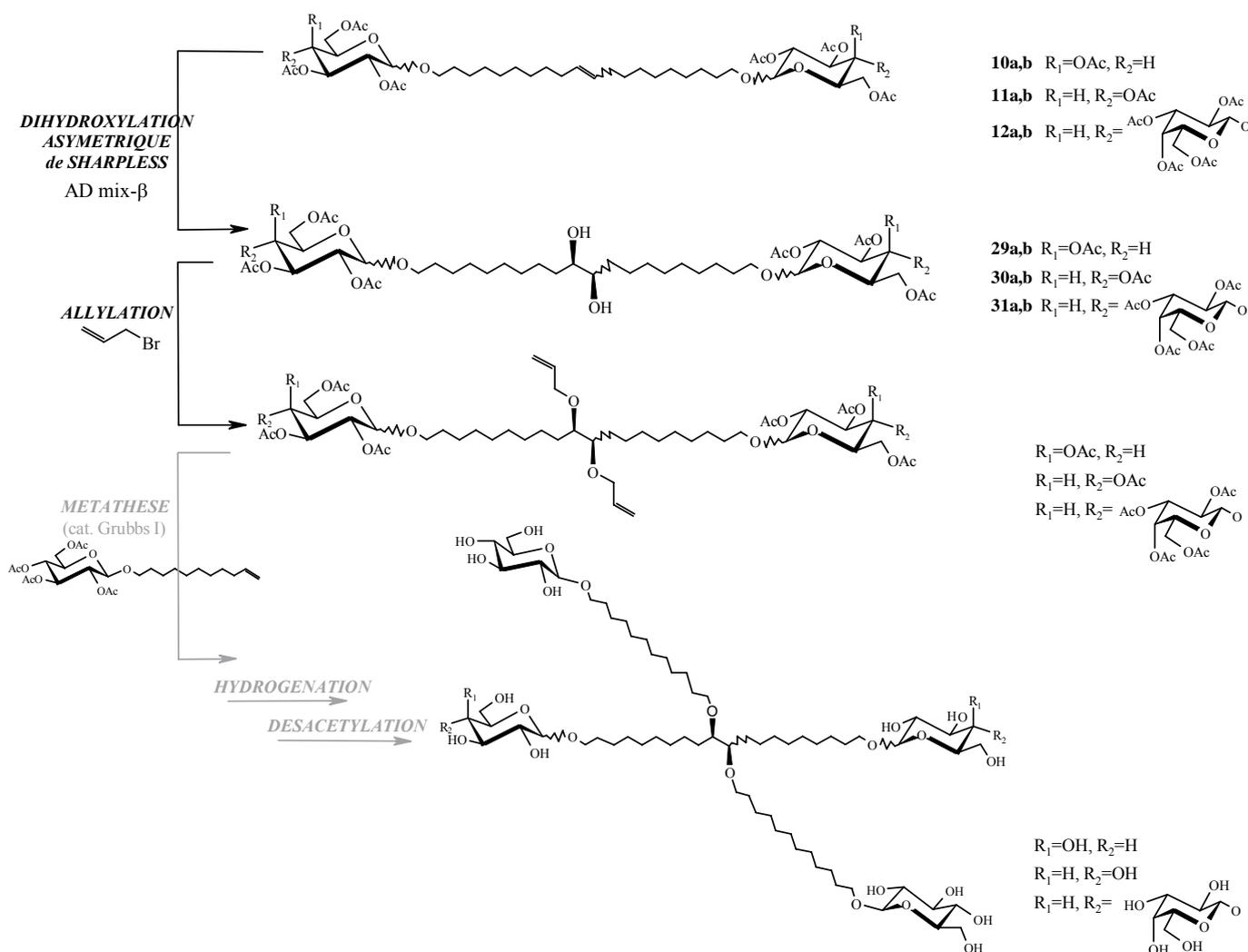


Schéma 9. Stratégie de synthèse de "star-like" surfactants glucidiques.

Tout d'abord la double liaison interne des bolaformes éthyléniques acétylés est fonctionnalisée par la réaction de dihydroxylation asymétrique de Sharpless. Le diol résultant est ensuite allylé par le bromure d'allyle, et après purification, une réaction de métathèse avec un monocaténaire insaturé permet de fixer deux ramifications supplémentaires sur le squelette existant. Enfin, une étape d'hydrogénation des doubles liaisons internes suivie d'une déprotection des sucres terminaux conduit au "star-like" surfactant tétra-branchés.

I.1. Synthèse de composés "star-like" à partir des bolaformes glucidiques

I.1.1. Dihydroxylation asymétrique de Sharpless

La synthèse débute par une réaction de dihydroxylation asymétrique de Sharpless sur les composés **10a,b**, **11a,b** et **12a,b**. Cette réaction conduit au diol par ajout d'une quantité catalytique du mélange commercial AD-mix- β ¹⁰³ et de méthanesulfonamide à température ambiante dans un mélange *tert*iobutanol/eau 1/1. Elle repose sur un processus catalytique, développé par Kolb et coll.¹⁰⁴, impliquant l'osmium (IV) et le système $K_3Fe(CN)_6$ en présence de K_2CO_3 comme cooxydant. Le cycle catalytique est illustré dans le Schéma 10.

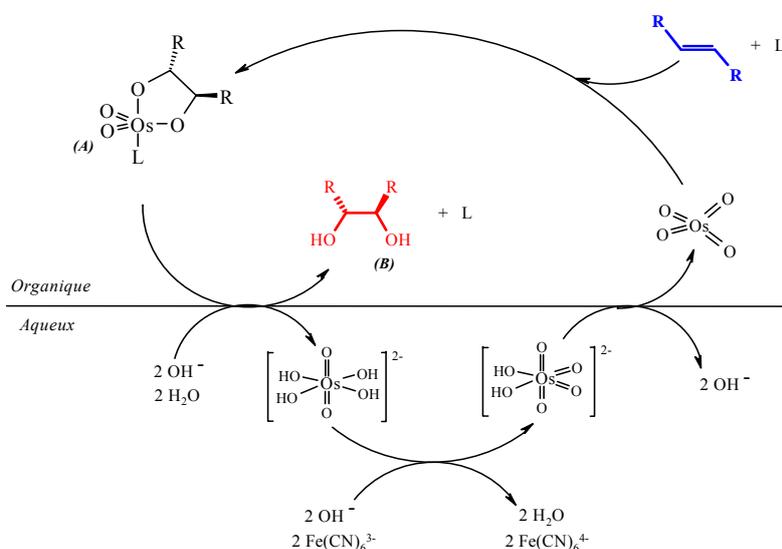


Schéma 10. Cycle catalytique de la dihydroxylation asymétrique de Sharpless.

Au cours de cette réaction, deux phases coexistent : une phase organique composée du réactif éthylénique et de tétroxyde d'osmium, où s'opère la réaction de dihydroxylation à proprement parler, et une phase aqueuse constituée de sels de ferrocyanure de potassium, destinés à réoxyder l'osmium introduit. Le processus passe par la formation d'un glycolate d'osmium (A). Ce dernier est hydrolysé, relargant le diol désiré (B) et le ligand L dans la phase organique tandis que l'osmium (VI) passe dans la phase aqueuse où il est réoxydé par le ferrocyanure de potassium. Dans le milieu, on ajoute du méthanesulfonamide pour accélérer l'hydrolyse des glycolates d'osmium, uniquement avec des composés à liaisons éthyléniques terminales.

¹⁰³ L'AD-mix β est un mélange commercial composé de 0,4%mol de $K_2OsO_2(OH)_2$ comme source d'osmium, 1%mol de $(DHQD)_2PHAL$ (ou du ligand $(DHQ)_2PHAL$ pour l'AD-mix α), de 3éq. de $K_3Fe(CN)_6$ et 3éq. de K_2CO_3 pour réoxyder l'osmium. L'AD-mix β conduit au diol (R,R) tandis que l'AD-mix α donne le diol (S,S).

¹⁰⁴ H.C. Kolb, M.S. Nieuwenhze, K.B. Sharpless, *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 2483-2547.

Les rendements obtenus pour chaque bolaforme sont présentés dans la Figure 95. Les dérivés glucosylés atteignent les meilleurs rendements (autour de 70%).

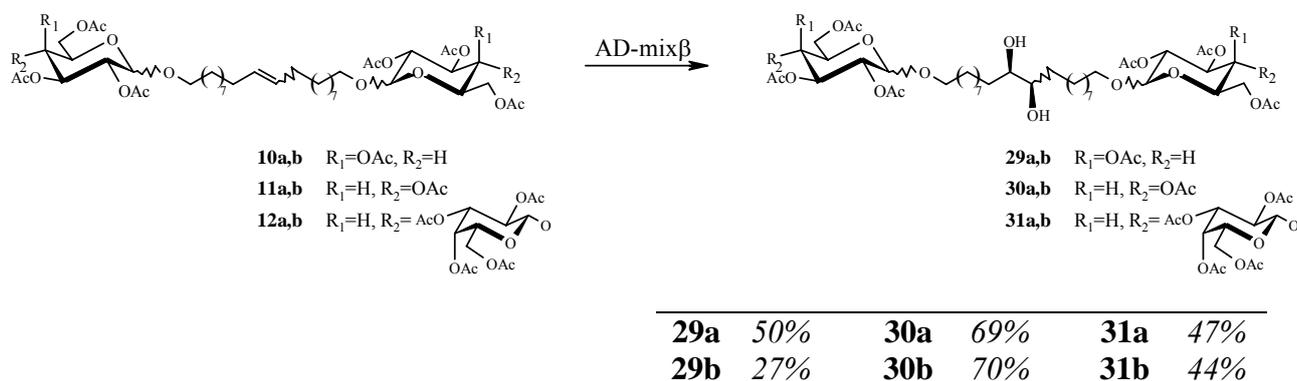


Figure 95. Rendements de dihydroxylation asymétrique des bolaformes éthyléniques.

Les spectres font apparaître une large bande infrarouge vers 3500 cm^{-1} caractéristique de la fonction alcool, ainsi qu'un blindage des protons H-10 en RMN ^1H . Par exemple les H-10 des dilactosides résonnent à $\delta = 5,37\text{ ppm}$ pour les bolaformes éthyléniques contre $\delta = 3,39\text{ ppm}$ pour leur homologue dihydroxylé.

1.1.2. Alkylation du diol (R,R)

Classiquement utilisée au laboratoire, la réaction d'alkylation d'une fonction alcool se fait selon la réaction de Williamson par du bromure d'allyle en présence de NaH, dans le DMF anhydre et sous atmosphère d'argon. Le système AllBr / NaOH / DMSO développé par Wang et coll.¹⁰⁵ lui a toutefois été préféré. Nécessitant des conditions moins drastiques, il utilise 1,5 éq. de bromure d'allyle par hydroxyle, dans un mélange NaOH concentré / DMSO 1:10 (Figure 96).

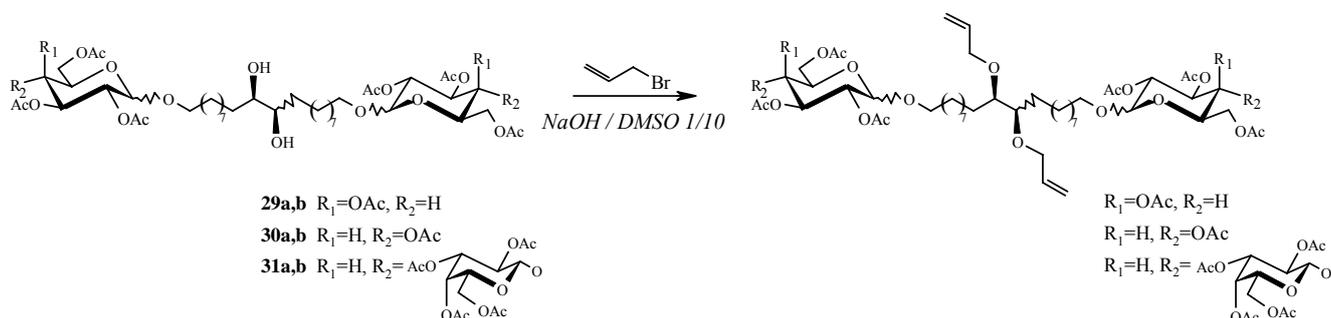


Figure 96. Étape d'alkylation des hydroxyles situés au centre de la chaîne hydrophobe des bolaformes.

¹⁰⁵ H. Wang, L. Sun, S. Glazebnik, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36 (17), 2953-2956.

Dans notre cas, cette étape s'est toutefois avérée limitante puisqu'elle a engendré de très nombreux sous-produits, bien que le produit *perallylé* formé soit majoritaire. Devant cet échec relatif, nous avons décidé d'abandonner cette stratégie de synthèse au profit d'une approche dans laquelle on fonctionnalise un noyau central glucidique.

I.2. Synthèse "en étoile" à partir d'un sucre central

La nouvelle stratégie divergente décrite sur le Schéma 11 consiste tout d'abord à allyler toutes les positions d'un sucre qui servira de noyau central. Une étape de métathèse des alcènes permet ensuite de fixer les alkylglycosides précédemment synthétisés, afin d'obtenir l'architecture générale de la molécule. L'hydrogénation, suivie de la déprotection mène au "star-like" surfactant sous sa forme finale.

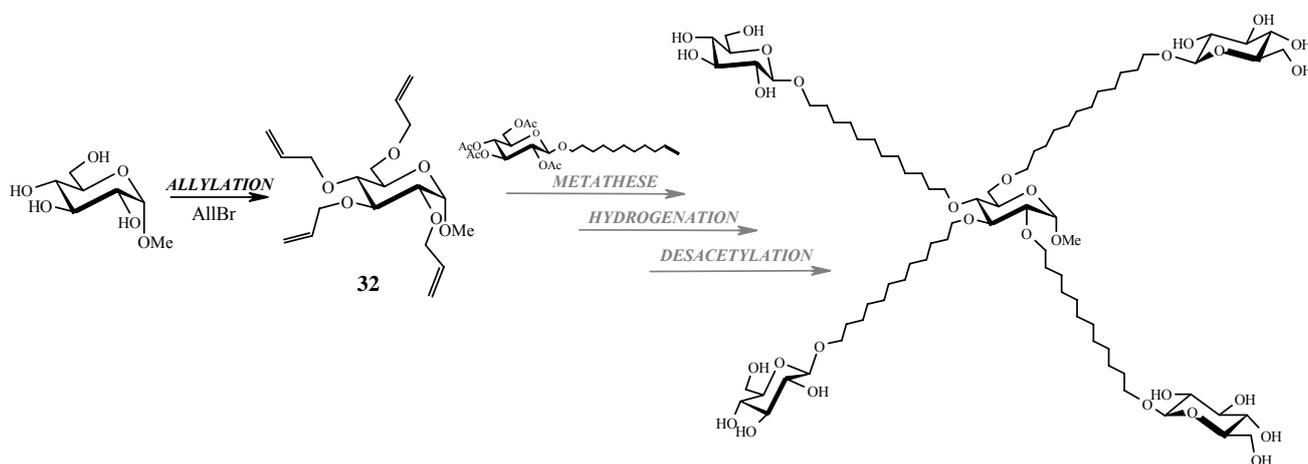


Schéma 11. Stratégie de synthèse alternative de "star-like" surfactants utilisant des étapes successives de perallylation et de métathèse des oléfines.

Nous nous sommes orientés vers l'utilisation du α -O-méthylglucopyranoside plutôt que le glucose comme noyau central afin de s'affranchir de l'isomérisation α/β qui risquerait de rendre difficile la séparation des anomères.

I.2.1. Perallylation du méthylglucose

La *perallylation* reprend le mode opératoire de Wang et coll.¹⁰⁵ (§ I.1.2.), se déroulant en milieu aqueux en utilisant le mélange NaOH concentré / DMSO 1:10 (Figure 97). Le sucre tetra-O-allylé **32** est obtenu après plusieurs purifications sur colonne chromatographique avec 65% de rendement.

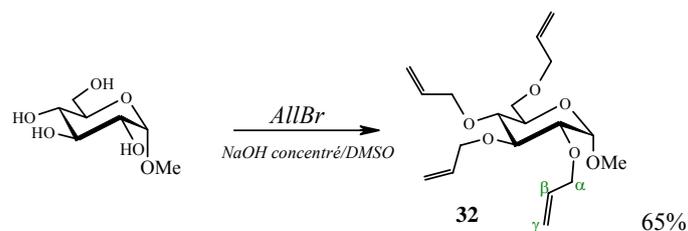
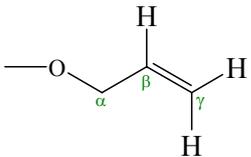


Figure 97. Perallylation de l' α -méthylglucose selon Wang et coll.¹⁰⁵.

En RMN du proton, la superposition des figures des protons allyles rend l'interprétation du spectre complexe, toutefois on observe la présence à 5,93 ppm des protons H- β (CH=) intégrant pour 4H. De plus, le spectre montre la présence des H- γ (=CH₂) qui résonnent sous la forme de deux massifs à 5,27 et 5,18 ppm, intégrant pour 8 protons. La RMN du ¹³C nous permet de confirmer la fixation des quatre chaînes allyles avec les signaux des carbones éthyléniques comme le montre le tableau ci-dessous:

Tableau 29. Déplacements chimiques en RMN ¹³C des carbones éthyléniques β et γ du méthylglucose perallylé.

(CDCl ₃ , δ)	C- α	C- β (HC=)	C- γ (=CH ₂)
	74,3	135,4	117,6
	73,9	135,0	117,2
	72,6	134,9	116,7
	72,5	134,6	116,5

1.2.2. Couplage par métathèse

Nous avons mis en œuvre la réaction de métathèse des alcènes avec le synthon éthylénique **32** précédemment obtenu et le composé **5b** dont nous avons réalisé la synthèse dans la 1^{ère} partie § II.1.1. (Figure 98). Nous avons utilisé le glucoside protégé dans un souci de solubilité dans le solvant de réaction, le dichlorométhane.

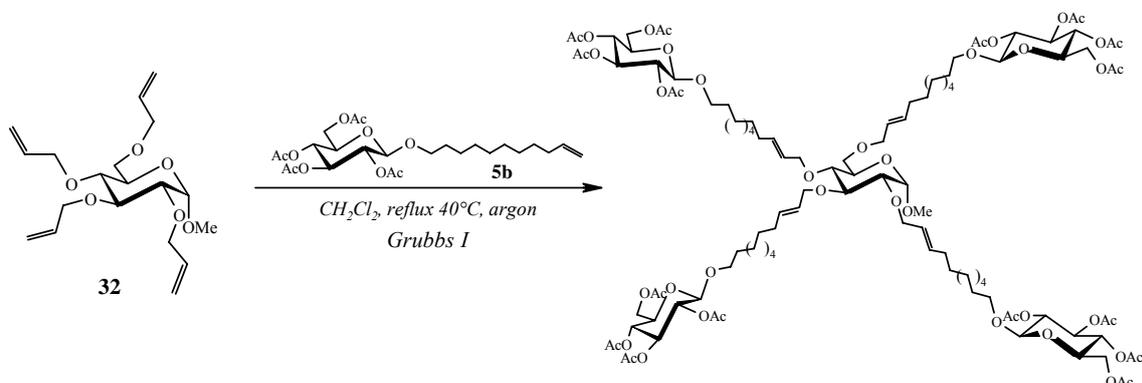


Figure 98. Couplage par métathèse des oléfines du α -méthylglucose perallylé et de l'undécénylglucoside peracétylé **5b**.

Cette réaction utilise le même mode opératoire que pour la synthèse des bolaformes undécyléniques précédemment synthétisés, soit le catalyseur de Grubbs I (24,6% molaire) et l'undécényl- β -D-glucopyranoside *peracétylé* à raison de 4 éq. par double liaison. Après purification par chromatographie, on récupère le composé majoritaire.

L'absence de protons glucidiques en RMN ^1H indique que la bande récupérée à l'issue de la purification ne correspond pas au produit attendu. L'hypothèse d'une polymérisation des différentes chaînes entre elles a été émise pour expliquer l'absence des protons osidiques.

I.3. Synthèse de "star-like" surfactants par estérification

Devant l'impossibilité d'aboutir au composé "star-like" désiré, nous avons envisagé une nouvelle approche mettant en jeu l'estérification d'un acide carboxylique à longue chaîne sur un sucre central, suivie par une métathèse des alcènes par l' α -O-allylgalactoside commercial (Figure 99).

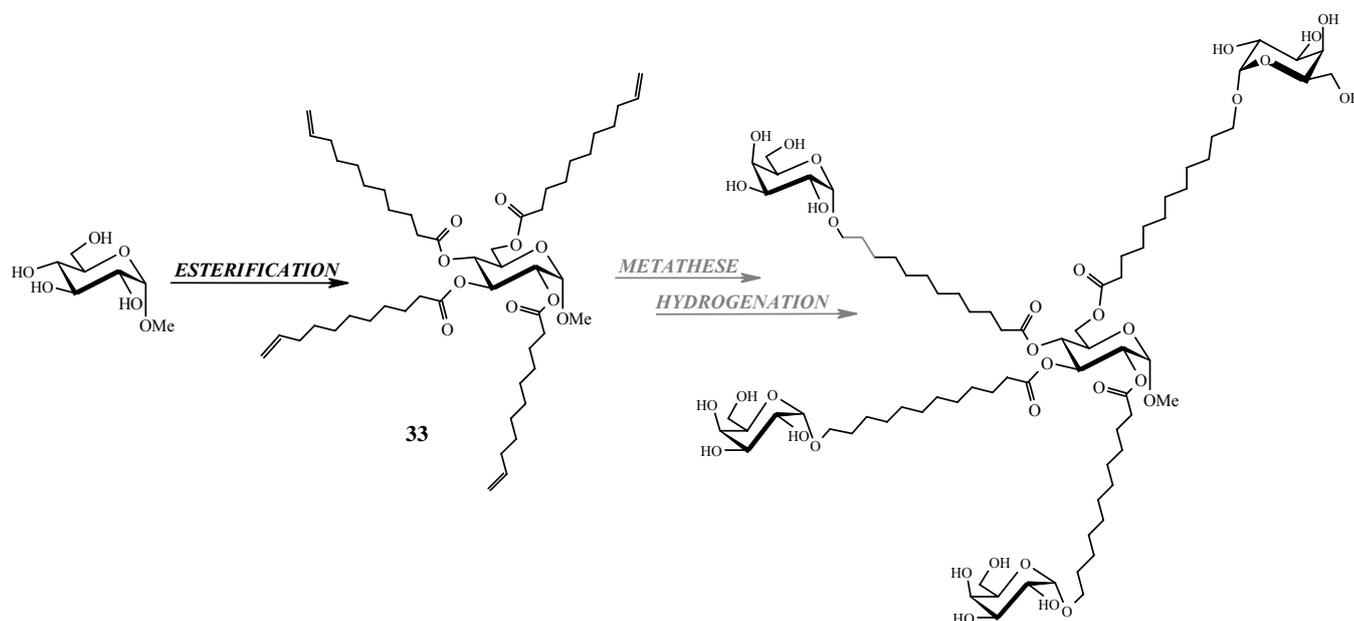


Figure 99. Stratégie de synthèse de composés "star-like" par estérification suivie d'une métathèse.

I.3.1. Fixation des bras par estérification

La fixation des chaînes alkyles insaturées est réalisée par estérification du chlorure d'acide undécénoïque en présence d'un excès de DMAP en milieu diméthylacétamide (Figure 100). Après purification par chromatographie, le produit **33** estérifié par quatre chaînes de 11 carbones est isolé avec 59% de rendement.

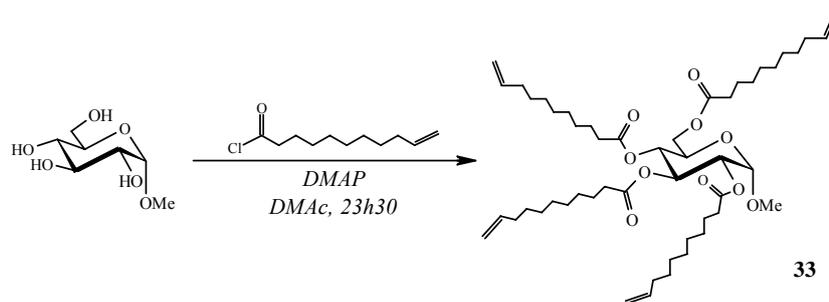


Figure 100. Estérification de l' α -méthylglucose par le chlorure d'undécénoyle.

Le composé **33** présente en RMN du proton des signaux caractéristiques de la double liaison terminale, à savoir un ddt à $\delta = 5,80$ ppm intégrant pour 4H correspondant au H interne (H-10) de la double liaison terminale, ainsi que deux dq à 4,98 et 4,93 ppm intégrant chacun pour 4 H et représentant respectivement les H-11 terminaux *cis* et *trans* (Tableau 30). Cette observation, corrélée à la présence des 7 protons glucidiques, légèrement déblindés par rapport à ceux du méthyl-glucose, attestent bien de la fixation des chaînes éthyléniques sur le sucre central.

Tableau 30. Attribution des signaux du spectre RMN ^1H du composé **33**, tétraéthylénique.

dans DMSO d_6	δ (ppm)	figure	J (Hz)
H-1' glc	4,94	d	3,6
H-2' glc	4,88	dd	3,6 / 10,2
H-3' glc	5,07	t	9,8
H-4' glc	5,49	t	9,8
H-5' glc	3,98	ddd	2,2 / 4,7 / 10,2
H-6'a glc	4,20	dd	4,8 / 12,3
H-6'b glc	4,12	dd	2,2 / 12,3
O-Me (3H)	3,39	s	
H-10 (CH=)	5,80	ddt superposés (4H)	
H-11 <i>trans</i> (=CH₂)	4,98	dq	1,4 / 16,9
H-11 <i>cis</i> (=CH₂)	4,93	dq	0,9 / 10,4
H-2 (CH₂)	2,37 à 2,17	t superposés (8H)	
H-3 (CH₂)	1,59	m (8H)	
H-4 et H-7 (CH₂)	1,27	m (32H)	
H-8 (CH₂)	1,36	m (8H)	
H-9 (CH₂)	2,04	q (8H)	7,0

L'IR confirme également la fixation des chaînes alkyles avec l'apparition d'une bande à 1749 cm^{-1} caractéristique de la liaison C=O des esters, accompagnée de la disparition du signal spécifique des fonctions hydroxyles. En outre, on remarque la présence de bandes à 2927 et 2855 cm^{-1} caractéristiques des chaînes aliphatiques ainsi que deux signaux à 3077 et 1641 cm^{-1} spécifiques des doubles liaisons terminales (respectivement ν_{C-H} et $\nu_{C=C}$). Enfin, la spectrométrie de masse montre un signal $[M+Na]^+$ à $m/z = 881,6$ en accord avec la valeur théorique attendue.

1.3.2. Fixation des glucoses en périphérie par métathèse

La fixation des glucoses périphériques est réalisée par métathèse croisée entre l' α -D-allylgalactoside et le composé tétraestérifié **33** obtenu précédemment (Figure 101).

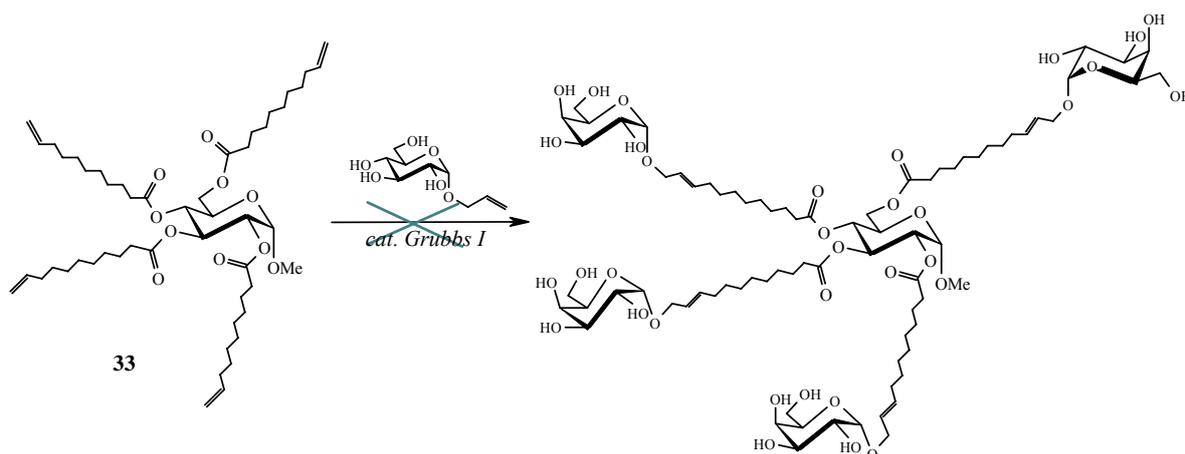


Figure 101. Synthèse de composé "star-like" par métathèse.

Dans un premier temps, nous nous sommes assurés de la faisabilité de la réaction de métathèse en utilisant la forme acétylée de l' α -allylgalactoside, du fait de sa meilleure solubilité dans le solvant de la réaction, le dichlorométhane. Malgré l'étude des paramètres de la réaction, nous ne sommes pas parvenus à obtenir le composé souhaité. L'hypothèse de recombinaisons intermoléculaires par métathèse par fermeture de cycle (RCM), ou par polymérisation entre les diverses doubles liaisons a été émise d'après l'analyse du spectre RMN ^1H du produit recueilli (Figure 102).

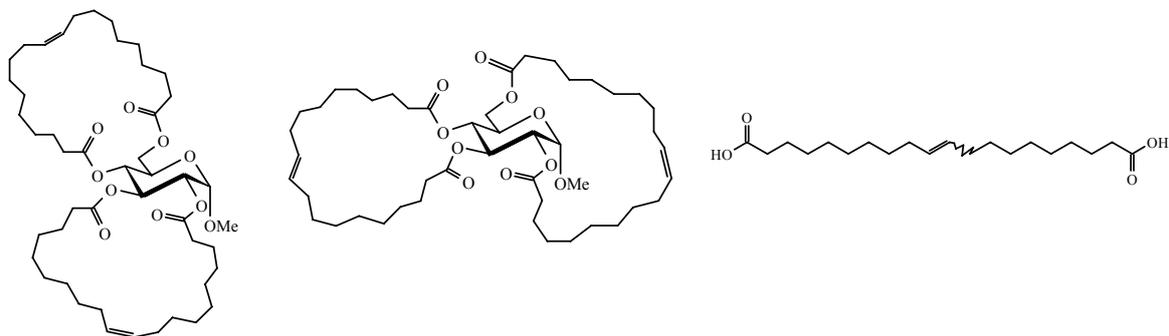


Figure 102. Exemple de recombinaisons possibles des composés éthyléniques lors de la réaction de métathèse.

La RMN ne nous a toutefois pas permis de définir la nature du ou des produits isolés en raison de la compréhension de ces systèmes.

II. Formation de tensioactifs de type "star-like" par "Click-Chemistry"

Compte tenu des divers problèmes rencontrés lors de l'élaboration des molécules de type "star-like" par la réaction de métathèse des alcènes, cette voie de synthèse a donc été abandonnée au profit d'une nouvelle stratégie utilisant le concept de "Click-Chemistry" déjà mis en œuvre (Chapitre I).

Deux approches ont été imaginées pour aboutir à deux composés "star-like" tétrasubstitués *O*-lié et *N*-lié (Schéma 12). Dans les deux cas, la synthèse se déroule en deux étapes : tout d'abord fixation sur le noyau glucidique central de quatre bras fonctionnalisés en position terminale, puis cycloaddition avec un sucre déprotégé fonctionnalisé en position anomérique.

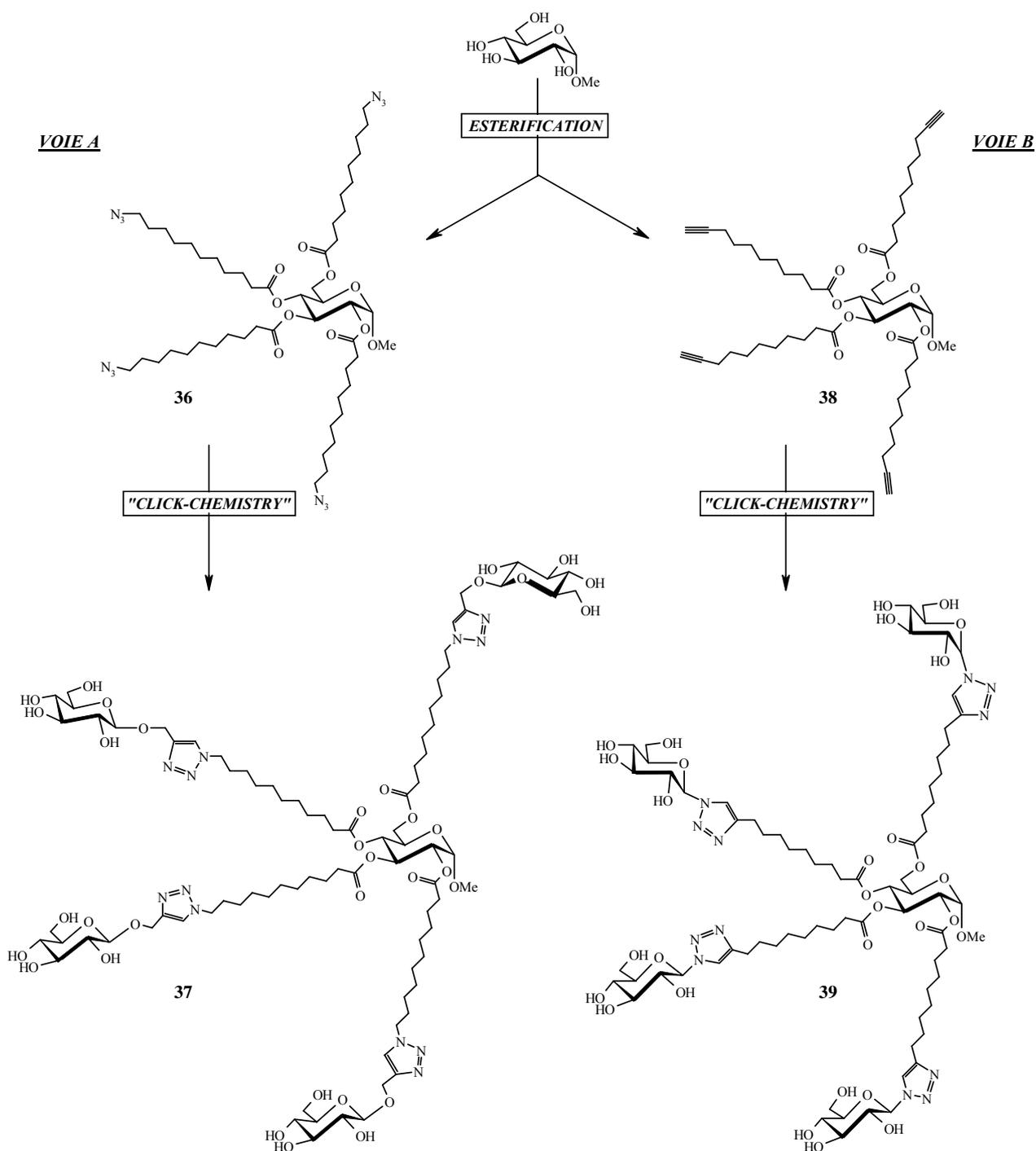


Schéma 12. Stratégie de synthèse des composés "star-like" par "Click-Chemistry".

La formation des synthons tétraazidés **36** (voie A) et tétra-acétyléniques **38** (voie B) est réalisée par estérification des fonctions hydroxyles de l' α -méthylglucose par un acide carboxylique choisi. Les produits finaux **37** et **39** sont ensuite obtenus à l'issue de la fixation par "Click-Chemistry" d'un sucre fonctionnalisé en position anomérique, le β -D-propynylglucose (voie A) ou l'azidoglucose (voie B).

II.1. Fixation des chaînes alkyles par "estérification"

La fixation des chaînes alkyles fonctionnalisées en position terminale se fait à l'aide d'une liaison ester.

II.1.1 Synthèse du précurseur tétraazidé **36** (voie A)

La fixation de l'acide 11-azidoundécanoïque **23** précédemment synthétisé (Chapitre I, § III.2.2.1.) sur les hydroxyles de l' α -méthylglucoside est réalisée selon le schéma de synthèse suivant (Figure 103).

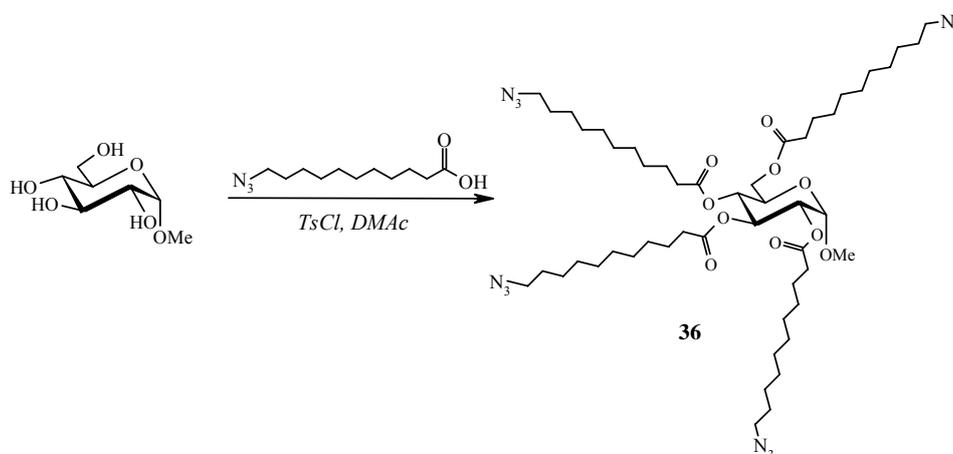


Figure 103. Estérification du α -méthylglucose par l'acide 11-azidoundécanoïque **23**.

Ne disposant pas du chlorure d'acide carboxylique adapté, nous avons activé l'acide carboxylique **23** *in situ* avec du chlorure de tosylo (TsCl) selon la méthode développée par Heinze et coll.¹⁰⁶. Le mécanisme de la réaction est présenté dans la Figure 104.

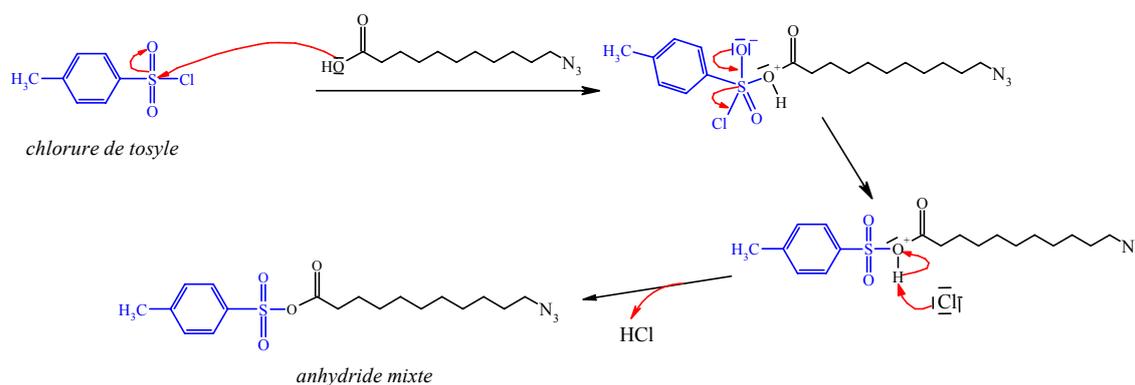


Figure 104. Mécanisme d'activation de l'acide carboxylique en formant un anhydride mixte.

¹⁰⁶ T. Heinze, T.F. Liebert, K.S. Pfeiffer, M.A. Hussain, *Cellulose*, **2003**, 10, 283-296 ; M. Krouit, Thèse de doctorat, **2006**, Université de Limoges, Vers de nouveaux films photobactéricides élaborés à partir de cellulose et de porphyrines.

Le Tableau 31 ci-dessous présente une étude menant aux conditions optimums de synthèse du précurseur tétraazidé **36**.

Tableau 31. Étude des conditions réactionnelles d'estérification.

<i>acide N₃</i> (<i>éq.</i>)	<i>TsCl</i> (<i>éq.</i>)	<i>pyridine</i> (<i>éq.</i>)	<i>CDI</i> (<i>éq.</i>)	<i>DMAc</i> (<i>en mL par mmol de sucre</i>)	<i>Rdt</i>
6	6	4	-	15 mL	23 %
6	6	4	-	10 mL	26 %
12	12	-	-	14 mL	82 %
12	-	-	12	5 mL	21 %

L'estérification en présence du système chlorure de tosylo / pyridine conduit indépendamment de la dilution, à des rendements de l'ordre de 25%. L'utilisation de la pyridine pour neutraliser l'acide chlorhydrique produit au cours de la réaction s'est avérée être inutile puisqu'en présence d'un large excès de chlorure de tosylo et d'acide azidé, le produit tétraestérifié **36** est isolé avec 82% de rendement. Une autre méthode utilisant le carbonyldiimidazole (CDI) pour activer l'acide carboxylique a été testée en remplacement du chlorure de tosylo. Les résultats ne montrent toutefois aucune amélioration des rendements.

L'apparition en IR de bandes à 2928 et 2855 cm⁻¹ caractéristiques d'un enchaînement carboné confirme le greffage des chaînes aliphatiques. De plus, la nature de la liaison est confirmée par une bande à 1746 cm⁻¹ correspondant à la fonction carbonyle (C=O) de la liaison ester. La présence de fonctions azidées dans la structure est validée par la bande à 2095 cm⁻¹ attribuée aux groupements N₃. Le spectre de masse en electrospray du composé **36** donne des signaux [M+Na]⁺ à 1053,5 et [M+K]⁺ à 1069,5, ce qui est en accord avec les valeurs attendues.

*II.1.2. Synthèse du précurseur tétraacétylénique **38** (voie B)*

De la même manière que pour l'acylation avec l'acide 11-azidoundécanoïque menant au composé **36**, on fixe l'acide 10-undécynoïque, commercial, sur l' α -méthylglucoside par estérification (Figure 105).

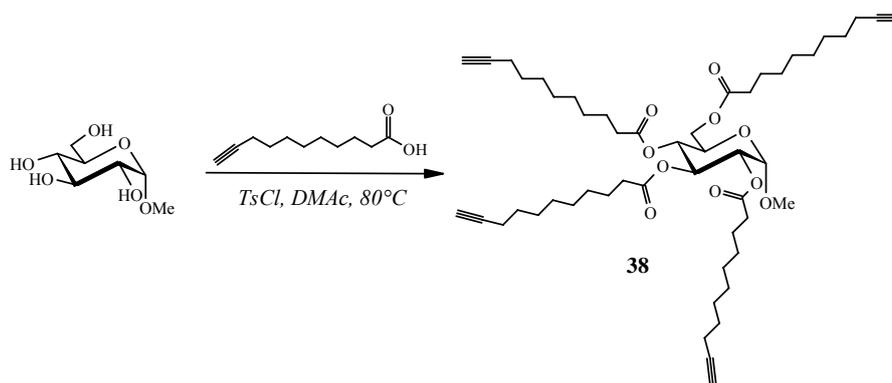


Figure 105. Estérification du α -méthylglucose par l'acide 10-undécynoïque.

L'estérification est réalisée avec 6éq. de chlorure de tosylo, 4éq. de pyridine et 8éq. d'acide carboxylique, dans le DMAc. Après purification par chromatographie, on obtient le glucide tétraestérifié **38** avec un rendement de 62%.

La spectroscopie RMN ^1H (Tableau 32) montre les protons du sucre résonnant entre 5,46 et 4,07 ppm. On observe un triplet à 1,94 ppm, intégrant pour 4H, que l'on attribue aux protons terminaux de la fonction acétylénique des chaînes greffées. L'intégration comptant pour 4 protons confirme bien le greffage des 4 chaînes sur les 4 positions du glucose.

Tableau 32. Spectre RMN ^1H , dans CDCl_3 , du précurseur tetraacétylénique **38**.

	δ (ppm)	figure	J (Hz)
H-1'glc	4,98	d	3,6
H-2'glc	5,15	dd	3,7 / 10,9
H-3'glc	5,36	dd	3,4 / 10,8
H-4'glc	5,46	de	2,8
H-5'glc	4,19	t	6,6
H-6'a glc	4,11	dd	6,9 / 11,1
H-6'b glc	4,07	dd	6,6 / 11,2
O-Me (3H)	3,40	s	
H-11 acétylénique	1,94	t (4H)	2,6
H-2 (I^{aire})	2,18	t (2H)	7,3
	2,39	t (2H)	7,5
H-2 (II^{aires})	2,32	t (2H)	7,6
	2,29	t (2H)	7,5
H-3 et H-8	1,55	quint. (16H)	7,6
H-4 à H-7	1,30	m (36H)	
H-9	2,18	dt (8H)	2,5 / 7,0

L'IR montre l'apparition d'une bande de vibration des carbonyles à 1745 cm^{-1} ainsi que la disparition de la bande caractéristique des OH, illustrant le greffage des chaînes par des fonctions esters. On note également l'apparition d'une bande à 3292 cm^{-1} et d'une autre bande, plus faible, à 2112 cm^{-1} que l'on peut attribuer respectivement aux liaisons $\equiv\text{C-H}$ et $\text{C}\equiv\text{C}$ de la fonction alcyne terminale de chaque chaîne greffée. La spectrométrie de masse (electrospray) montre deux signaux à $m/z = 873,5$ et $889,4$, respectivement pour $[\text{M}+\text{Na}]^+$ et $[\text{M}+\text{K}]^+$, validant la structure obtenue du composé **38**.

II.2. Couplage par "Click-Chemistry"

Le couplage par "Click-Chemistry" des synthons azidés et des synthons propargylés a lieu en présence du système $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ / ascorbate de sodium.

II.2.1. voie A: Synthèse du composé **37** tetra-O-lié

II.2.1.1. Désacétylation du synthon glucidique propargylé

L'étape de couplage du sucre acétylénique sur le précurseur tétraazidé **36** nécessite la déprotection préalable du (2',3',4',6'-tetra-O-acétyl)-propynyl- β -D-glucopyranoside commercial. En effet, les conditions basiques employées lors de la désacétylation entraîneraient la rupture des liaisons esters. À cet effet, le système classique $\text{MeONa} / \text{MeOH}$ a été employé (Figure 106).

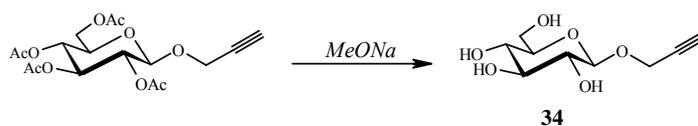


Figure 106. Désacétylation du propynyl- β -D-glucose peracétylé commercial, par le système MeONa/MeOH .

L'analyse RMN du composé obtenu s'est révélée impossible du fait de la complexité des signaux. On ne retrouve pas le signal du proton acétylénique terminal. Il y a probablement eu isomérisation de la fonction propargyle en allène, dûe à la basicité trop forte du méthanolate de sodium. Cette méthode a donc été abandonnée au profit d'une base moins forte. L'emploi d'une solution méthanolique d'ammoniac diluée a conduit au propynylglucose **34** avec un rendement de 99%.

II.2.1.2. Cycloaddition via la réaction dite de "Click-Chemistry"

La réaction de "Click-Chemistry" conduisant au composé "star-like" **37** a lieu à partir des synthons **34** et **36** précédemment synthétisés et en présence du système $\text{Cu}(\text{OAc})_2 / \text{asc. Na}$ (Figure 107).

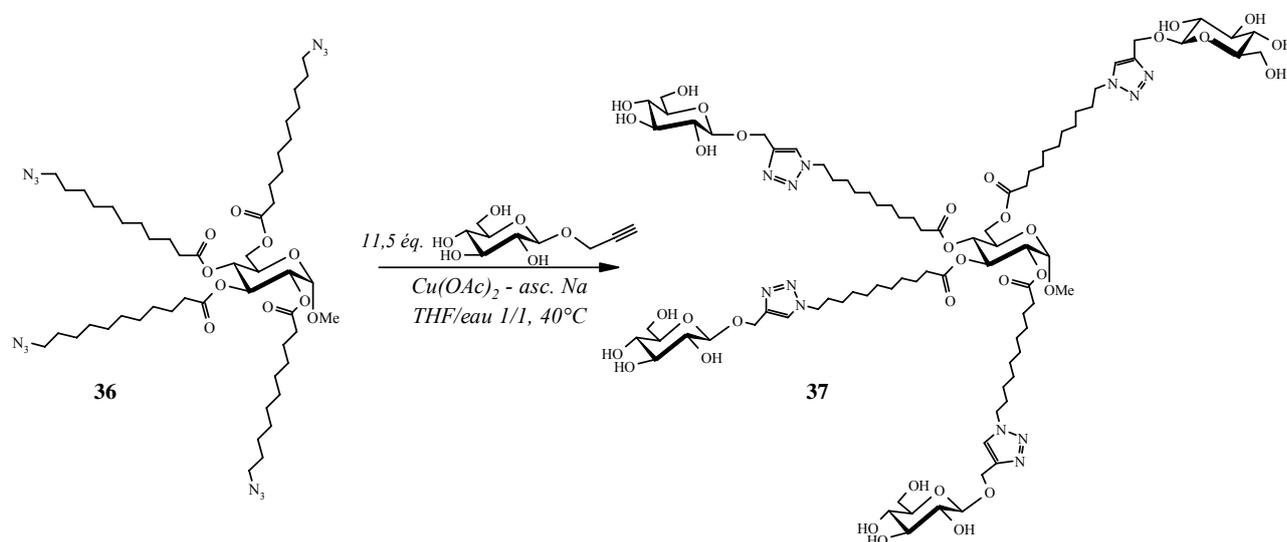


Figure 107. Couplage par "Click-Chemistry" du propargylglucose **34** et du précurseur tétraazidé **36** (voie A).

Le Tableau 33 présente les rendements de synthèse ainsi que les paramètres de la réaction conduisant au composé "clické" **37** :

Tableau 33. Rendements de synthèse de la réaction de couplage par "Click-Chemistry" entre le β propargyl glucose **34** et le précurseur tétraazidé **36**.

sucre \equiv (<i>éq.</i>)	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (<i>éq.</i>)	ascorbate de Na (<i>éq.</i>)	solvant	Rdt
5,6	0,84	0,62	THF/eau 1/1 – 40°C	20%
11,5	2,05	2,57	THF/eau 1/1 – 40°C	47%

Le rendement de synthèse maximum de 47% a été obtenu pour 11,5 éq. de sucre propargylé **34**, en présence de 2,05 éq. de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ et 2,57 éq. d'ascorbate de sodium. Cette observation traduit la nécessité d'être en excès de réactifs pour cette synthèse.

La RMN ^1H présente un singulet à 8,01 ppm intégrant pour 4H correspondant aux protons des noyaux triazoles, ainsi qu'un doublet à 4,24 ppm ($J = 7,8 \text{ Hz}$), intégrant pour 4H, attribué aux protons anomériques β des sucres en périphérie.

II.2.2. voie B: Synthèse du composé **39** tetra-N-lié

II.2.2.1. Désacétylation du synthon glucidique azidé **20**

Comme pour la voie de synthèse A (§ II.2.1.), une étape préalable de déprotection du glucide fonctionnalisé est nécessaire avant d'effectuer la "Click-Chemistry". L'azidoglucose peracétylé **20** précédemment obtenu subit une déprotection par le système classique MeONa / MeOH (Figure 108). Le composé déprotégé **35** est isolé après recristallisation avec 87% de rendement.

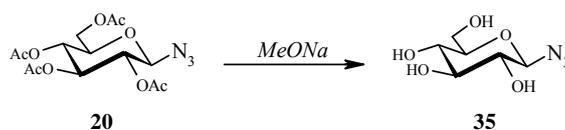


Figure 108. Désacétylation de l'azidoglucose peracétylé.

L'apparition en infrarouge d'une large bande à 3342 cm^{-1} ainsi qu'une bande à 2122 cm^{-1} confirme la présence des fonctions hydroxyles et du groupement azido. En RMN ^1H , le blindage des déplacements chimiques des protons glucidiques confirme également la désacétylation.

II.2.2.2. Cycloaddition via la réaction de "Click-Chemistry"

La réaction de "Click-Chemistry" entre le composé tétraacétylénique **38** et l'azidoglucose **35** est réalisée au moyen du mélange acétate de cuivre-ascorbate de sodium (Figure 109).

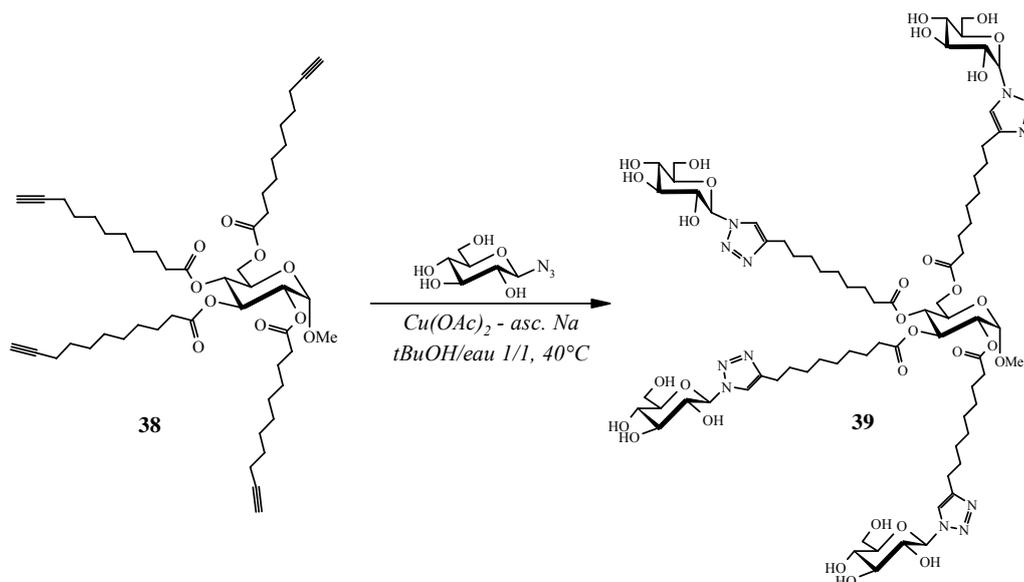


Figure 109. Couplage par "Click-Chemistry" de l'azidoglucose **35** et du synthon tétraacétylénique **38**.

Les résultats obtenus pour la synthèse du composé "star-like" **39** sont présentés dans le Tableau 34.

*Tableau 34. Rendements de synthèse du couplage par "Click-Chemistry" de l'azidoglucose **35** et du précurseur alcyné **38**.*

<i>sucres N₃</i> <i>(ég.)</i>	<i>Cu(OAc)₂</i> <i>(ég.)</i>	<i>ascorbate</i> <i>de Na (ég.)</i>	<i>tBuOH/eau 1/1</i>	<i>Rdt</i>
6	0,7	0,83	40°C	30%
9	0,66	0,8	40°C	21%

Le composé "star-like" **39** est isolé avec le rendement maximum de 30% pour 6 ég. de sucre **35** (1,5 ég./bras acétylénique) en présence de 0,7 ég. de Cu(OAc)₂ et 0,83 ég. d'ascorbate de sodium. Toutefois, un excès du sucre azidé **35** (2,25 ég./bras ≡) n'améliore pas le rendement de synthèse.

En RMN ¹H, la présence d'un singulet à 7,99 ppm intégrant pour 4H correspondant aux protons des noyaux triazoles, ainsi que celle d'un doublet à 5,44 ppm (*J* = 9,2 Hz, 4H) attribué aux protons anomériques β des sucres en périphérie confirme la fixation des glucoses en périphérie de la molécule à travers un noyau triazole.

Les rendements de couplage par "Click-Chemistry" observés pour la voie de synthèse A sont globalement supérieurs à ceux obtenus selon l'approche B. Cette observation peut être rapprochée des travaux de Rodinov et coll.¹⁰⁷ qui obtiennent de meilleurs rendements de synthèse avec les dérivés polyazidés par rapport à leurs homologues acétyléniques (Figure 110). L'utilisation d'un précurseur diazidé conduit majoritairement au composé disubstitué. Cependant, lorsqu'on utilise un précurseur dipropargylé comme synthon de départ, on observe la formation d'un mélange statistique des composés mono et di-triazolés.

¹⁰⁷ V.O. Rodinov, V.V. Fokin, M.G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 2210-2215.

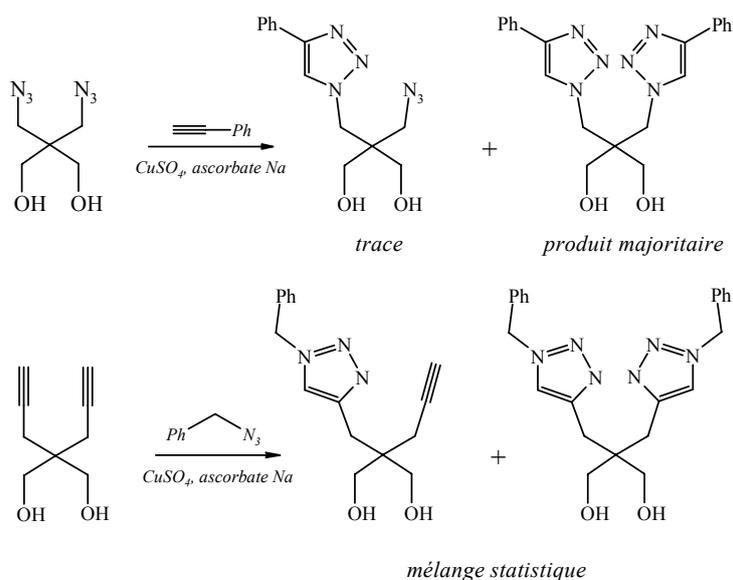


Figure 110. Travaux de Rodinov et coll.¹⁰⁷ mettant en évidence la meilleure réactivité des dérivés polyazidés vis-à-vis de la réaction de "Click-Chemistry".

Une explication proposée par Zhao et coll.¹⁰⁸ fait intervenir la longueur des chaînes portant les groupements acétyléniques et de ce fait leur flexibilité. La Figure 111 présente la synthèse de calixarènes par "Click-Chemistry" à partir de dérivés polyalcynés.

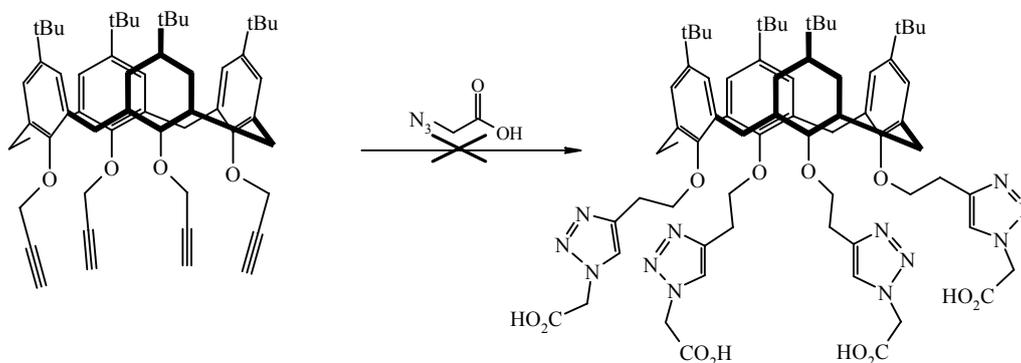


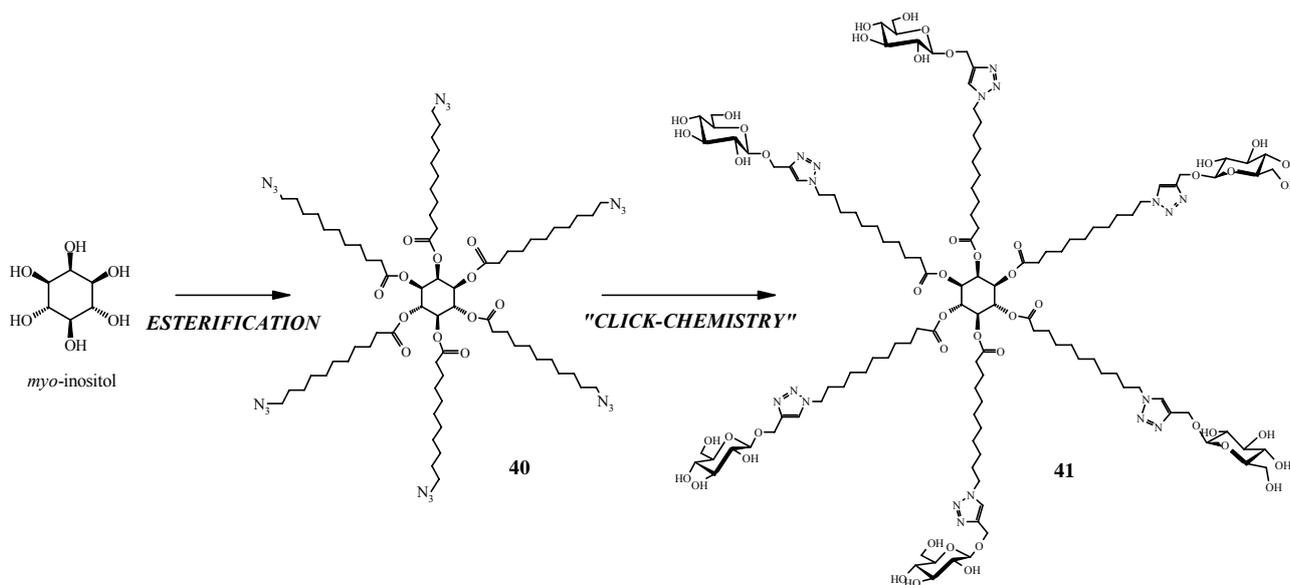
Figure 111. Étude de Zhao et coll.¹⁰⁸ sur la synthèse de calixarènes à partir de dérivés polyalcynés.

La flexibilité des chaînes portant les groupements alcynes vrais peut conduire à une saturation l'atome de cuivre par une chélation. La formation du complexe cuivre-acétylure sur l'un des groupements alcyne entraîne un positionnement de l'ion Cu^{I} à proximité d'un alcyne voisin, qui peut à son tour former un complexe avec le cuivre, empêchant ainsi la fixation du synthon azidé.

¹⁰⁸ E.-H. Ryu, Y. Zhao, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 1035-1037.

III. Synthèse de tensioactifs "star-like" hexavalents

Par analogie à la synthèse de tensioactifs tétrasubstitués (Chapitre II, § II.), nous avons envisagé la synthèse de molécules hexasubstituées synthétisées à partir d'une molécule centrale symétrique, le *myo*-inositol. Le Schéma 13 propose une stratégie permettant d'aboutir au composé "star-like" hexabranché **41**.



*Schéma 13. Stratégie de synthèse du tensioactif hexavalent **41** de type "star-like".*

Pour les raisons que l'on a évoqué dans le paragraphe précédemment (chelation du cuivre par les groupements alcynes), notre choix s'est porté sur le greffage par une réaction d'estérification de six chaînes grasses substituées en position terminale par une fonction azide. La réaction de "Click-Chemistry" permet ensuite de réaliser le couplage des unités glucosidiques en périphérie.

III.1. Synthèse du précurseur hexasubstitué par estérification

Le précurseur hexaazidé **40** est obtenu par estérification du *myo*-inositol par de l'acide 11-azidoundécanoïque **23** en présence de chlorure de tosylate (Figure 112). Après purification, le composé hexaazidé est isolé avec 40% de rendement.

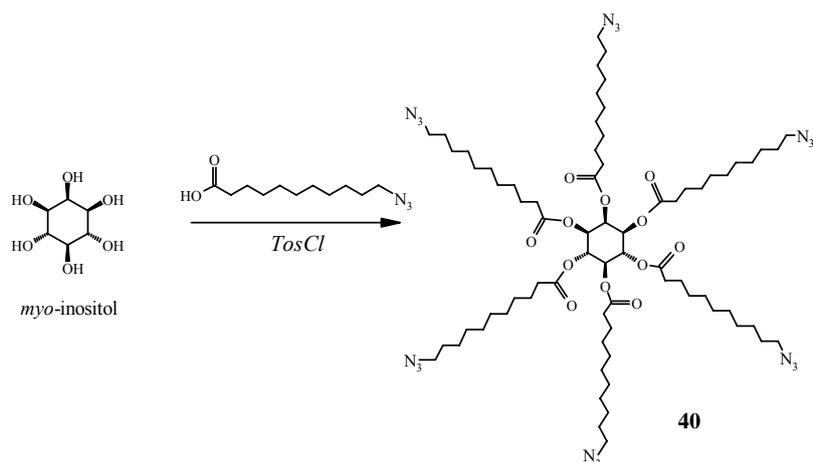


Figure 112. Réaction d'estérification du myo-inositol par l'acide 11-azidoundécanoïque 23.

Selon la nomenclature IUPAC¹⁰⁹, la numérotation adoptée pour désigner le noyau *myo*-inositol au cours de cette synthèse est présentée sur la Figure 113 :

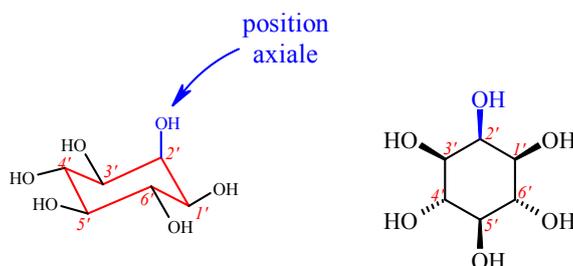


Figure 113. Numérotation du noyau myo-inositol, d'après la nomenclature IUPAC.¹⁰⁹

La molécule de *myo*-inositol, sous forme chaise, possède une fonction alcool en position axiale, tandis que les autres hydroxyles sont en position équatoriale. Si on représente le composé selon la représentation d'Haworth, deux fonctions OH se trouvent en arrière du plan et les quatre autres en avant du plan, de sorte que la molécule possède un axe de symétrie. De ce fait, les hydrogènes H-1' & H-3' et H-4' & H-6' sont équivalents en spectroscopie RMN ¹H.

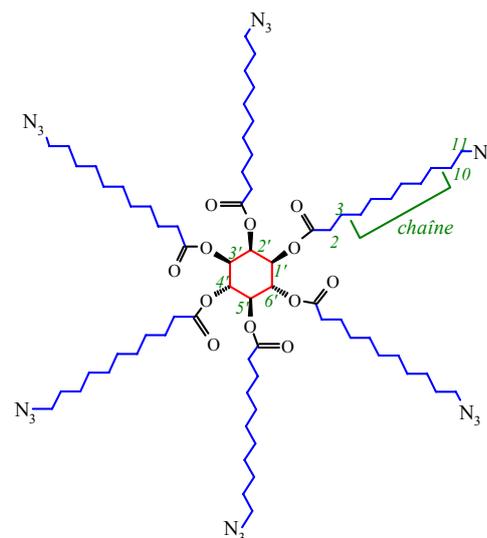
L'analyse du spectre RMN ¹H du composé **40** montre la présence des 6 protons de la molécule centrale de *myo*-inositol, de 5,59 à 5,10 ppm, ainsi que la totalité des protons aliphatiques entre 3,25 et 1,25 ppm (Tableau 35). Les protons H-2 de la chaîne aliphatique ne sont pas équivalents. En effet, étant les protons les plus proches du noyau *myo*-inositol, ils sont influencés par la conformation axiale ou équatoriale induite par le cyclitol. Ainsi, le H-2 axial résonne à $\delta = 3,44$ ppm ($^3J = 7,5$ Hz) sous forme d'un triplet intégrant pour 2H, tandis

¹⁰⁹ IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (CBN). Nomenclature of cyclitols. Recommendations 1973. *Biochem. J.*, **1976**, 153, 23-31 ; *Eur. J. Biochem.*, **1975**, 57, 1-7 ; *Pure Appl. Chem.*, **1974**, 37, 285-297.

que les H-2 équatoriaux plus blindés, apparaissent à $\delta = 2,19$ ppm ($^3J = 7,5$ Hz) sous forme d'un multiplet avec une intégration de 10.

*Tableau 35. Interprétation du spectre RMN¹H (réalisé dans CDCl₃) du 1',2',3',4',5',6'-hexakis-(11-azido)-undécanoate de myo-inositol **40**.*

	δ (ppm)	figure	couplage J (Hz)
<i>inositol</i>	H-1'	5,10	dd 2,8 / 10,4
	H-2' (axial)	5,59	t 2,6
	H-3'	5,10	dd 2,8 / 10,4
	H-4'	5,50	t 10,1
	H-5'	5,19	t 9,9
	H-6'	5,50	t 10,1
<i>chaîne</i>	H-2 axial	2,44	t (2H) 7,5
	H-2 équatorial	2,19	m (10H)
	H-3	1,59	quint. (12H) 7,1
	H-4 à H-9	1,25	m (72H)
	H-10	1,52	te (12H) 6,6
	H-11	3,25	t (12H) 6,9



La spectroscopie infrarouge met en évidence un signal à 2100 cm^{-1} caractéristique des fonctions azides ainsi que la bande vers 1750 cm^{-1} des carbonyles confirmant le couplage par une liaison ester. Enfin, un signal $[M+Na]^+$ à $m/z = 1458,2$ apparaît en spectrométrie de masse. Toutes ces données spectroscopiques nous permettent de valider la structure du composé "star-like" polyazidé **40**.

III.2. Synthèse du composé "star-like" hexasubstitué par "Click-Chemistry"

En s'inspirant du précédent couplage conduisant aux composés "star-like" tétrasubstitués, nous avons fixé le β -propynylglucoside **34** sur le précurseur hexaazidé **40** par "Click-Chemistry" (Figure 114). Pour cela, le synthon hexaazidé **40** est mis en présence d'un excès de glucose propargylé (1,75 éq./bras azidé) et du système acétate de cuivre/ascorbate de sodium pour conduire, après purification par chromatographie, au composé "star-like" **41** avec un rendement de 46%.

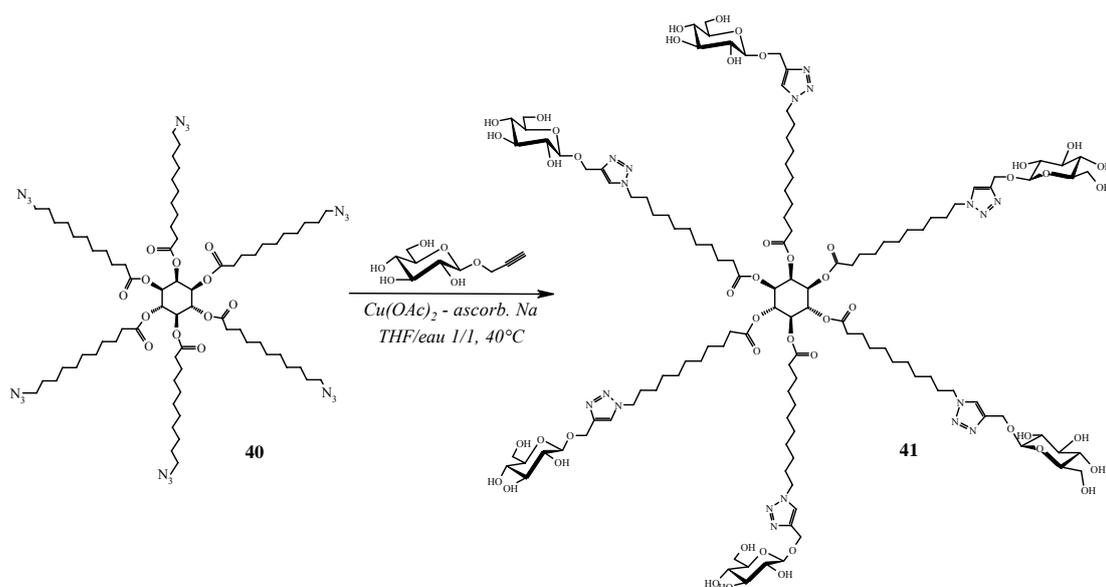


Figure 114. Synthèse par "Click-Chemistry" du composé "star-like" final 41.

La RMN du proton montre les signaux des protons glucidiques entre 4,47 et 3,27 ppm intégrant pour 42H (Tableau 36). On note également la présence d'un singulet à 8,04 ppm intégrant pour 6H attribué aux protons des noyaux triazoles. Les déplacements chimiques des protons du noyau *myo*-inositol n'ont que faiblement variés et sont observés entre 5,60 et 5,40 ppm. La spectroscopie de masse montre un pic $[M+Na]^+$ à 2766,4. Ces éléments nous permettent d'affirmer que la réaction de couplage par "Click-Chemistry" a été un succès.

Tableau 36. Données spectroscopiques du composé "star-like" **41** en RMN ^1H (dans $\text{CD}_3\text{OD}+\text{D}_2\text{O}$).

		δ (ppm)	figure	couplage J (Hz)
<i>inositol</i>	H-1'	5,40	de	11,5
	H-2' (axial)	5,66	te	2,7
	H-3'	5,40	de	11,5
	H-4'	5,53	t	9,8
	H-5'	5,48	m	
	H-6'	5,53	t	9,8
<i>glucoses terminaux</i>	H-1 β glc	4,47	d (6H)	7,8 / 6,4
	H-2glc	3,27	t (6H)	8,5
	H-3glc	3,44	t (6H)	8,8
	H-4glc	3,41	m (6H)	
	H-5glc	3,71	dd (6H)	5,5 / 12,0
	H-6a glc	3,90	dd (6H)	1,5 / 12,0
	H-6b glc	3,63	dd (6H)	7,0 / 14,2
	H triazole	8,04	s (6H)	
	H-α propynyl	4,97	m (6H)	
	H-β propynyl	4,80	d (6H)	12,5
<i>chaîne</i>	H-2 axial	2,51	te (2H)	6,3
	H-2 équatorial	2,25	m (10H)	
	H-3	1,52	m (12H)	
	H-4 à H-9	1,26	m (72H)	
	H-10	1,88	t (12H)	5,8
	H-11	4,39	t (12H)	6,9

III.3. Étude du comportement à l'interface eau-air du composé "star-like" **41**

Les propriétés tensioactives du composé "star-like" **41** ont été étudiées afin de déterminer le comportement de la molécule en solution aqueuse (Figure 115).

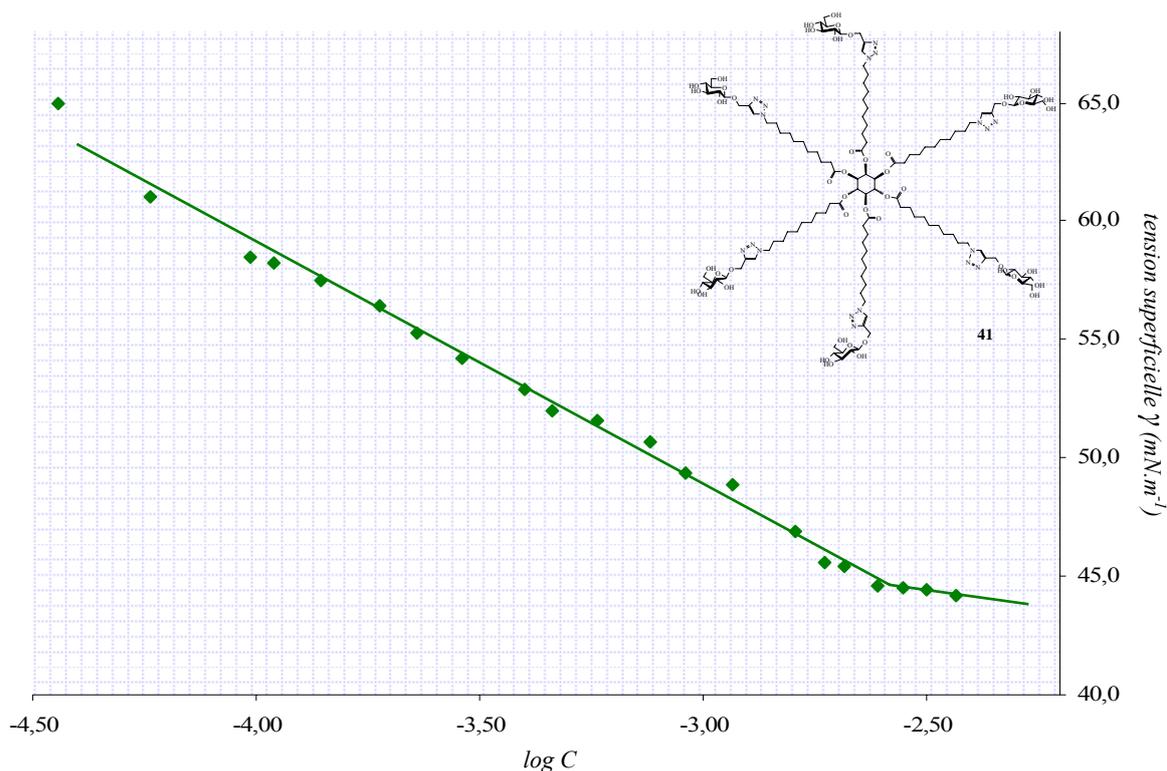


Figure 115. Courbe de tension superficielle du composé "star-like" hexasubstitué **41**.

L'analyse du graphe ci-dessus nous permet de déterminer la CMC du composé **41** qui est de $2,54 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. Après calcul, l'excès de surface et l'aire par molécule sont respectivement de $\Gamma = 1,79 \cdot 10^{-6} \text{ mol.m}^{-2}$ et $A = 92,7 \text{ \AA}^2$.

La CMC du "star-like" surfactant **41** est légèrement supérieure à celle des composés monocaténaux **22** et **25** précédemment synthétisés, respectivement de 2,19 et 1,90 mmol.L⁻¹. Toutefois cette donnée reste dans le même ordre de grandeur ce qui peut signifier un comportement particulier de cette molécule polysubstituée à la surface de la solution.

La CMC du composé hexasubstitué est de l'ordre de deux fois plus élevée que celle du bolaforme **28** (CMC = 1,19 mmol.L⁻¹). Cela traduit une plus grande hydrophilie du composé "star-like" **41**. Cette observation s'explique par une plus grande longueur de chaîne et la présence de deux noyaux triazoles (Figure 116).

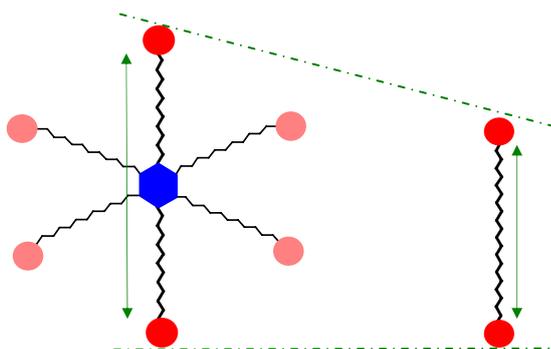


Figure 116. Comparaison entre le bolaforme 28 et le composé "star-like" 41. Illustration de l'augmentation de la longueur de la chaîne espaçant deux pôles hydrophiles.

L'aire occupée par une molécule de "star-like" surfactant est globalement équivalente à celle des disaccharides **9a** et **9b**, respectivement 89,3 et 72,5 Å². Cette observation laisse supposer que le composé "star-like" adopte la conformation suivante à l'interface eau-air (Figure 117).

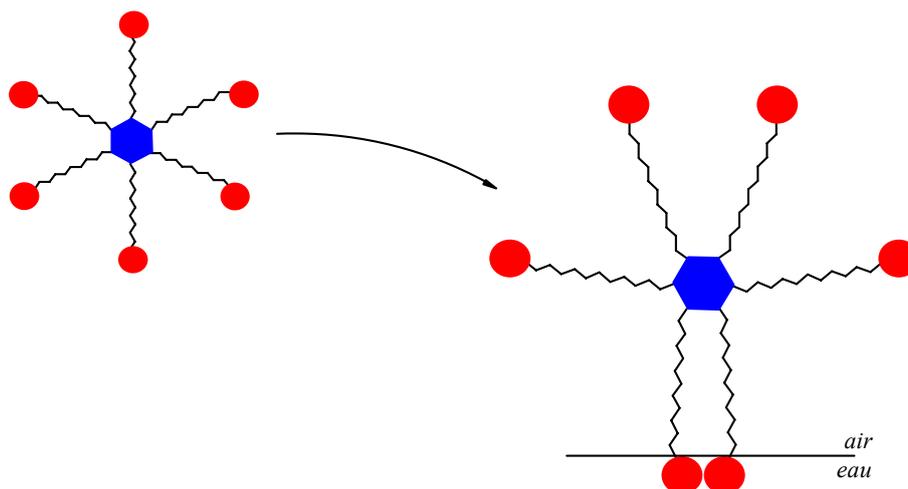


Figure 117. Hypothèse concernant l'agencement du composé "star-like" 41 à l'interface eau-air.

On peut émettre l'hypothèse que deux des six unités saccharidiques se placent au contact de l'eau, expliquant la valeur d'aire par molécule équivalente à la taille de deux unités saccharidiques. Les autres glucoses périphériques restent en dehors du liquide et adoptent la conformation la plus stable énergétiquement. Une étude approfondie de ce phénomène est néanmoins nécessaire pour comprendre le comportement de ce composé à l'interface eau-air.

CONCLUSION

Au cours de ce chapitre, nous avons rapporté la synthèse d'une nouvelle classe de tensioactifs glucidiques très ramifiés que nous avons nommé "star-like". À ce titre, deux types de composés ont été élaborés, possédant un noyau central différent. Les premiers, tétrasubstitués, proviennent d'une molécule de méthylglucose (**37** et **39**), tandis que leur homologue hexasubstitué **41** est élaboré à partir d'un cyclitol symétrique, le *myo*-inositol. Pour aboutir à ces structures, nous avons mis au point une stratégie en deux étapes, passant par l'estérification et la "Click-Chemistry".

L'estérification d'un acide carboxylique, fonctionnalisé en position terminale (azidé ou propargylé) sur le noyau central polyhydroxylé a conduit à de très bons rendements allant de 40 à 82%. L'étape de greffage par "Click-Chemistry" consiste à fixer des sucres, fonctionnalisés sur le carbone anomérique, sur la périphérie de la structure. Cette étape a été réalisée en présence d'acétate de cuivre et d'ascorbate de sodium. Les rendements de ce couplage vont de 30 à 47%, ce qui est satisfaisant compte-tenu du nombre de bras à fixer. Chaque étape de synthèse a été optimisée et la structure de tous les composés a été validée par les techniques spectroscopiques habituelles.

Le composé hexavalent **41** a fait l'objet d'une étude de ses propriétés de surface. Toutefois, compte-tenu du caractère nouveau de ces composés "star-like", une étude approfondie est à envisager pour mieux comprendre leur comportement en milieu aqueux.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Dans cette étude, nous avons décrit la synthèse d'une classe originale de tensioactifs non ioniques obtenus à partir d'agroressources telles que les glucides. L'utilisation de ressources renouvelables en substitution des matières premières fossiles permet en effet d'élaborer des molécules biodégradables, à haute valeur ajoutée.

Nous avons tout d'abord présenté la synthèse de nouveaux tensioactifs glucidiques de type monocaténares et bolaformes. Trois familles de composés ont été élaborées en partant de deux sucres simples, le glucose et le galactose, et d'un disaccharide, le lactose. Une méthodologie mettant en jeu la réaction de *O*-glycosylation couplée à une irradiation micro-ondes et la métathèse croisée des oléfines a été développée. L'élaboration des composés monocaténares glycosylés **7a,b**, **8a,b** et **9a,b** par micro-ondes diminue considérablement les temps de réaction, tout en conduisant à de bons rendements (58 à 85%). Les bolaformes sont ensuite obtenus par métathèse croisée. Les conditions de dimérisation ont été optimisées. Un chauffage à 40°C à reflux, sous courant d'argon a abouti à des rendements moyens pour les lactosides (50 et 61%). En revanche, les dimères éthyléniques synthétisés à partir de monosaccharides ont été isolés avec d'excellents rendements allant de 62 à 95%.

Dans une seconde approche nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une autre méthode de couplage entre la partie polaire et la chaîne lipophile, à l'aide de la réaction de "Click-Chemistry". Cette voie de synthèse attractive réalise le couplage entre un glucose, azidé ou propargylé en position anomérique, et l'acide carboxylique à longue chaîne correspondant. Le choix de cette cycloaddition a été motivé par la facilité de mise en œuvre de ce couplage, sans formation de sous-produits et les bons rendements qu'elle engendre. Les composés monocaténares **22** et **25** ainsi que le bolaforme **28** ont été obtenus avec des rendements variant de 43 à 90%. Plusieurs sources de cuivre ont été testées. Toutefois l'analyse des résultats met en évidence de meilleurs rendements de conversion avec le système Cu(OAc)₂/ascorbate de sodium. L'utilisation de cuivre métallique apparaît cependant comme une méthode alternative aisée à mettre en œuvre.

Enfin, dans un dernier chapitre, nous avons abordé la synthèse d'une nouvelle classe de tensioactifs multibranchés, baptisés "star-like". Deux modèles de structures polysubstituées ont été construits, deux composés tétrasubstitués **37** et **39** obtenus à partir du méthylglucose et une molécule hexasubstituée **41** synthétisée à partir de *myo*-inositol. Tout d'abord un synthon multibranché est réalisé à partir d'un noyau central au moyen d'une estérification. La "Click-Chemistry" permet ensuite de fixer des oses en périphérie de la structure, avec des rendements de 30 à 47%.

Les composés monocaténares **7a,b**, **8a,b** et **9a,b**, ainsi que les molécules **22**, **25**, **28** et **41** obtenues par "Click-Chemistry" ont fait l'objet de mesures de tension superficielle, permettant de déterminer leurs concentrations micellaires critiques. Ces valeurs sont du même ordre que celles des tensioactifs commerciaux.

D'un point de vue prospectif, la poursuite de l'étude des propriétés de surface de ces nouvelles molécules ainsi que des essais de biodégradabilité seraient nécessaires pour les valider à plus grande échelle. En effet, compte tenu des diverses applications possibles des tensioactifs dans des secteurs variés de l'industrie (cosmétologie, détergence, pharmaceutique,...), nous pouvons raisonnablement penser que ces nouvelles molécules sont de bons candidats à une utilisation industrielle. Par ailleurs, avec les composés "star-like", nous nous proposons de faire varier la nature du noyau central (pentaérythritol par exemple) et des sucres en périphérie (galactose, mannose). Enfin, des tests de reconnaissance cellulaire seront menés afin de déterminer si ces nouveaux composés "star-like" peuvent jouer un rôle dans des phénomènes d'intérêt biologique tels que la reconnaissance spécifique protéine/sucres.¹¹⁰

¹¹⁰ Th.K. Lindhorst, *Topics Curr. Chem.*, **2002**, 218, 201-235, dans "Host-Guest Chemistry, Mimetic Approaches to study carbohydrate recognition, S. Penadès (Eds.), Springer, Berlin, 2002 ; N. Röckendorf, Th.K. Lindhorst, *Topics Curr. Chem.*, **2001**, 217, 201-238, dans "Dendrimers IV", F. Vögtle, C.A. Schalley (Eds.), Springer, Berlin, 2001.

3ÈME PARTIE

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I. Réactifs et solvants

L'origine des réactifs et solvants est présentée dans le Tableau 37. Sauf mention contraire, tous ces composés sont utilisés tels quels après avoir contrôlé la pureté des produits solubles par CCM et l'absence d'eau des solvants par IR. À l'exception du catalyseur de métathèse au ruthénium, de la solution de méthanolate de sodium 0,5 M dans le méthanol (Acros) et de la solution méthanolique d'ammoniac 7M dans le méthanol (Acros) conservés à 4°C, tous les réactifs utilisés sont conservés à température ambiante.

Tableau 37. Liste des réactifs et solvants utilisés au cours des synthèses.

<i>RÉACTIFS & SOLVANTS</i>	<i>CAS [Reg. Num.]</i>	<i>pureté</i>	<i>M (g.mol⁻¹)</i>	<i>origine</i>
acétate de cuivre, monohydrate	[6046-93-1]	98%	199,65	Prolabo
acétate d'éthyle	[141-78-6]	99%	88,11	SDS
acétone	[67-64-1]	P.A.	58,08	VWR
acide acétique	[64-19-7]	≥ 99%	60,05	Fisher Labosi
acide bromhydrique	[10035-10-6]	33%	80,92	Acros
acide chlorhydrique	[7647-01-0]	37%	36,46	Fisher Labosi
acide 11-bromoundécanoïque	[2834-05-1]	99%	265,19	Aldrich
acide 10-undécynoïque	[2777-65-3]	96%	182,26	Alfa Aesar
AD-mix β	-	-	-	Aldrich
anhydride acétique	[108-2-7]	99+%	102,09	Aldrich
(+)-L-ascorbate de sodium	[134-03-2]	-	198,11	Sigma
azoture de sodium	[26628-22-8]	99%	65,01	Acros
bis-(tricyclohexylphosphine)- dichlororuthénium (IV) benzylidène	[172222-30-9]	-	822,96	Strem Chemicals
bromure d'allyle	[106-95-6]	99%	120,98	Aldrich
1,1'-carbonyldiimidazole	[530-62-1]	≥ 99%	162,15	Sigma
Célite [®] 545	-	-	-	Merck
chloroforme	[67-66-3]	99,9%	119,38	SDS
chlorure de tosyle	[98-59-9]	99+%	190,65	Aldrich
chlorure d'undécénoyle	[38460-95-6]	>97%	202,73	Fluka
chlorure de zinc	[7646-85-7]	98%	136,30	Acros
cristal d'iode	[7553-56-2]	99,8%	253,81	Aldrich
1,12-dibromododécane	[3344-70-5]	98%	328,13	Fluka

dichlorométhane	[75-09-2]	99,8%	84,93	SDS
<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine	[7087-68-5]	≥ 99%	129,25	Sigma
<i>N,N</i> -diméthylacétamide	[127-19-5]	99%	87,12	Acros
4,4-diméthylaminopyridine	[1122-58-3]	99%	122,17	Acros
<i>N,N</i> -diméthylformamide	[68-12-2]	99,8%	73,10	Aldrich
diméthylsulfoxyde	[67-68-5]	≥ 99%	78,13	Acros
éthanol absolu	[64-17-5]	99%	46,05	VWR
éther de pétrole 40-65°C	[64742-49-0]	-	-	SDS
éther diisopropylique	[108-20-3]	99%	102,17	Acros
β-D-galactose-pentaacétate	[4163-60-4]	99+%	390,34	Acros
α-D-glucose-pentaacétate	[604-68-2]	98%	390,34	Acros
β-D-glucose-pentaacétate	[604-69-3]	98%	390,34	Acros
hydrogénocarbonate de sodium	[144-55-8]	99%	678,6	Acros
iodure de cuivre	[7681-65-4]	98%	190,45	Acros
β-lactose-octaacétate	[6291-42-5]	-	678,6	Sigma
méthanesulfonamide	[3144-09-0]	98%	95,13	Acros
méthanol	[67-56-1]	99,99%	32,04	Fisher
méthanolate de sodium 0,5M	[124-41-4]	-	54,02	Acros
méthyl-α-D-glucopyranoside	[97-30-3]	99%	194,18	Aldrich
<i>myo</i> -inositol	[87-89-8]	99+%	180,16	Merck
2-propynyl-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-glucoside	[34272-02-1]	97%	386,35	Aldrich
pyridine	[110-86-1]	99,8%	79,10	Aldrich
résine H ⁺ IRN-77 Amberlite [®]	-	-	-	Prolabo
rhodium sur alumine 5%	-	-	-	Acros
solution méthanolique d'ammoniac (7M)	[7664-41-7]	-	17,02	Acros
sulfate de magnésium	[7487-88-9]	99%	120,36	SDS
sulfate de cuivre, pentahydrate	[7758-99-8]	99%	249,68	Aldrich
sulfite de sodium	[7757-83-7]	98%	126,04	Prolabo
<i>tert</i> iobutanol	[75-65-0]	≥ 99,5%	74,12	Fisher-Labosi
tetrahydrofurane	[109-99-9]	99,9%	72,11	Acros
toluène	[108-88-3]	99,8%	92,14	SDS
tourneure de cuivre	-	-	-	atelier de la Faculté
ω-undécénol	[112-43-6]	99%	170,30	Lancaster

Les solvants deutérés sont conservés à 4°C : CDCl₃ 99,8% 0,03%TMS (Eurisotop) ; CD₃OD 99,8% 0,03% TMS (Eurisotop) ; D₂O (Eurisotop) ; DMSO *d*₆ 99,8% 0,03% TMS (Eurisotop).

II. Activation micro-ondes

Les activations micro-ondes ont été réalisées au moyen d'un réacteur monomode de microonde Synthewave[®] 402 (Prolabo) d'une puissance maximum de 300 W. L'appareil est piloté par ordinateur et l'asservissement est fait en puissance. La température est déterminée grâce à une fibre optique placée dans l'enceinte.

III. Chromatographie

III.1. Chromatographie sur couche mince (CCM) analytique

Les chromatographies sur couche mince analytiques sont réalisées sur des plaques d'aluminium Merck recouverte d'un gel de silice 60F₂₅₄ de 0,2 mm d'épaisseur pour la phase directe. La révélation se fait par UV ou par pulvérisation d'une solution d'orcinol sulfurique (100 mg d'orcinol dans 100 mL d'acide sulfurique à 20%) suivie du chauffage de la plaque.

III.2. Chromatographie sur couche mince préparative

Les chromatographies sur couche mince préparative sont réalisées sur des plaques de verre (20 cm x 20 cm) recouvertes d'un gel de silice Kieselgel 60 PF₂₅₄ Merck que l'on active au préalable à l'étuve à 100°C. La révélation se fait par observation sous UV ou révélation par les vapeurs d'iode.

III.3. Chromatographie sur colonne

Les colonnes chromatographiques phase directe sont réalisées avec un gel de silice Merck MCL-CHROM de granulométrie : 15 à 40 µm. Certains produits bruts, en particulier les produits de glycosylation, ont été adsorbés sur Florisil 60-100 mesh (Acros) avant d'être purifiés sur colonne de silice.

IV. Analyses

IV. 1 Température de fusion

Les températures de fusion des produits solides sont mesurées sur un banc Leica VM HB system Köfler.

IV.2. Pouvoir rotatoire

Les mesures de pouvoir rotatoire $[\alpha]_D$ ont réalisées sur un polarimètre JASCO DIP-370 Digital pour la raie D du sodium dans une cuve de 10 cm de longueur. Ces mesures sont réalisées à 22°C dans le solvant indiqué.

IV.3. Spectrométrie RMN

Les spectres RMN ont été réalisés dans le Service Commun de l'Université de Limoges par le Docteur Yves Champavier sur un appareil Bruker DPX-400 fonctionnant à une fréquence de 400,13 MHz pour le proton et 100,62 MHz pour le carbone 13. Les déplacements chimiques δ sont mesurés en ppm par rapport à une référence, le tétraméthylsilane (TMS). Les constantes de couplage J sont exprimées en hertz (Hz). Les abréviations utilisées pour nommer les figures sont: s (singulet), se (singulet élargi), d (doublet), de (doublet élargi), dd (double doublet), dde (double doublet élargi), ddt (double double triplet), t (triplet), te (triplet élargi), dt (double triplet), q (quadruplet), dq (double quadruplet), quint. (quintuplet), m (multiplet).

IV.4. Spectrométrie infrarouge

Les spectres IR sont réalisés sur un appareil Perkin Elmer 310 FT-IR Spectrometer SPECTRUM 1000 sur des échantillons déposés sur pastille de KBr. Les nombres d'onde sont exprimés en cm^{-1} .

IV.5. Spectrométrie de masse

Les spectres de masse par ionisation chimique et electrospray ont été effectués par le Docteur Denis Lesage au Laboratoire de Synthèse, Structure et Fonction de molécules bioactives (UMR 7613) de l'Université Pierre et Marie Curie - Paris V sur un appareil R-10-10 Nermag.

V. Caractérisation des tensioactifs

Avant de déterminer les propriétés de surface, les composés monocaténaux, bolaformes et "star-like" ont été purifiés sur une colonne de chromatographie avec des éluants de composition variable de mélanges chloroforme / éthanol. Pour les "star-like", une proportion d'eau est ajoutée.

V.1 Mesure de tension de surface

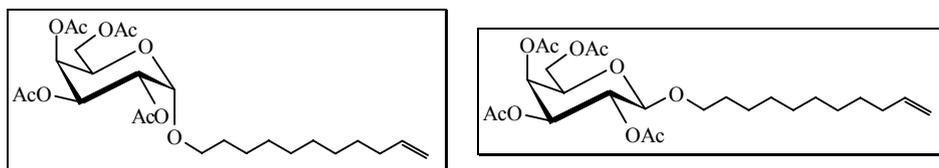
Les mesures de tension de surface ont été réalisées avec un tensiomètre Dognon Aribat Prolabo. Pour cela on utilise une lame de platine (lame de Wilhelmy) dont la longueur est 1,955 cm et l'épaisseur est 0,01 cm (soit un périmètre de 3,93 cm).

V.2 Modélisation moléculaire

Les calculs de modélisation moléculaire des bolaformes triazolés ont été effectués avec le logiciel Hyperchem 7[®]. On considère la minimisation d'énergie, dans le vide. Le champ de force utilisé est MM⁺. Chaque calcul dure 1000 itérations.

VI. Synthèses

(2',3',4',6'-tetra-O-acétyl)-1-(undec-10-ényl)-D-galactopyranoside (4a,b)



Sous atmosphère d'argon, dans une boîte à gants, le β -D-glucose pentaacétate (2 g ; 5,1 mmol) et le chlorure de zinc (1,54 g ; $1,13 \cdot 10^{-2}$ mol ; 2,2 éq) sont broyés intimement dans un mortier, puis introduits dans le réacteur du microonde. On ajoute 2,6 mL d' ω -undécénol ($1,28 \cdot 10^{-2}$ mol ; 2,5 éq) et on active 2 min à 60W. L'huile obtenue est reprise dans de l'acétate d'éthyle puis filtrée sur célite et évaporée. Dans un but séparatif, on acétyle le brut réactionnel par action de 1 éq. de DMAP et d'un excès d'anhydride acétique, sous irradiation M.O. 2 min à 60 W.

On extrait avec 2 fois 30 mL de dichlorométhane, on lave avec 50 mL d'eau, 50 mL de bicarbonate de sodium puis encore 50 mL d'eau. On sèche la phase organique sur $MgSO_4$, on filtre et on évapore. Le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice avec un gradient d'éluant éther de pétrole/acétate d'éthyle 85/15 puis 7/3. On obtient 664 mg du composé **4a** (26%) et 956 mg du composé **4b** (38%) sous forme d'une huile jaune soit un rendement total de 64% ($\alpha/\beta=0,69$).

Composé 4a

huile jaune ; $R_f = 0,32$ (EP/AcOEt 7/3).

$[\alpha]_D^{20} = 64,3$ ($c = 1,1$, $CHCl_3$).

IR (KBr): 3018 cm^{-1} (ν -C-H) ; 2920 cm^{-1} ($\nu_{\text{asym}}\text{ CH}_2$) ; 2849 cm^{-1} ($\nu_{\text{sym}}\text{ CH}_2$) ; 1748 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$) ; 1644 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$).

SM (IC): $[M+H]^+$ $C_{25}H_{41}O_{10}$ $M_{\text{calculée}}=501,6$ $M_{\text{trouvée}}=501$.

RMN ^1H ($CDCl_3$, δ): 5,81 (ddt, 1 H, $J = 6,7 / 10,3 / 17,0$ Hz) H-10, 5,45 (de, 1 H, $J = 3,3$ Hz) H-4'*gal*, 5,35 (dd, 1 H, $J = 3,3 / 10,1$ Hz) H-3'*gal*, 5,11 (dd, 1 H, $J = 3,6 / 11,0$ Hz)

H-2'*gal*, 5,10 (d, 1 H, $J = 3,6$ Hz) H-1' α *gal*, 5,03 (dq, 1 H, $J = 1,8 / 17,3$ Hz) H-11 *trans*, 4,99 (dq, 1 H, $J = 1,1 / 10,6$ Hz) H-11 *cis*, 4,22 (m, 1 H) H-5'*gal*, 4,11 (dd, 1 H, $J = 7,0 / 13,4$ Hz) H-6'a *gal*, 4,09 (dd, 1 H, $J = 1,8 / 6,6$ Hz) H-6'b *gal*, 3,70 (dt, 1 H, $J = 6,3 / 9,8$ Hz) H-1a *chaîne*, 3,44 (dt, 1 H, $J = 6,5 / 9,8$ Hz) H-1 *chaîne*, 2,14 (s, 3 H) CH₃ *acétyles*, 2,07 (s, 3 H) CH₃ *acétyles*, 2,05 (s, 3 H) CH₃ *acétyles*, 1,99 (s, 3 H) CH₃ *acétyles*, 1,70 (quintuplet, 2 H, $J = 6,9$ Hz) H-2 *chaîne*, 1,56 (m, 4 H) H-9 *chaîne*, 1,27 (m, 12 H) H-3 *chaîne* à H-8 *chaîne*.

RMN ¹³C (CDCl₃, δ): 170,4-170,2-170,0 (4 x CO *acétyles*), 137,7 (CH=), 115,2 (=CH₂), 96,2 (C-1 *galactose*), 68,3 (C-2 *galactose*), 68,2 (C-4 *galactose*), 67,9 (C-1 *chaîne*), 67,7 (C-3 *galactose*), 66,2 (C-5 *galactose*), 61,8 (C-6 *galactose*), 32,6 (C-9 *chaîne*), 29,7-29,6-29,5-29,3-29,2 (C-3 *chaîne* à C-8 *chaîne*), 26,1 (C-2 *chaîne*), 20,8-20,7-20,6 (4 x (CH₃) *acétyles*).

Composé 4b

huile jaune ; R_f = 0,23 (EP/AcOEt 7/3).

$[\alpha]_D^{20} = -3,9$ ($c = 1,0$, CHCl₃).

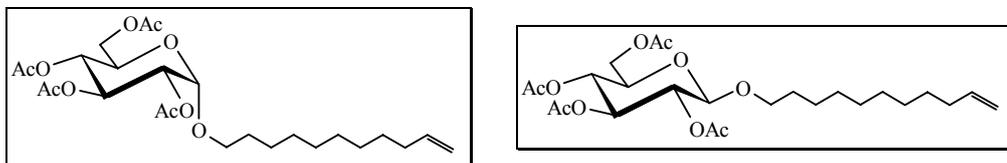
IR (KBr): 3018 cm⁻¹ (ν =C-H) ; 2920 cm⁻¹ (ν_{asym} CH₂) ; 2849 cm⁻¹ (ν_{sym} CH₂) ; 1753 cm⁻¹ (ν C=O) ; 1645cm⁻¹ (ν C=C).

SM (IC): [M+H]⁺ C₂₅H₄₁O₁₀ M_{calculée}=501,6 M_{trouvée}=501.

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 5,81 (ddt, 1 H, $J = 6,7 / 10,3 / 17,0$ Hz) H-10, 5,39 (de, 1 H, $J = 3,1$ Hz) H-4'*gal*, 5,20 (dd, 1 H, $J = 8,0 / 10,4$ Hz) H-2'*gal*, 5,01 (dd, 1H, $J = 3,4 / 10,5$ Hz) H-3'*gal*, 4,97 (m, 2 H) H-11 *chaîne*, 4,45 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz) H-1' β *gal*, 4,19 (dd, 1 H, $J = 6,5 / 11,2$ Hz) H-6'a *gal*, 4,12 (dd, 1 H, $J = 6,9 / 11,2$ Hz) H-6'b *gal*, 3,90 (dt, 1 H, $J = 6,0 / 9,8$ Hz) H-1a, 3,89 (m, 1 H) H-5'*gal*, 3,47 (dt, 1 H, $J = 6,8 / 9,6$ Hz) H-1b, 2,17 (s, 3 H) CH₃ *acétyles*, 2,15 (s, 3 H) CH₃ *acétyles*, 2,06 (s, 3 H) CH₃ *acétyles*, 2,05 (s, 3 H) CH₃ *acétyles*, 1,59 (m, 4 H) H-2 *chaîne* et H-9 *chaîne*, 1,28 (m, 12 H) H-3 *chaîne* à H-8 *chaîne*.

RMN ¹³C (CDCl₃, δ): 170,4-170,3-170,2-169,4 (4 x CO *acétyles*), 137,8 (CH=), 115,1 (=CH₂), 101,4 (C-1 *galactose*), 71,0 (C-3 *galactose*), 70,6 (C-5 *galactose*), 69,4 (C-1), 69,0 (C-2 *galactose*), 67,1 (C-4 *galactose*), 61,3 (C-6 *galactose*), 32,6 (C-9 *chaîne*), 29,7-29,6-29,5-29,4-29,3-29,2 (C-3 *chaîne* à C-8 *chaîne*), 25,8 (C-2 *chaîne*), 20,8-20,7-20,6 (4 x (CH₃) *acétyles*).

(2',3',4',6'-tetra-O-acétyl)-1-(undec-10-enyl)-D-glucoypyranoside (5a,b)



On applique un protocole identique à celui de la préparation du composé **4** en utilisant 1,1 g (2,82 mmol) de β -D-galactose pentaacétate, 960 mg (7 mmol ; 2,5 éq) de chlorure de zinc et 1,64 mL (8,2 mmol ; 2,9 éq) d' ω -undécénol, sous argon. On réalise une série d'activation : 1 min à 100W puis 2 min à 60W. Après purification (sans étape d'acétylation préalable), le composé **5a** est obtenu avec 31% de rendement (440 mg) et le composé **5b** avec 54% (760 mg) soit un rendement total de 85% ($\alpha/\beta=0,58$).

Composé 5a

huile jaune ; Rf = 0,44 (EP/AcOEt 7/3).

$[\alpha]_D^{20} = 101,7$ ($c = 1,7$, CHCl_3).

IR (KBr): 3074 cm^{-1} (ν -C-H) ; 2928 cm^{-1} ($\nu_{\text{asym}} \text{CH}_2$) ; 2856 cm^{-1} ($\nu_{\text{sym}} \text{CH}_2$) ; 1757 cm^{-1} (ν C=O) ; 1640 cm^{-1} (ν C=C).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ): 5,81 (ddt, 1 H, $J = 6,7 / 10,3 / 17,0$ Hz) H-10, 5,48 (t, 1 H, $J = 9,8$ Hz) H-3'glc, 5,06 (d, 1 H, $J = 3,8$ Hz) H-1'glc, 5,05 (te, 1 H, $J = 9,8$ Hz) H-4'glc, 4,99 (dq, 1 H, $J = 1,9 / 17,1$ Hz) H-11 *trans*, 4,93 (dq, 1 H, $J = 1,0 / 10,2$ Hz) H-11 *cis*, 4,85 (dd, 1 H, $J = 3,7 / 10,2$ Hz) H-2'glc, 4,26 (dd, 1 H, $J = 4,5 / 12,3$ Hz) H-6'a glc, 4,09 (dd, 1 H, $J = 2,3 / 12,3$ Hz) H-6'bglc, 4,01 (ddd, 1 H, $J = 2,4 / 4,5 / 10,2$ Hz) H-5'glc, 3,67 (dt, 1 H, $J = 6,6 / 9,8$ Hz) H-1a, 3,42 (dt, 1 H, $J = 6,6 / 9,8$ Hz) H-1b, 2,09 (s, 3 H) CH_3 acétyles, 2,06 (s, 3 H) CH_3 acétyles, 2,03 (s, 3 H) CH_3 acétyles, 2,01 (s, 3 H) CH_3 acétyles, 1,65-1,56 (m, 4 H) H-2 et H-9, 1,39-1,24 (m, 12 H) H-3 à H-8.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ): 170,7-170,2-170,1-169,6 (4 x CO acétyles), 139,2 (CH=), 114,1 (=CH₂), 95,6 (C-1 glucose), 71,0 (C-2 glucose), 70,3 (C-3 glucose), 68,8 (C-1 chaîne), 68,7 (C-4 glucose), 67,1 (C-5 glucose), 62,0 (C-6 glucose), 33,8 (C-9 chaîne), 29,5-29,4-29,32-29,26-29,1-28,9 (C-3 chaîne à C-8 chaîne), 26,0 (C-2 chaîne), 20,73-20,69-20,65 (4 x (CH₃) acétyles).

Composé 5b

huile jaune ; Rf = 0,36 (EP/AcOEt 7/3).

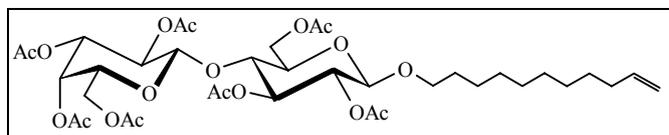
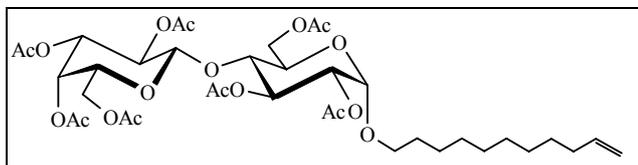
$[\alpha]_D^{20} = -14,8$ ($c = 1,7$, CHCl_3).

IR (KBr): 3076 cm^{-1} ($\nu=\text{C-H}$) ; 2923 cm^{-1} ($\nu_{\text{asym}} \text{CH}_2$) ; 2854 cm^{-1} ($\nu_{\text{sym}} \text{CH}_2$) ; 1757 cm^{-1} ($\nu \text{C=O}$) ; 1641 cm^{-1} ($\nu \text{C=C}$).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ): 5,81 (ddt, 1 H, $J = 6,7 / 10,3 / 17,0$ Hz) H-10, 5,20 (t, 1 H, $J = 9,5$ Hz) H-3'glc, 5,08 (t, 1 H, $J = 9,6$ Hz) H-4'glc, 4,98 (dd, 1 H, $J = 8,0 / 9,6$ Hz) H-2'glc, 4,98 (dq, 1 H, $J = 1,6 / 17,2$ Hz) H-11 *trans*, 4,93 (dq, 1 H, $J = 1,0 / 9,1$ Hz) H-11 *cis*, 4,49 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz) H-1'glc, 4,26 (dd, 1 H, $J = 4,7 / 12,3$ Hz) H-6'a glc, 4,13 (dd, 1 H, $J = 2,4 / 12,3$ Hz) H-6'b glc, 3,86 (dt, 1 H, $J = 6,3 / 9,6$ Hz) H-1a, 3,69 (ddd, 1 H, $J = 2,5 / 4,7 / 9,9$ Hz) H-5'glc, 3,46 (dt, 1 H, $J = 6,8 / 9,6$ Hz) H-1b, 2,08 (s, 3 H) CH_3 acétyles, 2,04 (s, 3 H) CH_3 acétyles, 2,02 (s, 3 H) CH_3 acétyles, 2,00 (s, 3 H) CH_3 acétyles, 1,59-1,53 (m, 4 H) H-2 et H-9, 1,38-1,27 (m, 12 H) H-3 à H-8.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ): 170,7-170,3-169,4-169,3 (4 x CO acétyles), 139,2 (CH=), 114,1 ($=\text{CH}_2$), 100,8 (C-1 glucose), 72,9 (C-3 glucose), 71,8 (C-5 glucose), 71,4 (C-2 glucose), 70,2 (C-1 chaîne), 68,5 (C-4 glucose), 62,0 (C-6 glucose), 33,8 (C-9 chaîne), 29,5-29,43-29,39-29,3-29,1-28,9 (C-3 chaîne à C-8 chaîne), 25,8 (C-2 chaîne), 20,75-20,65-20,61 (4 x (CH_3) acétyles).

(2, 3, 6, 2',3',4',6'-hepta-O-acétyl)-1-(undec-10-enyl)-D-lactopyranoside (6a,b)



On applique un protocole identique à celui de la préparation du composé **4** en utilisant 503 mg ($7,4 \cdot 10^{-4}$ mol) de β -lactose octaacétate, 222 mg ($1,6 \cdot 10^{-3}$ mol ; 2,2 éq) de chlorure de zinc et 750 μ L (3,2 mmol ; 5 éq) d' ω -undécénol, sous argon. On active 2 min à 90W. Après purification (sans étape d'acétylation préalable), on isole le composé **6a** avec 20% de rendement (117 mg) et le composé **6b** avec 38% (221 mg) soit un rendement total de 58% ($\alpha/\beta=0,53$).

Composé 6a

huile jaune ; Rf = 0,52 (EP/AcOEt 7/3 - 2 migrations).

$[\alpha]_D^{20} = 30,4$ ($c=0,5$, CHCl_3).

IR (KBr): 3075 cm^{-1} ($\nu=\text{C-H}$) ; 2926 cm^{-1} ($\nu_{\text{asym}} \text{CH}_2$) ; 2855 cm^{-1} ($\nu_{\text{sym}} \text{CH}_2$) ; 1748 cm^{-1} ($\nu \text{C=O}$) ; 1637 cm^{-1} ($\nu \text{C=C}$).

SM (IC): $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{37}\text{H}_{57}\text{O}_{18}$ $M_{\text{calculée}}=789,8$ $M_{\text{trouvée}}=789,3$.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ): voir Tableau 7 (Chapitre I, § II.1.1.).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ): 170,44-170,39-170,3-170,2-170,1-169,5-169,1 (7 x CO acétyles), 139,2 (HC=), 114,1 (=CH₂), 101,2 (C-1' gal), 95,6 (C-1 glc), 76,7 (C-4 glc), 71,2 (C-2 glc), 71,1 (C-3' gal), 70,6 (C-5' gal), 70,1 (C-3 glc), 69,2 (C-2' gal), 68,7 (C-1 chaîne), 68,0 (C-5 glc), 66,6 (C-4' gal), 62,0 (C-6 glc), 60,8 (C-6' gal), 33,8 (C-9 chaîne), 29,7-29,5-29,4-29,3-29,2-29,1-28,9 (C-3 à C-8 chaîne), 26,0 (C-2 chaîne), 20,93-20,87-20,7-20,6-20,5 (7x (CH₃) acétyles).

Composé 6b

huile jaune ; Rf = 0,58 (EP/AcOEt 7/3 - 2 migrations).

$[\alpha]_D^{20} = -4,15^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,56$).

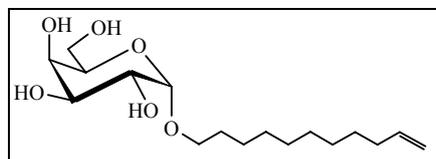
IR (KBr): 3081 cm^{-1} ($\nu=\text{C-H}$) ; 2929 cm^{-1} ($\nu_{\text{asym}} \text{CH}_2$) ; 2855 cm^{-1} ($\nu_{\text{sym}} \text{CH}_2$) ; 1751 cm^{-1} ($\nu \text{C=O}$) ; 1648 cm^{-1} ($\nu \text{C=C}$).

SM (IC): $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{37}\text{H}_{57}\text{O}_{18}$ $M_{\text{calculée}}=789,8$ $M_{\text{trouvée}}=789,3$.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ): voir Tableau 7 (Chapitre I, § II.1.1.).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ): 170,4-170,36-170,2-170,1-169,8-169,6-169,1 (7 x CO acétyles), 139,2 (HC=), 114,1 (=CH₂), 101,1 (C-1' gal), 100,6 (C-1 glc), 76,4 (C-4 glc), 72,9 (C-3 glc), 72,6 (C-5 glc), 71,8 (C-2 glc), 71,0 (C-3' gal), 70,7 (C-5' gal), 70,2 (C-1 chaîne), 69,1 (C-2' gal), 66,6 (C-4' gal), 62,1 (C-6 glc), 60,8 (C-6' gal), 33,8 (C-9 chaîne), 29,5-29,43-29,41-29,3-29,1-28,9 (C-3 à C-8 chaîne), 25,8 (C-2 chaîne), 20,9-20,8-20,7-20,6-20,5 (7 x (CH₃) acétyles).

Undec-10-enyl- α -D-galactopyranoside (7a)



Le composé **4a** (262 mg ; $5,2 \cdot 10^{-4}$ mol) est dissous dans 3,2 mL d'un mélange dichlorométhane/méthanol 1/1. On ajoute 4,2 mL (2,1 mmol ; 4 éq) de méthanolate de sodium en solution à 0,5 M dans le méthanol et on laisse réagir pendant 4h à température ambiante. On neutralise par ajout de résine H^+ , on filtre et on évapore. On obtient le composé **7a** avec 98% de rendement (171 mg).

composé 7a

mousse blanche ; $R_f = 0,48$ ($CHCl_3/EtOH$ 1/1).

$[\alpha]_D^{20} = 101,0$ ($c = 1,1$, MeOH).

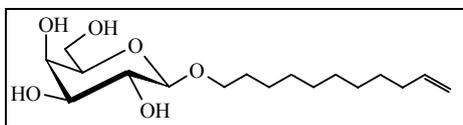
IR (KBr): 3382 cm^{-1} (v OH) ; 3062 cm^{-1} (v=C-H) ; 2925 cm^{-1} ($v_{\text{sym}}\text{ CH}_2$) ; 2854 cm^{-1} ($v_{\text{sym}}\text{ CH}_2$) ; 1641 cm^{-1} (v C=C).

SM (IC): $[M+H]^+ C_{17}H_{33}O_6$ $M_{\text{calculée}}=333,4$ $M_{\text{trouvée}}=333$.

RMN 1H (CD_3OD , δ): 5,80 (ddt, 1 H, $J = 6,8 / 10,2 / 17,1$ Hz) H-10, 4,97 (dq, 1 H, $J = 1,8 / 17,1$ Hz) H-11 *trans*, 4,90 (dq, 1 H, $J = 1,0 / 10,3$ Hz) H-11 *cis*, 4,79 (d, 1 H, $J = 3,2$ Hz) H-1' α *gal*, 3,88 (de, 1 H, $J = 1,8$ Hz) H-3'*gal*, 3,80 (dd, 1 H, $J = 5,6 / 6,4$ Hz) H-5'*gal*, 3,75 (dd, 1 H, $J = 3,3 / 10,1$ Hz) H-6'a *gal*, 3,74 (dd, 1 H, $J = 3,1 / 4,3$ Hz) H-2'*gal*, 3,72 (dd, 1 H, $J = 3,8 / 6,1$ Hz) H-6'b *gal*, 3,70 (dd, 1 H, $J = 2,5 / 5,2$ Hz) H-4'*gal*, 3,69 (m, 1 H) H-1a, 3,43 (dt, 1 H, $J = 6,5 / 9,6$ Hz) H-1b, 2,04 (q, 2 H, $J = 7,0$ Hz) H-9 *chaîne*, 1,63 (m, 2 H) H-2 *chaîne* 1,31 (m, 12 H) H-3 *chaîne* à H-8 *chaîne*.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 140,3 (CH=), 114,8 (=CH₂), 100,5 (C-1 *galactose*), 72,5 (C-5 *galactose*), 71,7 (C-3 *galactose*), 71,2 (C-2 *galactose*), 70,4 (C-4 *galactose*), 69,4 (C-1 *chaîne*), 62,9 (C-6 *galactose*) 35,0 (C-9 *chaîne*), 30,8-30,75-30,72-30,4-30,3 (C-3 *chaîne* à C-8 *chaîne*), 27,5 (C-2 *chaîne*).

Undec-10-enyl-β-D-galactopyranoside (7b)



On applique le même protocole de désacétylation que pour la déprotection du composé **7a** à partir de 712 mg (1,4 mmol) du composé **4b** dissous dans 8,6 mL de dichlorométhane/méthanol 1/1 et 11,4 mL (5,7 mmol ; 4 éq) de méthylate de sodium. Après 2h, le composé **7b** est obtenu avec 95% de rendement (442 mg).

composé 7b

mousse blanche ; R_f = 0,46 (CHCl₃/EtOH 1/1).

[α]_D²⁰ = -16,6 (c = 0,7, MeOH).

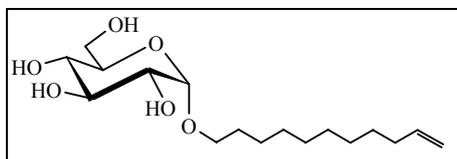
IR (KBr): 3565 cm⁻¹ (ν OH) ; 3062 cm⁻¹ (ν=C-H) ; 2925 cm⁻¹ (ν_{asym} CH₂) ; 2848 cm⁻¹ (ν_{sym} CH₂) ; 1652 cm⁻¹ (ν C=C).

SM (IC): [M+H]⁺ C₁₇H₃₃O₆ M_{calculée}=333,4 M_{trouvée}=333.

RMN ¹H (CD₃OD, δ): 5,80 (ddt, 1 H, J= 6,8 / 10,2 / 17,0 Hz) H-10, 4,97 (dq, 1 H, J= 1,2 / 17,1 Hz) H-11 *trans*, 4,90 (dq, 1 H, J= 0,6 / 10,3 Hz) H-11 *cis*, 4,19 (d, 1 H, J= 7,3 Hz) H-1'β *gal*, 3,88 (dt, 1 H, J= 7,1 / 9,2 Hz) H-1a *chaîne*, 3,82 (dd, 1 H, J= 0,7 / 3,2 Hz) H-4'*gal*, 3,75 (dd, 1 H, J= 6,8 / 11,5 Hz) H-6'a *gal*, 3,71 (dd, 1 H, J= 5,6 / 11,4 Hz) H-6'b *gal*, 3,54 (dt, 1 H, J= 6,9 / 9,3 Hz) H-1b *chaîne*, 3,50 (dd, 1 H, J= 7,3 / 9,4 Hz) H-2' *gal*, 3,45 (dd, 1 H, J= 3,2 / 9,7 Hz) H-3'*gal*, 3,43 (m, 1 H) H-5'*gal*, 2,04 (q, 2 H, J= 6,9 Hz) H-9 *chaîne*, 1,62 (quint, 2 H, J= 6,9 Hz) H-2 *chaîne*, 1,31 (m, 12 H) H-3 *chaîne* à H-8 *chaîne*.

RMN ¹³C (CDCl₃, δ): 140,2 (CH=), 114,7 (=CH₂), 105,0 (C-1 *galactose*), 76,6 (C-5 *galactose*), 75,1 (C-3 *galactose*), 72,6 (C-2 *galactose*), 70,9 (C-4 *galactose*), 70,3 (C-1), 62,5 (C-6 *galactose*), 34,9 (C-9 *chaîne*), 30,9-30,7-30,62-30,59-30,2-30,1 (C-3 *chaîne* à C-8 *chaîne*), 27,1 (C-2 *chaîne*).

Undec-10-enyl- α -D-glucopyranoside (8a)



On applique le même protocole de désacétylation que pour le composé **7a** à partir de 170 mg ($3,4 \cdot 10^{-4}$ mol) du composé **5a** dissous dans 2 mL de méthanol et 5,5 mL (2,75 mmol ; 8 éq) de méthylate de sodium, pendant 3h. Le composé **8a** est isolé avec un rendement quantitatif (113 mg).

composé 8a

mousse blanche ; Rf = 0,68 (CHCl₃/EtOH 7/3)

$[\alpha]_D^{20} = 95,4$ ($c = 1,1$, MeOH).

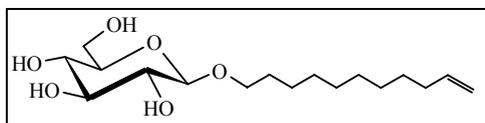
IR (KBr): 3364 cm⁻¹ (ν OH) ; 3075 cm⁻¹ (ν=C-H) ; 2925 cm⁻¹ (ν_{asym} CH₂) ; 2854 cm⁻¹ (ν_{sym} CH₂) ; 1757 (ν C=O) ; 1640 cm⁻¹ (ν C=C).

SM (IC): $[M+H]^+$ C₁₇H₃₃O₆ M_{calculée}=333,4 M_{trouvée}=333.

RMN ¹H (CD₃OD, δ): 5,80 (ddt, 1 H, $J = 6,8 / 10,3 / 17,1$ Hz) H-10, 4,98 (dq, 1 H, $J = 1,7 / 17,1$ Hz) H-11 *trans*, 4,91 (dq, 1 H, $J = 1,0 / 10,2$ Hz) H-11 *cis*, 4,76 (d, 1 H, $J = 3,7$ Hz) H-1'*glc*, 3,79 (dd, 1 H, $J = 2,4 / 11,8$ Hz) H-6'*a glc*, 3,72 (dt, 1 H, $J = 7,0 / 9,6$ Hz) H-1a *chaîne*, 3,67 (dd, 1 H, $J = 5,3 / 12,0$ Hz) H-6'*b glc*, 3,61 (t, 1 H, $J = 7,9$ Hz) H-3'*glc*, 3,56 (ddd, 1 H, $J = 2,4 / 5,4 / 9,9$ Hz) H-5'*glc*, 3,44 (dt, 1 H, $J = 6,4 / 9,6$ Hz) H-1b *chaîne*, 3,37 (dd, 1 H, $J = 3,7 / 9,7$ Hz) H-2'*glc*, 3,28 (dd, 1 H, $J = 9,1 / 9,6$ Hz) H-4'*glc*, 2,04 (m, 2 H) H-9 *chaîne*, 1,61 (m, 2 H) H-2 *chaîne*, 1,31 (m, 12 H) H-3 *chaîne* à H-8 *chaîne*.

RMN ¹³C (CD₃OD, δ): 140,2 (CH=), 114,7 (=CH₂), 100,1 (C-1 *glucose*), 75,2 (C-3 *glucose*), 73,6 (C-5 *glucose*), 71,9 (C-4 *glucose*), 69,2 (C-1 *chaîne*), 68,8 (C-2 *glucose*), 62,7 (C-6 *glucose*), 34,9 (C-9 *chaîne*), 30,7-30,66-30,63-30,3-30,1 (C-3 *chaîne* à C-8 *chaîne*), 27,4 (C-2 *chaîne*).

Undec-10-enyl-β-D-glucoopyranoside (8b)



On applique le même protocole de désacétylation que pour le composé **7a** à partir de 167 mg ($3,3 \cdot 10^{-4}$ mol) du composé **5b** dissous dans 2 mL de méthanol et 2,7 mL (1,3 mmol ; 4 éq) de méthylate de sodium. Le composé **8b** est isolé au bout de 2h d'agitation avec un rendement de 96% (105 mg).

composé 8a

mousse blanche ; R_f = 0,67 (CHCl₃/EtOH 7/3).

$[\alpha]_D^{20} = -18,3$ ($c = 1,1$, MeOH).

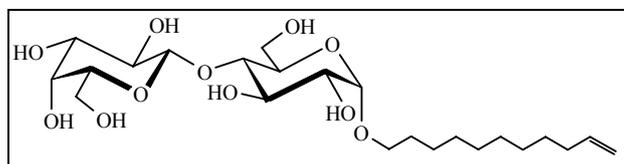
IR (KBr): 3365 cm⁻¹ (ν OH) ; 3076 cm⁻¹ (ν=C-H) ; 2923 cm⁻¹ (ν_{asym} CH₂) ; 2854 cm⁻¹ (ν_{sym} CH₂) ; 1757 (ν C=O) ; 1639 cm⁻¹ (ν C=C).

SM (IC): [M+H]⁺ C₁₇H₃₃O₆ M_{calculée}=333,4 M_{trouvée}=333.

RMN ¹H (CD₃OD, δ): 5,80 (ddt, 1 H, $J = 6,7 / 10,2 / 17,0$ Hz) H-10, 4,97 (dq, 1 H, $J = 1,9 / 17,1$ Hz) H-11 *trans*, 4,90 (dq, 1 H, $J = 1,0 / 10,2$ Hz) H-11 *cis*, 4,24 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz) H-1'*glc*, 3,89 (dt, 1 H, $J = 6,9 / 9,5$ Hz) H-1a *chaîne*, 3,85 (dd, 1 H, $J = 2,0 / 11,7$ Hz) H-6'a *glc*, 3,66 (dd, 1 H, $J = 5,3 / 11,9$ Hz) H-6'b *glc*, 3,53 (dt, 1 H, $J = 6,8 / 9,5$ Hz) H-1b *chaîne*, 3,34 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz) H-3'*glc*, 3,28 (t, 1 H, $J = 7,2$ Hz) H-4'*glc*, 3,25 (m, 1 H) H-5'*glc*, 3,16 (dd, 1 H, $J = 7,8 / 9,1$ Hz) H-2'*glc*, 2,04 (m, 2 H) H-9 *chaîne*, 1,60 (m, 2 H) H-2 *chaîne*, 1,30 (m, 12 H) H-3 *chaîne* à H-8 *chaîne*.

RMN ¹³C (CD₃OD, δ): 140,2 (CH=), 114,7 (=CH₂), 104,4 (C-1 *glucose*), 78,2 (C-3 *glucose*), 77,9 (C-5 *glucose*), 75,2 (C-2 *glucose*), 71,7 (C-4 *glucose*), 70,9 (C-1 *chaîne*), 62,8 (C-6 *glucose*), 34,9 (C-9 *chaîne*), 30,8-30,7-30,63-30,59-30,2-30,1 (C-3 *chaîne* à C-8 *chaîne*). 27,1 (C-2 *chaîne*).

Undec-10-enyl- α -D-lactopyranoside (9a)



On applique le même protocole de désacétylation que pour le composé **7a** à partir de 33 mg ($4 \cdot 10^{-5}$ mol) du composé **6a** dissous dans 1 mL de dichlorométhane/méthanol 1/1 et 1 mL (0,5 mmol ; 11,8 éq) de méthylate de sodium, pendant 16h. Le composé **9a** est isolé quantitativement (26 mg).

composé 9a

mousse blanche ; Rf = 0,47 (CHCl₃/EtOH 1/1).

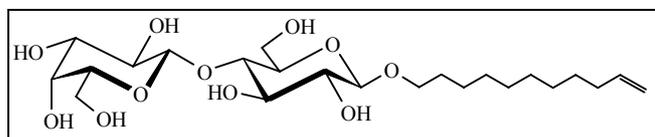
$[\alpha]_D^{20} = 83,4$ ($c = 0,9$, MeOH).

IR (KBr): 3381 cm⁻¹ (ν OH) ; 2917 cm⁻¹ (ν_{asym} CH₂) ; 2849 cm⁻¹ (ν_{sym} CH₂) ; 1644 cm⁻¹ (ν C=C).

SM (IC): $[M+H]^+$ C₂₃H₄₃O₁₁ Mcalculée=495,6 Mtrouvée=495.

RMN ¹H (CD₃OD, δ): 5,80 (ddt, 1 H, $J = 6,7 / 10,2 / 17,0$ Hz) H-10, 4,97 (dq, 1 H, $J = 1,7 / 17,1$ Hz) H-11 *trans*, 4,91 (dq, 1 H, $J = 0,9 / 10,2$ Hz) H-11 *cis*, 4,75 (d, 1 H, $J = 3,7$ Hz) H-1*glc*, 4,35 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz) H-1'*gal*, 3,86 (dd, 1 H, $J = 3,7 / 12,1$ Hz) H-6a *glc*, 3,80 (m, 1 H) H-6b *glc*, 3,79 (m, 1 H) H-4'*gal*, 3,77 (m, 1 H) H-3 *glc*, 3,74 (dd, 1 H, $J = 7,4 / 11,0$ Hz) H-6'a *gal*, 3,72 (m, 1 H) H-6'b *gal*, 3,70 (m, 1 H) H-1a *chaîne*, 3,68 (m, 1 H) H-5 *glc*, 3,58 (dd, 1 H, $J = 4,7 / 7,5$ Hz) H-5'*gal*, 3,54 (dd, 1 H, $J = 7,1 / 10,1$ Hz) H-4*glc*, 3,53 (t, 1 H, $J = 3,6$ Hz) H-3'*gal*, 3,48 (dd, 1 H, $J = 6,6 / 9,8$ Hz) H-2'*gal*, 3,45 (m, 1 H) H-1b *chaîne*, 3,44 (dd, 1 H, $J = 3,6 / 9,7$ Hz) H-2 *glc*, 2,03 (q, 2 H, $J = 7,0$ Hz) H-9 *chaîne*, 1,62 (m, 2 H) H-2 *chaîne*, 1,31 (m, 12 H) H-3 *chaîne* à H-8 *chaîne*.

Undec-10-enyl-β-D-lactopyranoside (9b)



On applique le même protocole de désacétylation que pour le composé **7a** à partir de 98 mg ($1,24 \cdot 10^{-4}$ mol) du composé **6b** dissous dans 1,2 mL de dichlorométhane/méthanol 1/1 et 1 mL (0,5 mmol ; 4 éq) de méthylate de sodium, pendant 4h30. On récupère le composé **9b** avec 91% de rendement (56 mg).

composé 9b

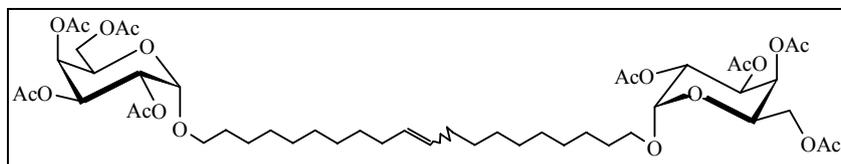
mousse blanche ; $R_f = 0,39$ ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 1/1).

IR (KBr): 3415 cm^{-1} ($\nu \text{ OH}$) ; 2919 cm^{-1} ($\nu_{\text{asym}} \text{ CH}_2$) ; 2847 cm^{-1} ($\nu_{\text{sym}} \text{ CH}_2$) ; 1637 cm^{-1} ($\nu \text{ C=C}$).

SM (IC): $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{ C}_{23}\text{H}_{43}\text{O}_{11}$ $M_{\text{calculée}}=495,6$ $M_{\text{trouvée}}=495$.

RMN ^1H (CD_3OD , δ): 5,80 (ddt, 1 H, $J = 6,7 / 10,2 / 17,0$ Hz) H-10, 4,97 (dq, 1 H, $J = 1,8 / 17,1$ Hz) H-11 *trans*, 4,90 (dq, 1 H, $J = 0,9 / 10,2$ Hz) H-11 *cis*, 4,35 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz) H-1*glc*, 4,27 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz) H-1'*gal*, 3,88 (dd, 1 H, $J = 6,5 / 12,5$ Hz) H-6a *glc*, 3,86 (m, 1 H) H-1a *chaîne*, 3,84 (m, 1 H) H-6b *glc*, 3,81 (m, 1 H) H-4'*gal*, 3,77 (dd, 1 H, $J = 7,6 / 11,5$ Hz) H-6'a *gal*, 3,69 (dd, 1 H, $J = 4,6 / 11,5$ Hz) H-6'b *gal*, 3,59 (m, 1 H) H-5'*gal*, 3,57 (m, 1 H) H-4*glc*, 3,54 (dd, 1 H, $J = 7,4 / 9,8$ Hz) H-2'*gal*, 3,51 (t, 1 H, $J = 8,8$ Hz) H-3*glc*, 3,50 (m, 1 H) H-1b *chaîne*, 3,47 (dd, 1 H, $J = 3,1 / 9,7$ Hz) H-3'*gal*, 3,38 (ddd, 1 H, $J = 2,7 / 3,9 / 9,2$ Hz) H-5*glc*, 3,23 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz) H-2*glc*, 2,03 (q, 2 H, $J = 7,0$ Hz) H-9 *chaîne*, 1,62 (m, 2 H) H-2 *chaîne*, 1,31 (m, 12 H) H-3 *chaîne* à H-8 *chaîne*.

1,20-bis[(2',3',4',6'-tetra-O-acétyl)- α -D-galactopyranosyl]-eicos-10-ène (10a)



Dans un bicol, sous atmosphère d'argon, le composé **4a** (1,14 g ; 2,28 mmol) est dissous dans 10 mL de dichlorométhane dégazé par barbotage d'argon. Le milieu réactionnel est placé à 40°C, à reflux du dichlorométhane, sous courant d'argon et agitation magnétique. 215,5 mg ($2,6 \cdot 10^{-4}$ mol ; 11,5% molaire) de bis-(tricyclohexylphosphine) dichloro-ruthenium (IV) benzylidène sont dissous dans 7 mL du dichlorométhane dégazé et introduit par un goutte à goutte lent au milieu réactionnel. Au bout de 20h30, on ne constate plus d'évolution par CCM (EP/AcOEt 1/1). On évapore le dichlorométhane sous pression réduite.

Le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice avec le gradient d'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 4/1 puis 1/1. On isole le produit **10a** avec 83% de rendement (923 mg).

composé 10a

huile jaune ; Rf = 0,53 (EP/AcOEt 1/1).

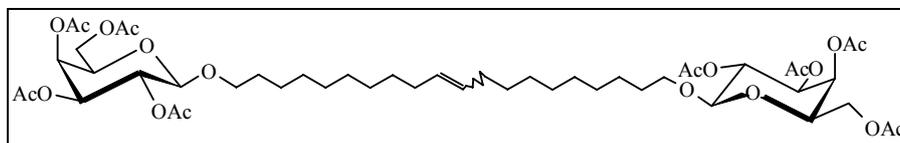
IR (KBr): 3022cm^{-1} (ν C-H) ; 2925cm^{-1} ($\nu_{\text{asym}} \text{CH}_2$) ; 2854cm^{-1} ($\nu_{\text{sym}} \text{CH}_2$) ; 1752cm^{-1} ($\nu \text{C=O}$) ; 1654cm^{-1} ($\nu \text{C=C}$).

SM (IC): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{48}\text{H}_{77}\text{O}_{20}$ $M_{\text{calculée}}=974,1$ $M_{\text{trouvée}}=973$.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ): 5,45 (dd, 2 H, $J = 1,1 / 3,4$ Hz) H-4'*gal*, 5,36 (m, 4 H) H-2'*gal* et H-10, 5,10 (dd, 2 H, $J = 3,7 / 11,9$ Hz) H-3'*gal*, 5,09 (d, 2 H, $J = 3,6$ Hz) H-1'*gal*, 4,22 (te, 2 H, $J = 6,2$ Hz) H-5'*gal*, 4,10 (m, 4 H) H-6'*gal*, 3,68 (dt, 2 H, $J = 6,5 / 9,8$ Hz) H-1a, 3,42 (dt, 2 H, $J = 6,6 / 9,8$ Hz) H-1b, 2,14 (s, 6 H) CH_3 acétyles, 2,07 (s, 6 H) CH_3 acétyles, 2,05 (s, 6 H) CH_3 acétyles, 1,99 (s, 6 H) CH_3 acétyles, 1,58 (m, 8 H) H-2 et H-9, 1,28 (m, 24 H) H-3 à H-8.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ): 170,4-170,3-170,1 (4 x CO acétyles), 130,3 (CH=), 96,1 (C-1 galactose), 68,7 (C-1 chaîne), 68,3 (C-3 galactose), 68,2 (C-4 galactose), 67,7 (C-2 galactose), 66,2 (C-5 galactose), 61,8 (C-6 galactose), 32,6 (C-9 chaîne), 29,7-29,6-29,5-29,3-29,2 (C-3 chaîne à C-8 chaîne), 26,1 (C-2 chaîne), 20,8-20,70-20,67 (4 x (CH₃) acétyles).

1,20-bis[(2',3',4',6'-tetra-O-acétyl)-β-D-galactopyranosyl]-eicos-10-ène (10b)



On applique le même protocole de métathèse que pour le composé **10a** à partir de 1,87 g (3,73 mmol) du composé **4b** dissous dans 12 mL de dichlorométhane dégazé et 387,4 mg de catalyseur de Grubbs I ($4,7 \cdot 10^{-4}$ mol ; 12,6% molaire) dissous dans 8 mL du même solvant, pendant 18h, à 40°C, sous courant d'argon. Après purification, on isole le produit **10b** avec 62% de rendement (1,12 g).

composé 10b

huile jaune ; R_f = 0,45 (EP/AcOEt 1/1).

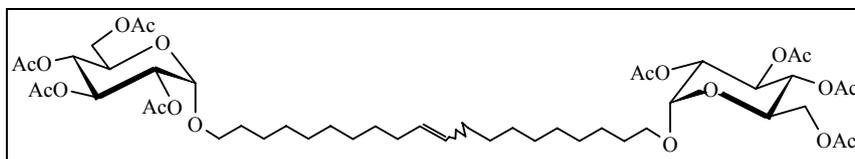
IR (KBr): 3018 cm⁻¹ (ν=C-H) ; 2920 cm⁻¹ (ν_{asym} CH₂) ; 2849 cm⁻¹ (ν_{sym} CH₂) ; 1748 cm⁻¹ (ν C=O) ; 1647cm⁻¹ (ν C=C).

SM (IC): [M+H]⁺ C₄₈H₇₇O₂₀ M_{calculée}=974,1 M_{trouvée}=973.

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 5,39 (m, 2 H) H-10, 5,34 (t, 2 H, J = 4,7 Hz) H-4'gal, 5,20 (dd, 2 H, J = 8,0 / 10,4 Hz) H-2'gal, 5,01 (dd, 2 H, J = 3,4 / 10,5 Hz) H-3'gal, 4,45 (d, 2 H, J = 8,0 Hz) H-1'gal, 4,19 (dd, 2 H, J = 6,4 / 11,2 Hz) H-6'a gal, 4,13 (dd, 2 H, J = 7,0 / 11,2 Hz) H-6'b gal, 3,89 (m, 2 H) H-5'gal, 3,88 (dt, 2 H, J = 6,4 / 9,8 Hz) H-1a chaîne, 3,47 (dt, 2 H, J = 6,9 / 9,5 Hz) H-1b chaîne, 2,15 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,05 (s, 12 H) CH₃ acétyles, 1,99 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 1,57 (m, 8 H) H-2 chaîne et H-9 chaîne, 1,29 (m, 24 H) H-3 chaîne à H-8 chaîne.

RMN ¹³C (CDCl₃, δ): 170,4-170,3-170,2-169,4 (4 x CO acétyles), 130,3 (CH=), 101,4 (C-1 galactose), 71,0 (C-3 galactose), 70,6 (C-5 galactose), 70,3 (C-1 chaîne), 69,0 (C-2 galactose), 67,1 (C-4 galactose), 61,3 (C-6 galactose), 32,6 (C-9 chaîne), 29,7-29,6-29,5-29,4-29,3-29,2 (C-3 chaîne à C-8 chaîne), 25,8 (C-2 chaîne), 20,8-20,7-20,6 (4 x (CH₃) acétyles).

1,20-bis[(2',3',4',6'-tetra-O-acétyl)- α -D-glucopyranosyl]-eicos-10-ène (11a)



Méthode A (atmosphère d'argon – enceinte fermée)

Dans un bicol, sous atmosphère d'argon, le composé **5a** (267 mg ; $5,3 \cdot 10^{-4}$ mol) est dissous dans 13 mL de dichlorométhane dégazé par barbotage d'argon. Le milieu réactionnel est placé à 40°C à reflux du dichlorométhane, sous argon (enceinte fermée) et agitation magnétique. 35,3 mg ($4,3 \cdot 10^{-5}$ mol ; 8,1% molaire) de bis- (tricyclohexylphosphine) dichlororuthenium (IV) benzyldène sont dissous dans 5 mL du dichlorométhane dégazé et introduit par un goutte à goutte lent au milieu réactionnel. Au bout de 15h, on ne constate plus d'évolution par CCM (EP/AcOEt 1/1). On évapore le dichlorométhane sous pression réduite.

Le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice avec le gradient d'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 7/3, 3/2 puis 1/1. On isole le produit **11a** avec 54% de rendement (139 mg).

Méthode B (sous courant d'argon)

On applique le même protocole de métathèse que pour le composé **10a** à partir de 307 mg ($6,1 \cdot 10^{-4}$ mol) du composé **5a** dissous dans 12 mL de dichlorométhane dégazé et 39,7 mg de catalyseur de Grubbs I ($4,8 \cdot 10^{-5}$ mol ; 7,8% molaire) dissous dans 5 mL du même solvant, à 40°C, sous courant d'argon. Après 15h de réaction et une purification avec le gradient d'éluant éther de pétrole/acétate d'éthyle 7/3, 3/2 puis 1/1, on isole le produit **11a** avec 85% de rendement (253 mg).

composé 11a

huile jaune ; (*E/Z*=3,39) ; $R_f = 0,55$ (EP/AcOEt 2/3).

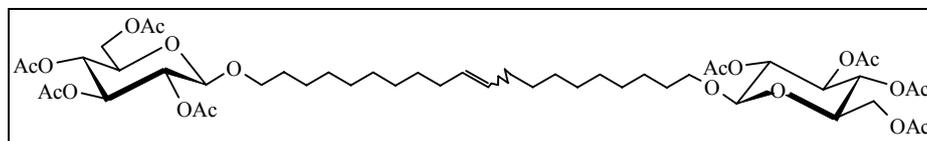
IR (KBr): 3067 cm^{-1} (ν C-H) ; 2927 cm^{-1} ($\nu_{\text{asym}} \text{CH}_2$) ; 2855 cm^{-1} ($\nu_{\text{sym}} \text{CH}_2$) ; 1751 cm^{-1} (ν C=O) ; 1650 cm^{-1} (ν C=C).

SM (IC): $[M+Na]^+$ $C_{48}H_{76}O_{20}Na$ $M_{calculée}=996,1$ $M_{trouvée}=995,6$.

RMN 1H ($CDCl_3$, δ): voir Tableau 13 (Chapitre I, § II.2.1.3.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 170,7-170,2-170,1-169,6 (4 x CO acétyles), 137,7 (CH=), 115,1 (=CH₂), 95,6 (C-1 glucose), 71,0 (C-2 glucose), 70,3 (C-3 glucose), 68,7 (C-4 glucose), 67,8 (C-1 chaîne), 67,1 (C-5 glucose), 62,0 (C-6 glucose), 33,8 (C-9 chaîne), 29,5-29,4-29,32-29,26-29,1-28,9 (C-3 chaîne à C-8 chaîne), 26,0 (C-2 chaîne), 20,73-20,69-20,65 (4 x (CH₃) acétyles).

1,20-bis[(2',3',4',6'-tetra-O-acétyl)-β-D-glucopyranosyl]-eicos-10-ène (11b)



Méthode A (atmosphère d'argon – enceinte fermée)

De la même manière que pour la synthèse du composé **11a**, on applique la méthode B pour le composé **5b** (264 mg ; $5,3 \cdot 10^{-4}$ mol), sous atmosphère d'argon (enceinte fermée), dissous dans 12 mL de dichlorométhane dégazé par barbotage d'argon. On rajoute 34,3 mg ($4,2 \cdot 10^{-5}$ mol ; 7,9% molaire) de catalyseur de Grubbs I dissous dans 5 mL de solvant dégazé. Au bout de 15h à 40°C à reflux, le dichlorométhane est évaporé et on purifie le brut réactionnel sur colonne de gel de silice avec le gradient d'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 7/3, 3/2 puis 1/1. Le composé **11b** est obtenu avec 58% de rendement (149 mg).

Méthode B (sous courant d'argon)

On applique le même protocole de métathèse que pour le composé **10a** à partir de 1,57 g ($3,1 \cdot 10^{-3}$ mol) du composé **5b** dissous dans 12 mL de dichlorométhane dégazé et 211 mg de catalyseur de Grubbs I ($2,6 \cdot 10^{-4}$ mol ; 8,2% molaire) dissous dans 5 mL du même solvant, à 40°C, sous courant d'argon. Après 15h de réaction et une purification avec le gradient d'éluant éther de pétrole/acétate d'éthyle 7/3, 3/2 puis 1/1, on isole le produit **11b** avec 95% de rendement (1,45 g).

composé 11b

huile jaune ; (*E/Z*=3, 58) ; $R_f = 0,51$ (EP/AcOEt 2/3).

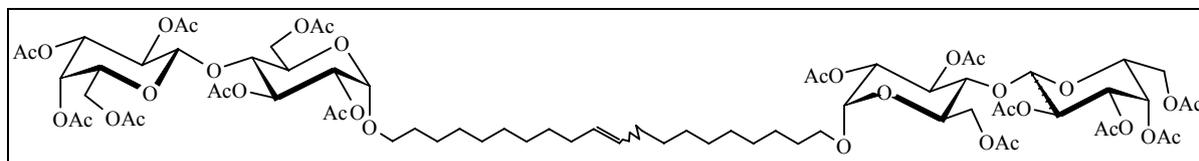
IR (KBr): 3062 cm^{-1} (ν =C-H) ; 2926 cm^{-1} ($\nu_{\text{asym}} \text{CH}_2$) ; 2854 cm^{-1} ($\nu_{\text{sym}} \text{CH}_2$) ; 1756 cm^{-1} (ν C=O) ; 1643 cm^{-1} (ν C=C).

SM (IC): $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{48}\text{H}_{76}\text{O}_{20}\text{Na}$ $M_{\text{calculée}}=996,1$ $M_{\text{trouvée}}=995,6$.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ): voir Tableau 13 (Chapitre I, § II.2.1.3.).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ): 170,7-170,3-169,4-169,3 (4 x **CO acétyles**), 130,3 (**CH=**), 100,8 (C-1 *glucose*), 72,9 (C-3 *glucose*), 71,8 (C-5 *glucose*), 71,4 (C-2 *glucose*), 70,2 (C-1 *chaîne*), 68,5 (C-4 *glucose*), 62,0 (C-6 *glucose*), 32,6 (C-9 *chaîne*), 29,7-29,6-29,5-29,4-29,3-29,2 (C-3 *chaîne* à C-8 *chaîne*), 25,8 (C-2 *chaîne*), 20,75-20,64 (4 x (**CH₃**) *acétyles*).

1,20-bis[(2, 3, 6, 2',3',4',6'-hepta-O-acétyl)- α -D-lactopyranosyl]-eicos-10-ène (12a)



On applique le même protocole de métathèse que pour le composé **10a** à partir de 164 mg ($2,1 \cdot 10^{-4}$ mol) du composé **6a** dissous dans 5 mL de dichlorométhane dégazé et 30 mg de catalyseur de Grubbs I ($3,6 \cdot 10^{-5}$ mol ; 17,6% molaire) dissous dans 5 mL du même solvant, à 40°C, sous courant d'argon. Après 27h de réaction et une purification avec le gradient d'éluant éther de pétrole/acétate d'éthyle 3/2, 1/1 puis 0/1, on isole le produit **12a** avec 61% de rendement (98 mg).

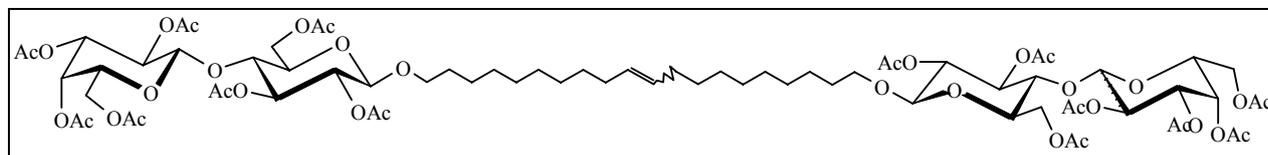
composé 12a

huile jaune ; $R_f = 0,14$ (EP/AcOEt 1/1).

IR (KBr): 3019 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 2927 cm^{-1} ($\nu_{\text{asym CH}_2}$) ; 2855 cm^{-1} ($\nu_{\text{sym CH}_2}$) ; 1752 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1650 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ): 5,47 (t, 2 H, $J = 9,6$ Hz) H-3 $_{\text{glc}}$, 5,38 (m, 2 H) H-10, 5,34 (de, 2 H, $J = 3,0$ Hz) H-4' $_{\text{gal}}$, 5,11 (dd, 2 H, $J = 7,9 / 10,3$ Hz) H-2' $_{\text{gal}}$, 4,96 (d, 2 H, $J = 3,6$ Hz) H-1 $_{\text{glc}}$, 4,95 (dd, 2 H, $J = 3,5 / 10,4$ Hz) H-3' $_{\text{gal}}$, 4,77 (dd, 2 H, $J = 3,8 / 10,2$ Hz) H-2 $_{\text{glc}}$, 4,48 (d, 2 H, $J = 7,9$ Hz) H-1' $_{\text{gal}}$, 4,44 (dd, 2 H, $J = 1,6 / 11,9$ Hz) H-6a $_{\text{glc}}$, 4,14 (dd, 2 H, $J = 6,4 / 11,1$ Hz) H-6'a $_{\text{gal}}$, 4,11 (m, 2 H) H-6b $_{\text{glc}}$, 4,08 (dd, 2 H, $J = 7,6 / 11,1$ Hz) H-6'b $_{\text{gal}}$, 3,92 (ddd, 2 H, $J = 2,2 / 5,0 / 10,5$ Hz) H-5 $_{\text{glc}}$, 3,87 (te, 2 H, $J = 6,9$ Hz) H-5' $_{\text{gal}}$, 3,73 (t, 2 H, $J = 9,6$ Hz) H-4 $_{\text{glc}}$, 3,64 (dt, 2 H, $J = 6,7 / 9,8$ Hz) H-1a $_{\text{chaîne}}$, 3,38 (dt, 2 H, $J = 6,8 / 9,7$ Hz) H-1b $_{\text{chaîne}}$, 2,15 (s, 6 H) CH_3 acétyles, 2,12 (s, 6 H) CH_3 acétyles, 2,06 (s, 6 H) CH_3 acétyles, 2,05 (s, 18 H) CH_3 acétyles, 1,96 (s, 6 H) CH_3 acétyles, 1,59 (s, 8 H) H-2 $_{\text{chaîne}}$ et H-9 $_{\text{chaîne}}$, 1,27 (m, 24 H) H-3 $_{\text{chaîne}}$ à H-8 $_{\text{chaîne}}$.

1,20-bis[(2, 3, 6, 2',3',4',6'-hepta-O-acétyl)-β-D-lactopyranosyl]-eicos-10-ène (12b)



On applique le même protocole de métathèse que pour le composé **10a** à partir de 316 mg (4.10^{-4} mol) du composé **6b** dissous dans 10 mL de dichlorométhane dégazé et 5 mg de catalyseur de Grubbs I ($6.1.10^{-5}$ mol ; 15,2% molaire) dissous dans 5 mL du même solvant, à 40°C, sous courant d'argon. Après 21h de réaction et une purification avec le gradient d'éluant éther de pétrole/acétate d'éthyle 3/2, 1/1, le produit **12b** est obtenu avec 50% de rendement (156 mg).

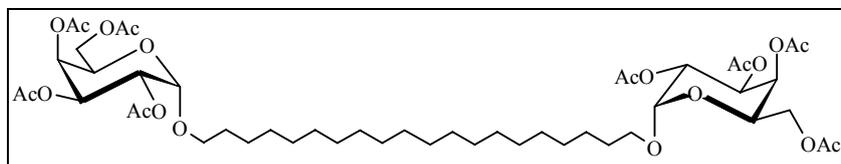
composé 12b

huile jaune ; Rf = 0,16 (EP/AcOEt 1/1).

IR : 3023 cm^{-1} (ν =C-H) ; 2926 cm^{-1} (ν_{asym} CH₂) ; 2854 cm^{-1} (ν_{sym} CH₂) ; 1754 cm^{-1} (ν C=O) ; 1652 cm^{-1} (ν C=C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 5,37 (t, 2 H, $J = 3,5$ Hz) H-10, 5,35 (de, 2 H, $J = 3,2$ Hz) H-4'gal, 5,19 (t, 2 H, $J = 9,3$ Hz) H-3glc, 5,11 (dd, 2 H, $J = 8,0 / 10,4$ Hz) H-2'gal, 4,95 (dd, 2 H, $J = 3,4 / 10,4$ Hz) H-3'gal, 4,88 (dd, 2 H, $J = 8,0 / 9,4$ Hz) H-2glc, 4,46 (m, 6 H) H-1glc, H-6a glc et H-1'gal, 4,11 (m, 6 H) H-6b glc et H-6'gal, 3,87 (m, 2 H) H-1a chaîne, 3,80 (m, 4 H) H-5'gal et H-4glc, 3,59 (ddd, 2 H, $J = 1,7 / 4,8 / 9,7$ Hz) H-5glc, 3,44 (dt, 2 H, $J = 6,8 / 9,5$ Hz) H-1b chaîne, 2,15 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,12 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,06 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,04 (s, 12 H) CH₃ acétyles, 2,03 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 1,96 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 1,61 (m, 8 H) H-2 chaîne et H-9 chaîne, 1,29 (m, 24 H) H-3 chaîne à H-8 chaîne.

1,20-bis[(2',3',4',6'-tetra-O-acétyl)- α -D-galactopyranosyl]-eicosane (13a)



Dans un bicol, le produit **10a** est dissous dans 20 mL d'éthanol absolu. On ajoute une pointe de spatule de rhodium sur alumine et on place le milieu réactionnel sous atmosphère d'hydrogène. Après 5h15, on filtre le brut réactionnel sous vide et on évapore. Le composé **13a** est récupéré avec 80% de rendement (88 mg).

composé 13a

huile jaune ; Rf = 0,44 (EP/AcOEt 1/1).

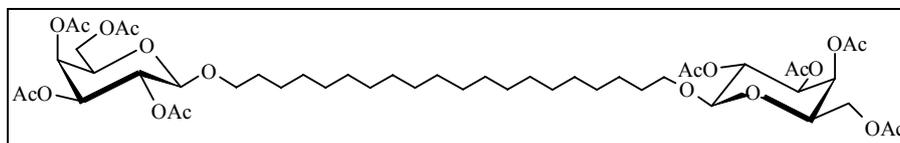
$[\alpha]_D^{20} = 69,1$ ($c = 0,3$, CHCl₃).

IR (KBr): 2920 cm⁻¹ (v_{asym} CH₂) ; 2849 cm⁻¹ (v_{sym} CH₂) ; 1748 cm⁻¹ (v C=O).

SM (IC): [M+H]⁺ C₄₈H₇₉O₂₀ M_{calculée}=976,1 M_{trouvée}=975.

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 5,45 (de, 2 H, $J = 2,4$ Hz) H-4'gal, 5,36 (m, 2 H) H-2'gal, 5,12 (m, 2 H) H-1'gal, 5,10 (m, 2 H) H-3'gal, 4,22 (t, 2 H, $J = 6,4$ Hz) H-5'gal, 4,10 (m, 4 H) H-6'gal, 3,67 (dt, 2 H, $J = 6,6 / 9,6$ Hz), H-1a, 3,42 (dt, 2 H, $J = 6,6 / 9,6$ Hz) H-1b, 2,14 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,07 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,05 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 1,99 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 1,55 (m, 4 H) H-2, 1,26 (m, 32 H) H-3 à H-10.

1,20-bis[(2',3',4',6'-tetra-O-acétyl)-β-D-galactopyranosyl]-eicosane (13b)



On applique le protocole d'hydrogénation décrit pour le composé **13a** pour 183 mg ($1,9 \cdot 10^{-4}$ mol) du composé **10b** dissous dans 30 mL d'éthanol absolu. Après 5h de réaction, le produit **13b** est isolé avec 82% de rendement (150 mg).

composé 13b

huile jaune ; R_f = 0,38 (EP/AcOEt 1/1).

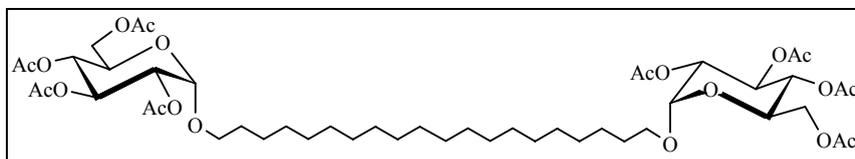
$[\alpha]_D^{20} = -10,6$ ($c = 0,7$, CHCl₃).

IR (KBr): 2923 cm⁻¹ (*ν*_{asym} CH₂) ; 2846 cm⁻¹ (*ν*_{sym} CH₂) ; 1752 cm⁻¹ (*ν* C=O).

SM (IC): [M+H]⁺ C₄₈H₇₉O₂₀ M_{calculée}=976,1 M_{trouvée}=975.

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 5,38 (d, 2 H, *J* = 3,0 Hz) H-4'*gal*, 5,20 (dd, 2 H, *J* = 8,0 / 10,3 Hz) H-2'*gal*, 5,01 (dd, 2 H, *J* = 3,3 / 10,4 Hz) H-3'*gal*, 4,45 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz) H-1'*gal*, 4,15 (m, 4 H) H-6'*gal*, 3,89 (m, 4 H) H-5'*gal* et H-1a, 3,47 (dt, 2 H, *J* = 6,8 / 9,4 Hz) H-1b, 2,15 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,05 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,04 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 1,99 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 1,56 (m, 4 H) H-2, 1,25 (m, 32 H) H-3 et H-10.

1,20-bis[(2',3',4',6'-tetra-O-acétyl)- α -D-glucopyranosyl]-eicosane (14a)



On applique le protocole d'hydrogénation décrit pour le composé **13a** pour 139 mg ($1,4 \cdot 10^{-4}$ mol) du composé **11a** dissous dans 30 mL d'éthanol absolu. Après 5h30 de réaction, le produit **14a** est isolé avec 91% de rendement (127 mg).

composé 14a

huile jaune ; Rf = 0,61 (EP/AcOEt 1/1).

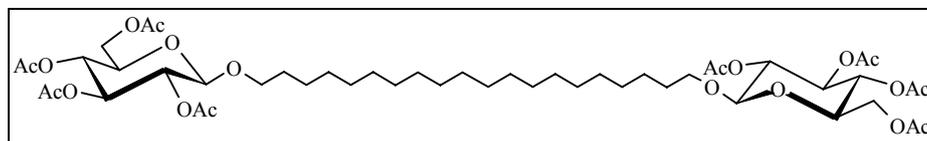
$[\alpha]_D^{20} = -34,8$ ($c = 1,7$, CHCl_3).

IR (KBr): 2926 cm^{-1} ($\nu_{\text{asym}} \text{CH}_2$) ; 2854 cm^{-1} ($\nu_{\text{sym}} \text{CH}_2$); 1751 cm^{-1} ($\nu \text{C=O}$).

SM (IC): $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{48}\text{H}_{78}\text{O}_{20}\text{Na}$ $M_{\text{calculée}}=998,1$ $M_{\text{trouvée}}=997,6$.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ): 5,48 (t, 2 H, $J = 9,8$ Hz) H-3'glc, 5,06 (d, 2 H, $J = 3,8$ Hz) H-1' α glc, 5,05 (t, 2 H, $J = 9,7$ Hz) H-4'glc, 4,85 (dd, 2 H, $J = 3,7 / 10,2$ Hz) H-2'glc, 4,26 (dd, 2 H, $J = 4,5 / 12,3$ Hz) H-6'a glc, 4,09 (dd, 2 H, $J = 2,1 / 12,3$ Hz) H-6'b glc, 4,01 (ddd, 2 H, $J = 2,2 / 4,2 / 10,2$ Hz) H-5'glc, 3,67 (dt, 2 H, $J = 6,6 / 9,8$ Hz) H-1a chaîne, 3,42 (dt, 2 H, $J = 6,7 / 9,7$ Hz) H-1b chaîne, 2,09 (s, 6 H) CH_3 acétyles, 2,06 (s, 6 H) CH_3 acétyles, 2,03 (s, 6 H) CH_3 acétyles, 2,01 (s, 6 H) CH_3 acétyles, 1,59 (m, 4 H) H-2 chaîne, 1,28 (m, 32 H) H-3 chaîne à H-10 chaîne.

1,20-bis[(2',3',4',6'-tetra-O-acétyl)-β-D-glucopyranosyl]-eicosane (14b)



On applique le protocole d'hydrogénation décrit pour le composé **13a** pour 149 mg ($1,5 \cdot 10^{-4}$ mol) du composé **11b** dissous dans 25 mL d'éthanol absolu. Après 5h de réaction, le produit **14b** est isolé avec 91% de rendement (136 mg).

composé 14b

huile jaune ; R_f = 0,41 (EP/AcOEt 1/1).

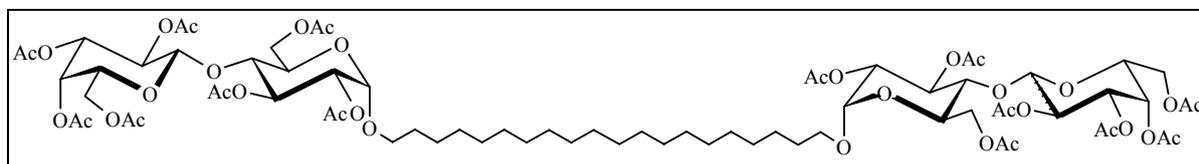
$[\alpha]_D^{20} = -44,9$ ($c = 1,4$, CHCl₃).

IR (KBr): 2925 cm⁻¹ (v_{asym} CH₂) ; 2854 cm⁻¹ (v_{sym} CH₂); 1756 cm⁻¹ (v C=O).

SM (IC): [M+Na]⁺ C₄₈H₇₈O₂₀Na M_{calculée}=998,1 M_{trouvée}=997,6.

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 5,20 (t, 2 H, J = 9,5 Hz) H-3'*glc*, 5,08 (t, 2 H, J = 9,7 Hz) H-4'*glc*, 4,98 (dd, 2 H, J = 8,2 / 9,3 Hz) H-2'*glc*, 4,48 (d, 2 H, J = 8,0 Hz) H-1'β *glc*, 4,26 (dd, 2 H, J = 4,7 / 12,2 Hz) H-6'a *glc*, 4,13 (dd, 2 H, J = 2,2 / 12,2 Hz) H-6'b *glc*, 3,86 (dt, 2 H, J = 6,3 / 9,5 Hz) H-1a chaîne, 3,68 (ddd, 2 H, J = 2,4 / 4,5 / 9,9 Hz) H-5'*glc*, 3,47 (dt, 2 H, J = 6,9 / 9,4 Hz) H-1b chaîne, 2,08 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,04 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,02 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,00 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 1,55 (quintuplet, 4 H, J = 5,9 Hz) H-2 chaîne, 1,25 (m, 32 H) H-3 chaîne à H-10 chaîne.

1,20-bis[(2, 3, 6, 2',3',4',6'-hepta-O-acétyl)- α -D-lactopyranosyl]-eicosane (15a)



On applique le protocole d'hydrogénation décrit pour le composé **13a** pour 28 mg ($2 \cdot 10^{-5}$ mol) du composé **12a** dissous dans 20 mL d'éthanol absolu. Après 15h de réaction, le produit **15a** est isolé avec 97% de rendement (29 mg).

composé 15a

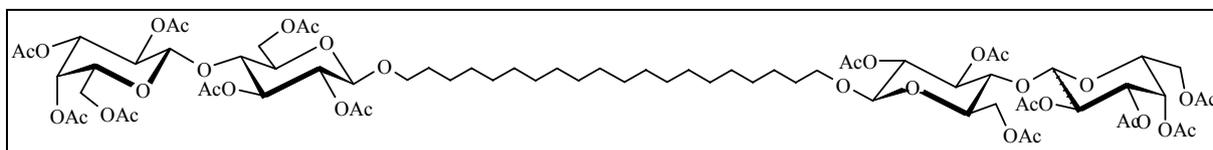
huile jaune ; $R_f = 0,37$ (EP/AcOEt 1/1).

$[\alpha]_D^{20} = -16,0$ ($c = 0,3$, CHCl_3).

IR (KBr): 2927 cm^{-1} ($\nu_{\text{asym}} \text{CH}_2$) ; 2855 cm^{-1} ($\nu_{\text{sym}} \text{CH}_2$) ; 1753 cm^{-1} ($\nu \text{C=O}$).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ): 5,47 (t, 2 H, $J = 9,7$ Hz) H-3 $_{\text{glc}}$, 5,35 (de, 2 H, $J = 3,0$ Hz) H-4' $_{\text{gal}}$, 5,12 (dd, 2 H, $J = 7,9 / 10,4$ Hz) H-2' $_{\text{gal}}$, 4,95 (m, 4 H) H-3' $_{\text{gal}}$ et H-1 $_{\text{glc}}$, 4,77 (dd, 2 H, $J = 3,8 / 10,2$ Hz) H-2 $_{\text{glc}}$, 4,48 (d, 2 H, $J = 7,9$ Hz) H-1' $_{\text{gal}}$, 4,44 (dd, 2 H, $J = 2,1 / 12,5$ Hz) H-6a $_{\text{glc}}$, 4,12 (m, 6H) H-6' $_{\text{gal}}$ et H-6 $_{\text{glc}}$, 3,92 (ddd, 2 H, $J = 2,7 / 4,5 / 10,0$ Hz) H-5' $_{\text{gal}}$, 3,87 (t, 2 H, $J = 6,6$ Hz) H-5 $_{\text{glc}}$, 3,73 (t, 2 H, $J = 9,6$ Hz) H-4 $_{\text{glc}}$, 3,65 (dt, 2 H, $J = 6,6 / 9,8$ Hz) H-1a, 3,39 (dt, 2 H, $J = 6,8 / 9,8$ Hz) H-1b, 2,17 (s, 6 H) CH_3 acétyles, 2,12 (s, 6 H) CH_3 acétyles, 2,06 (s, 6 H) CH_3 acétyles, 2,05 (s, 18 H) CH_3 acétyles, 1,97 (s, 6 H) CH_3 acétyles, 1,57 (m, 8 H) H-2 et H-9, 1,25 (m, 32 H) H-3 à H-10.

1,20-bis[(2, 3, 6, 2',3',4',6'-hepta-O-acétyl)-β-D-lactopyranosyl]-eicosane (15b)



On applique le protocole d'hydrogénation décrit pour le composé **13a** pour 58 mg ($4 \cdot 10^{-5}$ mol) du composé **12b** dissous dans 20 mL d'éthanol absolu. Après 19h de réaction, le produit **15b** est obtenu avec 89% de rendement (52 mg).

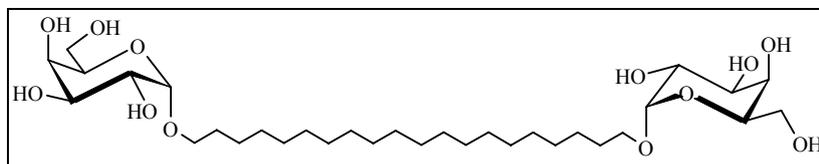
composé 15b

huile jaune ; $R_f = 0,47$ (EP/AcOEt 1/1).

IR (KBr): 2925 cm^{-1} ($\nu_{\text{sym}} \text{CH}_2$) ; 2854 cm^{-1} ($\nu_{\text{sym}} \text{CH}_2$) ; 1752 cm^{-1} ($\nu \text{C=O}$).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ): 5,34 (de, 2 H, $J = 2,9$ Hz) H-4'*gal*, 5,19 (t, 2 H, $J = 9,2$ Hz) H-3*glc*, 5,10 (dd, 2 H, $J = 7,9 / 10,3$ Hz) H-2'*gal*, 4,96 (dd, 2 H, $J = 3,4 / 10,4$ Hz) H-3'*gal*, 4,87 (dd, 2 H, $J = 8,0 / 9,2$ Hz) H-2*glc*, 4,47 (m, 6 H) H-1'*gal*, H-6a *glc* et H-1*glc*, 4,11 (m, 6 H) H-6b *glc* et H-6'*gal*, 3,86 (m, 2 H) H-1a, 3,80 (m, 4 H) H-4*glc* et H-5'*gal*, 3,59 (ddd, 2 H, $J = 1,7 / 4,8 / 9,5$ Hz) H-5*glc*, 3,44 (dt, 2 H, $J = 6,8 / 9,5$ Hz) H-1b, 2,15 (s, 6 H) CH_3 acétyles, 2,12 (s, 6 H) CH_3 acétyles, 2,06 (s, 6 H) CH_3 acétyles, 2,04 (s, 12 H) CH_3 acétyles, 2,03 (s, 6 H) CH_3 acétyles, 1,96 (s, 6 H) CH_3 acétyles, 1,54 (m, 8 H) H-2 et H-9, 1,25 (m, 32 H) H-3 à H-10.

1,20-bis-(α -D-galactopyranosyl)-eicosane (16a)



On applique le même protocole de désacétylation que celui utilisé pour la formation du composé **7a** à partir de 88 mg ($9 \cdot 10^{-5}$ mol) du composé **13a** dissous dans 2 mL de dichlorométhane/méthanol 1/1 et 0,8 mL ($4 \cdot 10^{-4}$ mol ; 4,4 éq) d'une solution de méthylate de sodium à 0,5M, pendant 16h30. On récupère le composé déprotégé **16a** avec un rendement quantitatif (58 mg).

composé 16a

mousse blanche ; Rf = 0,54 (CHCl₃/EtOH 1/1).

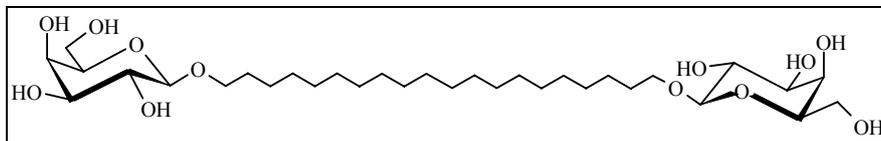
$[\alpha]_D^{20} = 111,6$ ($c = 0,3$, MeOH).

IR (KBr): 3376 cm⁻¹ (v OH) ; 2920 cm⁻¹ (v_{asym} CH₂) ; 2849 cm⁻¹ (v_{sym} CH₂).

SM (IC): [M+H]⁺ C₃₂H₆₂O₁₂ M_{calculée}=638,8 M_{trouvée}=639.

RMN ¹H (CD₃OD, δ): 4,80 (d, 2 H, $J = 3,2$ Hz) H-1'*gal*, 3,88 (m, 2 H) H-3'*gal*, 3,80 (m, 2 H) H-5'*gal*, 3,72 (m, 10 H) H-2'*gal*, H-4'*gal*, H-6'*gal* et H-1a, 3,43 (dt, 2 H, $J = 6,5 ; 9,6$ Hz) H-1b, 1,63 (m, 4 H) H-2, 1,29 (m, 32 H) H-3 à H-10.

1,20-bis-(β-D-galactopyranosyl)-eicosane (16b)



On applique le protocole de désacétylation précédemment décrit pour la formation du composé **7a** en partant de 150 mg ($1,5 \cdot 10^{-4}$ mol) du composé **13b** dissous dans 1,8 mL de dichlorométhane/méthanol 1/1 et 1,3 mL ($6,5 \cdot 10^{-4}$ mol ; 4,2 éq) d'une solution de méthylate de sodium à 0,5M. On récupère le composé déprotégé **16b** avec un rendement de 98% (96 mg).

composé 16b

mousse blanche ; $R_f = 0,45$ ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 1/1).

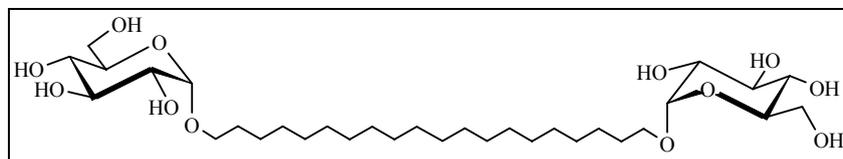
$[\alpha]_D^{20} = -10,4$ ($c = 0,8$, pyridine).

IR (KBr): 3336 cm^{-1} (v OH) ; 2911 cm^{-1} ($\nu_{\text{asym}} \text{CH}_2$) ; 2841 cm^{-1} ($\nu_{\text{sym}} \text{CH}_2$).

SM (IC): $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{32}\text{H}_{62}\text{O}_{12}$ $M_{\text{calculée}}=638,8$ $M_{\text{trouvée}}=639$.

RMN ^1H (CD_3OD , δ): 4,18 (d, 2 H, $J = 7,3$ Hz) H-1'*gal*, 3,87 (dt, 2 H, $J = 7,0 / 9,6$ Hz) H-1a, 3,81 (de, 2 H, $J = 2,6$ Hz) H-5'*gal*, 3,70 (m, 4 H) H-6'*gal*, 3,55 (m, 2 H) H-1b, 3,48 (m, 6 H) H-2'*gal*, H-3'*gal* et H-4'*gal*, 1,60 (quint, 4 H, $J = 7,0$ Hz) H-2, 1,26 (m, 32 H) H-3 à H-10.

1,20-bis-(α -D-glucopyranosyl)-eicosane (17a)



On applique le protocole de désacétylation précédemment décrit pour la formation du composé **7a** en partant de 163 mg ($2,0 \cdot 10^{-4}$ mol) du composé **14a** dissous dans 2 mL de toluène/méthanol 1/1 et 13 mL (6,5 mmol ; 32 éq) d'une solution de méthylate de sodium à 0,5M, pendant 4h30. On isole le composé déprotégé **17a** avec un rendement de 92% (87 mg).

composé 17a

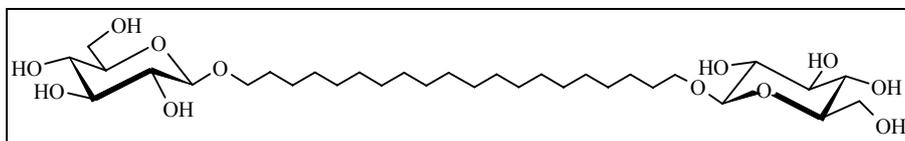
mousse blanche ; Rf = 0,86 (MeOH/eau 9/1).

IR (KBr): 3370 cm^{-1} (v OH) ; 2939 cm^{-1} (v_{asym} CH₂) ; 2858 cm^{-1} (v_{sym} CH₂).

SM (IC): [M+H]⁺ C₃₂H₆₂O₁₂ M_{calculée}=638,8 M_{trouvée}=639.

RMN ¹H (CD₃OD, δ): 4,77 (d, 2 H, $J = 3,7$ Hz) H-1'*glc*, 3,79 (dd, 2 H, $J = 2,4 / 11,8$ Hz) H-6'a *glc*, 3,72 (m, 4 H) H-1a *chaîne* et H-6'b *glc*, 3,61 (t, 2 H, $J = 7,9$ Hz) H-3'*glc*, 3,56 (m, 2 H) H-5'*glc*, 3,44 (dt, 2 H, $J = 6,4 / 9,6$ Hz) H-1b *chaîne*, 3,37 (dd, 2 H, $J = 3,7 / 9,7$ Hz) H-2'*glc*, 3,28 (dd, 2 H, $J = 9,1 / 9,6$ Hz) H-4'*glc*, 1,54 (m, 4 H) H-2 *chaîne*, 1,29 (m, 32 H) H-3 *chaîne* à H-10 *chaîne*.

1,20-bis-(β-D-glucopyranosyl)-eicosane (17b)



On applique le protocole de désacétylation précédemment décrit pour la formation du composé **7a** en partant de 43 mg ($4,4 \cdot 10^{-5}$ mol) du composé **14b** dissous dans 1 mL de méthanol et 2 mL (1 mmol ; 23 éq) d'une solution de méthylate de sodium à 0,5M, pendant 24h. On isole le composé déprotégé **17b** avec un rendement quantitatif (34 mg).

composé 17b

mousse blanche ; R_f = 0,78 (MeOH/eau 9/1).

$[\alpha]_D^{20} = -24,7$ ($c = 0,3$, MeOH).

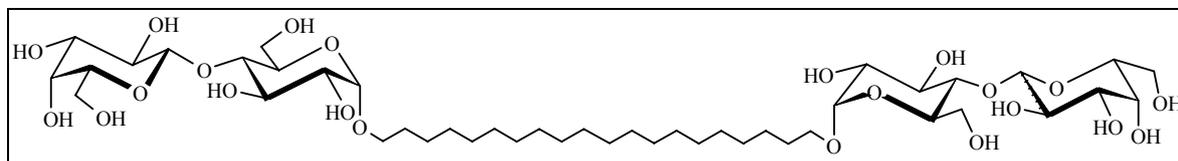
IR (KBr): 3339 cm^{-1} (ν OH) ; 2923 cm^{-1} (ν_{asym} CH₂) ; 2853 cm^{-1} (ν_{sym} CH₂).

SM (IC): $[M+H]^+$ C₃₂H₆₂O₁₂ M_{calculée}=638,8 M_{trouvée}=639.

RMN ¹H (CD₃OD, δ): 4,08 (d, 2 H, $J = 7,8$ Hz) H-1'β glc, 3,73 (dt, 2 H, $J = 6,9 / 9,7$ Hz) H-1a chaîne, 3,64 (dd, 2 H, $J = 1,8 / 10,9$ Hz) H-6'a glc, 3,41 (m, 4 H) H-5'glc et H-6'b glc, 3,39 (dt, 2 H, $J = 6,9 / 9,5$ Hz) H-1b chaîne, 3,11 (te, 2 H, $J = 8,6$ Hz) H-3' glc, 3,02 (m, 2 H) H-4' glc, 2,91 (t, 2 H, $J = 8,3$ Hz) H-2'glc, 1,49 (quint., 4 H, $J = 6,8$ Hz,) H-2 chaîne, 1,25 (m, 32 H) H-3 chaîne à H-10 chaîne.

RMN ¹³C (CD₃OD, δ): 102,8 (C-1 glucose), 76,8 (C-3 glucose), 76,7 (C-5 glucose), 73,4 (C-2 glucose), 70,1 (C-4 glucose), 68,5 (C-1 chaîne), 61,1 (C-6 glucose), 29,3-29,1-28,9 (C-3 chaîne à C-10 chaîne). 25,5 (C-2 chaîne).

1,20-bis(α -D-lactopyranosyl)-eicosane (18a)



Le composé **15a** (29 mg ; 2.10^{-5} mol) est dissous dans 3 mL de dichlorométhane auquel on ajoute 1,6 mL (72,1 mmol ; 3800 éq) d'une solution méthanolique d'ammoniac (7M). Après 3 jours de réaction, on évapore à sec et on récupère 18 mg du composé **18a** avec un rendement quantitatif.

composé 18a

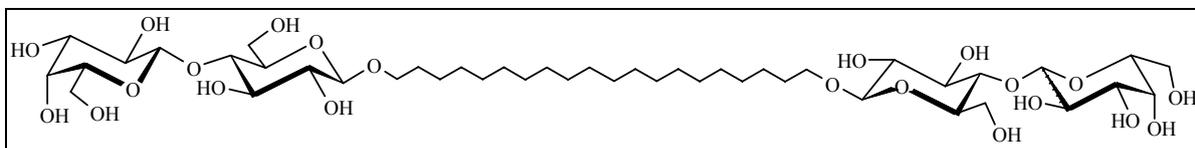
mousse blanche ; $R_f = 0,78$ ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 1/1).

IR (KBr): 3334 cm^{-1} (v OH) ; 2919 cm^{-1} ($\nu_{\text{asym}}\text{ CH}_2$) ; 2852 cm^{-1} ($\nu_{\text{sym}}\text{ CH}_2$).

SM (IC): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{44}\text{H}_{83}\text{O}_{22}$ $M_{\text{calculée}}=963,1$ $M_{\text{trouvée}}=963$.

RMN ^1H (CD_3OD , δ): 4,75 (d, 2 H, $J = 3,7$ Hz) H-1 $_{\text{glc}}$, 4,35 (d, 2 H, $J = 7,6$ Hz) H-1' $_{\text{gal}}$, 3,86 (dd, 2 H, $J = 3,7 / 12,1$ Hz) H-6a $_{\text{glc}}$, 3,80 (m, 2 H) H-6b $_{\text{glc}}$, 3,78 (m, 4 H) H-3' $_{\text{gal}}$ et H-3 $_{\text{glc}}$, 3,74 (dd, 2 H, $J = 7,4 / 11,0$ Hz) H-6'a $_{\text{gal}}$, 3,72 (m, 2 H) H-6'b $_{\text{gal}}$, 3,70 (m, 2 H) H-1a $_{\text{chaîne}}$, 3,68 (m, 2 H) H-5 $_{\text{glc}}$, 3,58 (dd, 2 H, $J = 4,7 / 7,5$ Hz) H-5' $_{\text{gal}}$, 3,54 (dd, 2 H, $J = 7,1 / 10,1$ Hz) H-4 $_{\text{glc}}$, 3,53 (t, 2 H, $J = 3,6$ Hz) H-3' $_{\text{gal}}$, 3,48 (dd, 2 H, $J = 6,6 / 9,8$ Hz) H-2' $_{\text{gal}}$, 3,45 (m, 2 H) H-1b $_{\text{chaîne}}$, 3,44 (dd, 2 H, $J = 3,6 / 9,7$ Hz) H-2 $_{\text{glc}}$, 1,59 (m, 4 H) H-2 $_{\text{chaîne}}$, 1,28 (m, 32 H) H-3 $_{\text{chaîne}}$ à H-10 $_{\text{chaîne}}$.

1,20-bis(β -D-lactopyranosyl)-eicosane (18b)



On applique le protocole de désacétylation précédemment décrit pour la formation du composé **7a** pour 46 mg (3.10^{-5} mol) du composé **15b** dissous dans 1 mL de dichlorométhane/méthanol 1/1 et 1 mL (0,5 mmol ; 16,9 équ) d'une solution de méthylate de sodium à 0,5M, pendant 20h. Le composé déprotégé **18b** est obtenu avec 56% de rendement (16 mg).

composé 18b

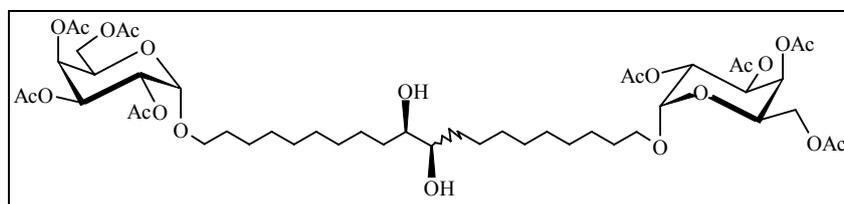
mousse blanche ; $R_f = 0,62$ ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 1/1).

IR (KBr): 3382 cm^{-1} (v OH) ; 2923 cm^{-1} ($\nu_{\text{asym}}\text{ CH}_2$) ; 2847 cm^{-1} ($\nu_{\text{sym}}\text{ CH}_2$).

SM (IC): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{44}\text{H}_{83}\text{O}_{22}$ $M_{\text{calculée}}=963,1$ $M_{\text{trouvée}}=963$.

RMN ^1H (CD_3OD , δ): 4,34 (d, 2 H, $J = 7,5$ Hz) H-1 $_{\text{glc}}$, 4,28 (d, 2 H, $J = 7,8$ Hz) H-1' $_{\text{gal}}$, 3,88 (dd, 2 H, $J = 6,5 / 12,5$ Hz) H-6a $_{\text{glc}}$, 3,86 (m, 2 H) H-1a $_{\text{chaîne}}$, 3,82 (m, 4 H) H-4' $_{\text{gal}}$ et H-6b $_{\text{glc}}$, 3,77 (dd, 2 H, $J = 7,6 / 11,5$ Hz) H-6'a $_{\text{gal}}$, 3,69 (dd, 2 H, $J = 4,6 / 11,5$ Hz) H-6'b $_{\text{gal}}$, 3,59 (m, 2 H) H-5' $_{\text{gal}}$, 3,57 (m, 2 H) H-4 $_{\text{glc}}$, 3,54 (dd, 2 H, $J = 7,4 / 9,8$ Hz) H-2' $_{\text{gal}}$, 3,51 (t, 2 H, $J = 8,8$ Hz) H-3 $_{\text{glc}}$, 3,50 (m, 2 H) H-1b $_{\text{chaîne}}$, 3,47 (dd, 2 H, $J = 3,1 / 9,7$ Hz) H-3' $_{\text{gal}}$, 3,38 (ddd, 2 H, $J = 2,7 / 3,9 / 9,2$ Hz) H-5 $_{\text{glc}}$, 3,23 (t, 2 H, $J = 8,4$ Hz) H-2 $_{\text{glc}}$, 1,62 (m, 4 H) H-2 $_{\text{chaîne}}$, 1,29 (m, 32 H) H-3 $_{\text{chaîne}}$ à H-10 $_{\text{chaîne}}$.

1,20-bis[(2',3',4',6'-tetra-O-acétyl)- α -D-galactopyranosyl]-eicosan-10,11-diol (29a)



Dans un ballon de 25 mL, 148 mg d'ADmix- β et 11 mg de méthanesulfonamide (0,11 mmol) sont dissous dans 1 mL de *tert*iobutanol/eau 1/1 et placé sous agitation magnétique. On agite jusqu'à ce que deux phases apparaissent puis on place le mélange à 0°C. Lorsque les sels précipitent, on ajoute le dimère **10a** (61 mg ; $6 \cdot 10^{-5}$ mol) au mélange réactionnel. On laisse sous agitation à 0°C pendant 13h30. On ajoute 145 mg de sulfite de sodium pour stopper la réaction et on laisse revenir à température ambiante pendant 1h environ.

Le brut réactionnel est extrait au dichlorométhane (3x30 mL) et lavé à l'eau (40 mL). On sèche la phase organique sur MgSO₄, on filtre et on évapore. Le produit est purifié sur colonne de silice avec l'éluant éther de pétrole/acétate d'éthyle 3/2 puis 1/4. Le diol **29a** est obtenu avec 50% de rendement (31 mg) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, (R,R)/(R,S)=5,67.

composé 29a

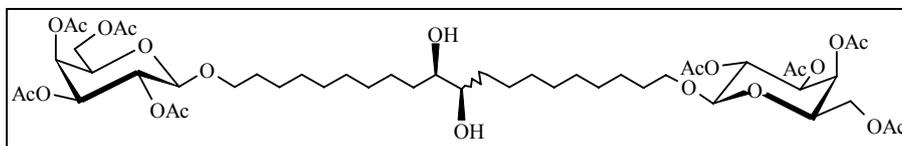
huile jaune ; R_f = 0,48 (AcOEt/EP 7/3).

IR (KBr): 3435 cm⁻¹ (v OH) ; 2931 cm⁻¹ (v_{asym} CH₂) ; 2856 cm⁻¹ (v_{sym} CH₂) ; 1748 cm⁻¹ (v C=O).

SM (IC): [M+H]⁺ C₄₈H₇₉O₂₂ M_{calculée}=1008,1 M_{trouvée}=1007.

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 5,45 (de, 2 H, $J = 2,5$ Hz) H-4'^{gal}, 5,35 (dd, 2 H, $J = 3,4 / 10,5$ Hz) H-2'^{gal}, 5,11 (dd, 2 H, $J = 3,7 / 11,8$ Hz) H-3'^{gal}, 5,10 (d, 2 H, $J = 2,2$ Hz) H-1'^{gal}, 4,22 (t, 2 H, $J = 6,6$ Hz) H-5'^{gal}, 4,09 (dd, 4 H, $J = 1,3 / 6,0$ Hz) H-6'^{gal}, 3,67 (dt, 2 H, $J = 6,5 / 9,8$ Hz) H-1a, 3,59 (m) H-10^{cis}-diOH, 3,42 (dt, 2 H, $J = 6,5 / 9,7$ Hz) H-1b, 3,39 (m) H-10^{trans}-diOH, 2,14 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,07 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,05 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 1,99 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 1,58 (quint, 4 H, $J = 6,6$ Hz) H-2, 1,46 (m, 4 H) H-9, 1,30 (m, 24 H) H-3 à H-8.

1,20-bis[(2',3',4',6'-tetra-O-acétyl)-β-D-galactopyranosyl]-eicosan-10,11-diol (29b)



On applique le protocole de dihydroxylation asymétrique précédemment décrit pour la formation du composé **29a** en prenant 143 mg d'ADmix-β et 11 mg (0,12 mmol) de méthanesulfonamide dissous dans 1 mL de *tertiobutanol*/eau 1/1 auxquels on ajoute 100 mg (0,1 mmol) du composé **10b**. Après 13h30, on stoppe la réaction avec 158 mg de sulfite de sodium. Après traitement et purification, le diol **29b** est isolé avec un rendement de 27% (28 mg) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, (R,R)/(R,S)=3,95.

composé 29b

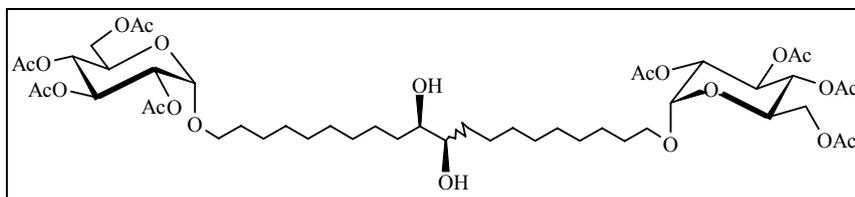
huile jaune ; R_f = 0,37 (AcOEt/EP 7/3).

IR (KBr): 3471 cm⁻¹ (ν OH) ; 2923 cm⁻¹ (ν_{asym} CH₂) ; 2846 cm⁻¹ (ν_{sym} CH₂) ; 1747 cm⁻¹ (ν C=O).

SM (IC): [M+H]⁺ C₄₈H₇₉O₂₂ M_{calculée}=1008,1 M_{trouvée}=1007.

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 5,39 (d, 2 H, J = 3,2 Hz) H-4'*gal*, 5,20 (dd, 2 H, J = 8,0 / 10,4 Hz) H-2'*gal*, 5,02 (dd, 2 H, J = 3,4 / 10,5 Hz) H-3'*gal*, 4,45 (d, 2 H, J = 7,9 Hz) H-1'*gal*, 4,19 (dd, 4 H, J = 6,4 / 11,2 Hz) H-6'*a gal*, 4,12 (dd, 4 H, J = 7,0 / 11,2 Hz) H-6'*b gal*, 3,88 (m, 4 H) H-5'*gal* et H-1a, 3,59 (te, J = 4,1 Hz) H-10_{cis}-diOH, 3,47 (dt, 2 H, J = 6,9 / 9,4 Hz) H-1b, 3,40 (de, J = 3,3 Hz) H-10_{trans}-diOH, 2,15 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,05 (s, 12 H) CH₃ acétyles, 1,98 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 1,58 (m, 4 H) H-2, 1,44 (m, 4 H) H-9, 1,28 (m, 24 H) H-3 à H-8.

1,20-bis[(2',3',4',6'-tetra-O-acétyl)- α -D-glucopyranosyl]-eicosan-10,11-diol (30a)



On applique le protocole de dihydroxylation asymétrique précédemment décrit pour la formation du composé **29a** en prenant 354 mg d'ADmix- β et 39 mg ($4,1 \cdot 10^{-4}$ mol) de méthanesulfonamide dissous dans 5 mL de *tert*iobutanol/eau 1/1 auxquels on ajoute 245 mg ($2,5 \cdot 10^{-4}$ mol) du composé **11a**. Après 24h, on stoppe la réaction avec 382 mg de sulfite de sodium. Après traitement et purification (gradient d'éluant EP/AcOEt 3/7 puis 1/4), le diol **30a** est obtenu avec un rendement de 69% (177 mg) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, (R,R)/(R,S)=3,25.

composé 30a

huile jaune ; R_f = 0,55 (AcOEt/EP 7/3).

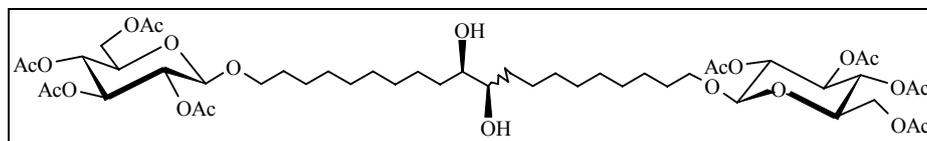
IR (KBr): 3530 cm^{-1} (ν OH) ; 2928 cm^{-1} (ν_{asym} CH₂) ; 2855 cm^{-1} (ν_{sym} CH₂) ; 1751 cm^{-1} (ν C=O).

SM (IC): [M+Na]⁺ C₄₈H₇₈O₂₂Na M_{calculée}=1030,1 M_{trouvée}=1029,5.

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 5,48 (t, 2 H, $J = 9,8$ Hz) H-3'*glc*, 5,06 (d, 2 H, $J = 3,8$ Hz) H-1' α *glc*, 5,05 (t, 2 H, $J = 9,8$ Hz) H-4'*glc*, 4,85 (dd, 2 H, $J = 3,7 / 10,2$ Hz) H-2'*glc*, 4,25 (dd, 2 H, $J = 4,5 / 12,3$ Hz) H-6'*a glc*, 4,09 (dd, 4 H, $J = 2,2 / 12,3$ Hz) H-6'*b glc*, 4,01 (ddd, 2 H, $J = 2,2 / 4,3 / 10,2$ Hz) H-5' *glc*, 3,67 (dt, 2 H, $J = 6,6 / 9,8$ Hz) H-1a, 3,59 (m) H-10*cis*-diOH, 3,42 (dt, 2 H, $J = 6,6 / 9,8$ Hz) H-1b, 3,38 (m) H-10*trans*-diOH, 2,09 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,06 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,03 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,01 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 1,60 (m, 4 H) H-2, 1,44 (m, 4 H) H-9, 1,30 (m, 24 H) H-3 à H-8.

RMN ¹³C (CDCl₃, δ): 170,7-170,2-169,6 (8 x CO acétyles), 95,6 (C-1 *glucose*), 74,5 (C-10 *chaîne*), 71,0 (C-2 *glucose*), 70,3 (C-3 *glucose*), 68,7 (C-1 *chaîne*), 68,6 (C-4 *glucose*), 67,1 (C-5 *glucose*), 61,9 (C-6 *glucose*), 33,7 (C-9 *chaîne*), 29,7-29,52-29,47-26,03-25,98-25,7 (C-3 à C-8 *chaîne*), 29,2 (C-2 *chaîne*), 20,73-20,69-20,64 (8 x (CH₃) acétyles).

1,20-bis[(2',3',4',6'-tetra-O-acétyl)-β-D-glucopyranosyl]-eicosan-10,11-diol (30b)



On applique le protocole de dihydroxylation asymétrique précédemment décrit pour la formation du composé **29a** avec 1,09 g d'ADmix-β et 81 mg ($8,6 \cdot 10^{-4}$ mol) de méthanesulfonamide dissous dans 8 mL de *tert*iobutanol/eau 1/1 auxquels on ajoute 361 mg ($3,2 \cdot 10^{-4}$ mol) de composé **11b**. Après 27h, on stoppe la réaction avec 591 mg de sulfite de sodium. Après traitement et purification (gradient d'éluant EP/AcOEt 3/7 puis 1/4), le diol **30b** est obtenu avec un rendement de 70% (260 mg) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, (R,R)/(R,S)=4,81.

composé 30b

huile jaune ; R_f = 0,33 (AcOEt/EP 7/3).

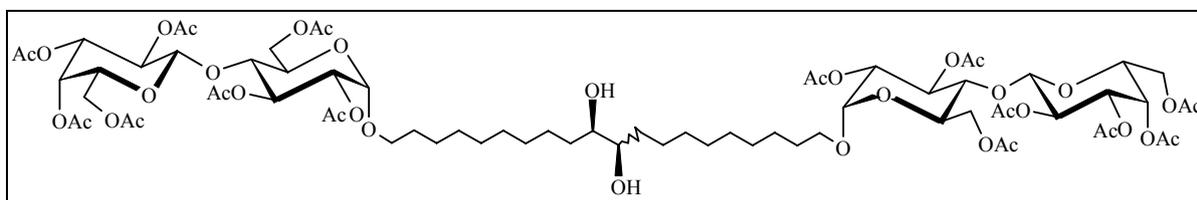
IR (KBr): 3485 cm⁻¹ (ν OH) ; 2930 cm⁻¹ (ν_{asym} CH₂) ; 2855 cm⁻¹ (ν_{sym} CH₂); 1756 cm⁻¹ (ν C=O).

SM (IC): [M+Na]⁺ C₄₈H₇₈O₂₂Na M_{calculée}=1030,1 M_{trouvée}=1029,5.

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 5,20 (t, 2 H, J = 9,5 Hz) H-3'*glc*, 5,08 (t, 2 H, J = 9,7 Hz) H-4'*glc*, 4,98 (dd, 2 H, J = 8,0 / 9,6 Hz) H-2'*glc*, 4,49 (d, 2 H, J = 8,0 Hz) H-1'β *glc*, 4,26 (dd, 2 H, J = 4,7 / 12,3 Hz) H-6'a *glc*, 4,13 (dd, 4 H, J = 2,4 / 12,3 Hz) H-6'b *glc*, 3,86 (dt, 2 H, J = 6,3 / 9,6 Hz) H-1a, 3,68 (ddd, 2 H, J = 2,5 / 4,7 / 9,9 Hz) H-5' *glc*, 3,59 (m) H-10_{cis}-diOH, 3,47 (dt, 2 H, J = 6,8 / 9,6 Hz) H-1b, 3,40 (m) H-10_{trans}-diOH, 2,08 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,04 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,02 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,01 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 1,58 (m, 4 H) H-2, 1,47 (m, 4 H) H-9, 1,28 (m, 24 H) H-3 à H-8.

RMN ¹³C (CDCl₃, δ): 170,7-170,3-169,4-169,3 (8 x CO acétyles), 100,8 (C-1 *glucose*), 74,5 (C-10 chaîne), 72,9 (C-3 *glucose*), 71,7 (C-5 *glucose*), 71,4 (C-2 *glucose*), 70,2 (C-1 chaîne), 68,5 (C-4 *glucose*), 62,0 (C-6 *glucose*), 33,7 (C-9 chaîne), 29,6-29,5-29,4-26,0-25,8-25,7 (C-3 à C-8 chaîne), 29,2 (C-2 chaîne), 20,8-20,7-20,65-20,62 (8 x (CH₃) acétyles).

1,20-bis[(2, 3, 6, 2',3',4',6'-hepta-O-acétyl)- α -D-lactopyranosyl]-eicosan-10,11-diol (31a)



On applique le protocole de dihydroxylation asymétrique précédemment décrit pour la synthèse du composé **29a** avec 36,2 mg d'ADmix- β et 46 mg ($4,8 \cdot 10^{-5}$ mol) de méthanesulfonamide dissous dans 0,5 mL de *tert*iobutanol/eau 1/1 auxquels on ajoute 37 mg ($2,4 \cdot 10^{-5}$ mol) de composé **12a**. Après 27h, on rajoute 35,6 mg d'ADmix- β . Au bout de 50h, on stoppe la réaction avec 38 mg de sulfite de sodium. Après traitement et purification (gradient d'éluant EP/AcOEt 3/2 puis 3/7), le diol **31a** est obtenu avec un rendement de 47% (18 mg) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères.

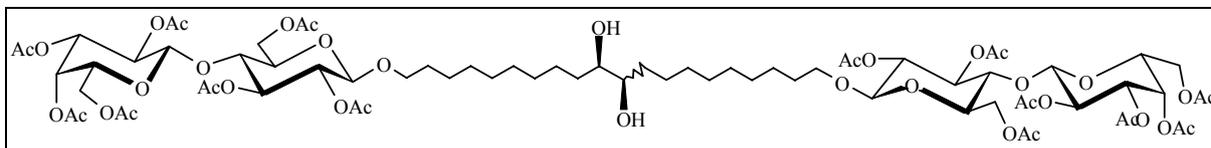
composé 31a

huile jaune ; Rf = 0,18 (AcOEt/EP 7/3).

IR (KBr): 3512 cm^{-1} (v OH) ; 2927 cm^{-1} (V_{asym} CH₂) ; 2855 cm^{-1} (V_{sym} CH₂) ; 1752 cm^{-1} (v C=O).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 5,47 (t, 2 H, $J = 9,6$ Hz) H-3_{glc}, 5,34 (de, 2 H, $J = 3,0$ Hz) H-4'_{gal}, 5,11 (dd, 2 H, $J = 7,9 / 10,3$ Hz) H-2'_{gal}, 4,96 (d, 2 H, $J = 3,6$ Hz) H-1_{glc}, 4,95 (m, 2 H) H-3'_{gal}, 4,77 (dd, 2 H, $J = 3,8 / 10,2$ Hz) H-2_{glc}, 4,48 (d, 2 H, $J = 7,9$ Hz) H-1'_{gal}, 4,44 (dd, 2 H, $J = 1,6 / 11,9$ Hz) H-6a_{glc}, 4,14 (dd, 2 H, $J = 6,4 / 11,1$ Hz) H-6'a_{gal}, 4,11 (m, 2 H) H-6b_{glc}, 4,08 (dd, 2 H, $J = 7,6 / 11,1$ Hz) H-6'b_{gal}, 3,92 (ddd, 2 H, $J = 2,2 / 5,0 / 10,5$ Hz) H-5_{glc}, 3,87 (te, 2 H, $J = 6,9$ Hz) H-5'_{gal}, 3,73 (t, 2 H, $J = 9,6$ Hz) H-4_{glc}, 3,64 (dt, 2 H, $J = 6,7 / 9,8$ Hz) H-1a_{chaîne}, 3,54 (m) H-10_{cis}-diOH, 3,38 (dt, 2 H, $J = 6,8 / 9,7$ Hz) H-1b_{chaîne}, 3,39 (m) H-10_{trans}-diOH, 2,15 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,12 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,06 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,05 (s, 18 H) CH₃ acétyles, 1,96 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 1,59 (s, 8 H) H-2_{chaîne} et H-9_{chaîne}, 1,27 (m, 24 H) H-3_{chaîne} à H-8_{chaîne}.

**1,20-bis[(2, 3, 6, 2',3',4',6'-hepta-O-acétyl)-β-D-lactopyranosyl]-eicosan-10,11-diol
(31b)**



On applique le protocole de dihydroxylation asymétrique précédemment décrit pour la synthèse du composé **29a** en prenant 316 mg d'ADmix-β et 23,9 mg ($2,5 \cdot 10^{-4}$ mol) de méthanesulfonamide dissous dans 1 mL de *tertiobutanol*/eau 1/1 auxquels on ajoute 103 mg ($6,6 \cdot 10^{-5}$ mol) de composé **12b**. Après 48h, on stoppe la réaction avec 338 mg de sulfite de sodium. Après traitement et purification (gradient d'éluant EP/AcOEt 3/2 puis 3/7), le diol **31b** est obtenu avec un rendement de 44% (46,4 mg) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, (R,R)/(R,S)=4,49.

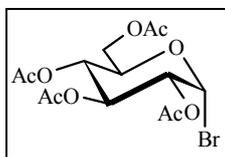
composé 31b

huile jaune ; R_f = 0,29 (AcOEt/EP 7/3).

IR (KBr): 3495 cm⁻¹ (ν OH) ; 2924 cm⁻¹ (ν_{asym} CH₂) ; 2848 cm⁻¹ (ν_{sym} CH₂) ; 1748 cm⁻¹ (ν C=O).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 5,34 (de, 2 H, *J* = 2,9 Hz) H-4'*gal*, 5,19 (t, 2 H, *J* = 9,3 Hz) H-3*glc*, 5,10 (dd, 2 H, *J* = 7,9 / 10,4 Hz) H-2'*gal*, 4,95 (dd, 2 H, *J* = 3,4 / 10,4 Hz) H-3'*gal*, 4,88 (dd, 2 H, *J* = 8,0 / 9,5 Hz) H-2*glc*, 4,48 (d, 2 H, *J* = 7,9 Hz) H-1'β *gal* , 4,47 (dd, 2 H, *J* = 7,9 / 13,7 Hz) H-6a *glc*, 4,45 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz) H-1β *glc*, 4,14 (dd, 2 H, *J* = 6,5 / 11,1 Hz) H-6'a *gal*, 4,10 (dd, 2 H, *J* = 4,9 / 12,0 Hz) H-6b *glc*, 4,08 (dd, 2 H, *J* = 7,4 / 11,0 Hz) H-6'b *gal*, 3,87 (te, 2 H, *J* = 7,2 Hz) H-5' *gal*, 3,81 (dt, 2 H, *J* = 6,6 / 9,6 Hz) H-1a, 3,72 (dd, 2 H, *J* = 7,0 / 13,9 Hz) H-4 *glc*, 3,59 (ddd, 2 H, *J* = 1,9 / 5,0 / 9,8 Hz) H-5 *glc*, 3,50 (m) H-10*cis*-diOH, 3,45 (dt, 2 H, *J* = 6,8 ; 9,6 Hz) H-1b, 3,39 (m) H-10*trans*-diOH, 2,15 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,12 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,06 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,04 (s, 12 H) CH₃ acétyles, 2,03 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 1,96 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 1,54 (m, 4 H) H-2, 1,47 (m, 4 H) H-9, 1,27 (m, 24 H) H-3 à H-8.

1-bromo-(2,3,4,6-tetra-O-acétyl)- α -D-glucopyranose (19)



Le β -D-glucopyranoside pentaacétate commercial (5,02 g ; 12,8 mmol) est dissous dans 10 mL d'une solution d'acide bromhydrique à 33% dans l'acide acétique. Le système, surmonté d'une garde à CaCl_2 , est placé sous agitation à 4°C pendant 4h. Le mélange réactionnel est ensuite placé au réfrigérateur pendant 19h. L'excès d'HBr est chassé à 0°C par barbotage d'argon.

On extrait avec 25 mL de dichlorométhane et 50 mL d'eau, puis on neutralise avec 2 fois 10 mL de NaHCO_3 glacé. Après lavage de la phase organique avec 2x50 mL d'eau, on sèche la phase organique sur MgSO_4 , on filtre et on évapore sous pression réduite. Le produit brut est recristallisé dans 15 mL d'éther diisopropylique. Le composé **19** est obtenu avec 85% de rendement (4,48 g) sous forme de cristaux.

composé 19

cristaux blancs ; $R_f = 0,57$ (EP/AcOEt 1/2).

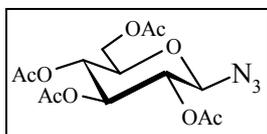
$T_f = 88^\circ\text{C}$ ($T_{f \text{ litt}} = 88-89^\circ\text{C}^{111}$).

$[\alpha]_D^{20} = +196$ ($c = 2,0$, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ): voir Tableau 16 (Chapitre I, § III.2.1.1).

¹¹¹ B. Schuster, M. Winter, K. Hermann, *Z. Naturforsch.*, **1986**, 41, 511.

1-azido-1-deoxy-(2,3,4,6-tetra-O-acétyl)-β-D-glucopyranose (20)



Le composé **19** (4,25 g ; 10,3 mmol) et 2 éq. d'azoture de sodium (1,35 g ; 20,7 mmol) sont dissous dans 40 mL de DMAc et placés à 60°C sous agitation. Après 4h de réaction, le DMAc est évaporé sous vide.

Le brut réactionnel est extrait avec 2x100 mL de chloroforme. On lave la phase organique avec 2 fois 50 mL d'eau. On sèche sur MgSO₄, on filtre et on évapore. Le produit brut est recristallisé avec 50 mL d'éther isopropylique. Le produit azidé **20** est obtenu avec 74% de rendement (2,85 g) sous forme de cristaux.

composé 20

cristaux jaune pâle ; T_f=126°C (T_f *lit* = 127-131°C).

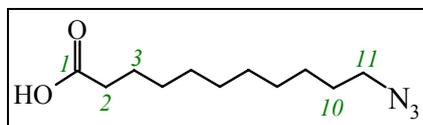
[α]_D²⁰ = -19,0 (c = 1,0, CHCl₃).

IR (KBr): 2943 cm⁻¹ (v_{asym} CH₂) ; 2120 cm⁻¹ (ν N₃) ; 1752 cm⁻¹ (ν C=O) *acétyles*.

RMN ¹H (CDCl₃, δ): voir Tableau 16 (Chapitre I, § III.2.1.1).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ): 170,6 (CO *acétyles* en C-6), 170,1 (CO *acétyles* en C-3), 169,3 (CO *acétyles* en C-4), 169,2 (CO *acétyles* en C-2), 87,9 (C-1 *glucose*), 74,0 (C-5 *glucose*), 72,6 (C-3 *glucose*), 70,6 (C-2 *glucose*), 67,9 (C-4 *glucose*), 61,7 (C-6 *glucose*), 20,7 ((CH₃) *acétyles* en C-6), 20,5 ((CH₃) *acétyles* en C-2, C-3 et C-4).

acide 11-azidoundécanoïque (23)



L'acide 11-bromoundécanoïque (10,17 g ; 38,4 mmol) et 3 éq. d'azoture de sodium (7,37 g ; 0,11 mol) sont dissous dans 60 mL de DMAc et placés à 80°C sous agitation magnétique. Après 72h de réaction, le DMAc est évaporé sous vide.

On extrait avec 150 mL de chloroforme et on lave la phase organique avec 100 mL d'eau additionnée de 10 mL d'acide chlorhydrique à 5% puis 2 fois 100 mL d'eau. On sèche sur MgSO₄, on filtre et on évapore. Le composé **23** est obtenu avec 99% de rendement (8,63 g) sous forme d'une huile brune cristallisant au réfrigérateur.

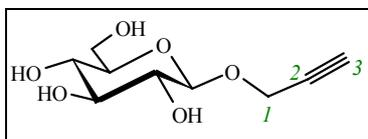
composé 23

IR (KBr): 2929 cm⁻¹ (*v*_{asym} CH₂) ; 2856 cm⁻¹ (*v*_{sym} CH₂) ; 2096 cm⁻¹ (*v* N₃) ; 1709 cm⁻¹ (*v* C=O).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 3,25 (t, 2 H, *J* = 7,0 Hz) H-11 (vicinal du N₃), 2,34 (te, 2 H, *J* = 7,5 Hz) H-2 (vicinal du COOH), 1,63 (quint, 2 H, *J* = 7,2 Hz) H-3, 1,60 (quint, 2 H, *J* = 7,2 Hz) H-10, 1,30 (m, 12 H) H-4 à H-9.

RMN ¹³C (CDCl₃, δ): 178,9 (COOH), 51,5 (CH₂-N₃), 34,1 (CH₂-COOH), 29,4-29,3-29,2-29,1-29,0 (CH₂-chaîne C-4 à C-8), 28,8 (C-10), 26,7 (C-9), 24,7 (C-3).

prop-2-ynyl-β-D-glucopyranoside (34)



Le (2',3',4',6'-tetra-*O*-acétyl)-1'-prop-2-ynyl-β-D-glucopyranoside commercial (195 mg ; $5,0 \cdot 10^{-4}$ mol) est dissous dans 5 mL de méthanol. On ajoute un excès d'une solution méthanolique d'ammoniac 7M (2,5 mL ; $1,75 \cdot 10^{-2}$ mol ; 35éq.), soit une concentration finale de 2,33M. Après 46h sous agitation à température ambiante, on évapore à sec. Le composé **34** est récupéré avec 99% de rendement (108,5 mg).

composé 34

R_f = 0,48 (CHCl₃/EtOH 3/2).

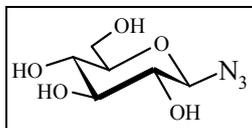
$[\alpha]_D^{20} = -48,2$ ($c = 1,3$, EtOH).

IR (KBr): 3361 cm⁻¹ (ν OH) ; 3280 cm⁻¹ (ν ≡ C-H) ; 2917 cm⁻¹ (ν_{asym} CH₂) ; 2873 cm⁻¹ (ν_{sym} CH₂) ; 2118 cm⁻¹ (ν C≡C).

RMN ¹H (CD₃OD, δ): 4,45 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz) H-1'β, 4,42 (t, 2 H, $J = 2,6$ Hz) H-1 chaîne, 3,66 (dd, 1 H, $J = 5,4 / 12,0$ Hz) H-6'a, 3,87 (dd, 1 H, $J = 1,4 / 12,0$ Hz) H-6'b, 3,36 (1 H, $J = 9,0$ Hz) H-3', 3,27 (m, 2 H) H-4' et H-5', 3,19 (dd, 1 H, $J = 7,9 / 9,1$ Hz) H-2', 2,85 (t, 1 H, $J = 2,4$ Hz) Halcyne terminal.

RMN ¹³C (CD₃OD, δ): 102,1 (C-1 glucose), 80,1 (C-2 chaîne), 78,1 (C-5 glucose), 78,0 (C-3 glucose), 76,2 (C-3alcyne terminal), 74,9 (C-2 glucose), 71,6 (C-4 glucose), 62,8 (C-6 glucose), 56,6 (C-1 chaîne).

1-azido-1-deoxy-β-D-glucofuranose (35)



D'après le protocole de désacétylation précédemment décrit pour la synthèse du composé **7a**, 611 mg de composé **20** (1,64 mmol) sont dissous dans 6 mL d'un mélange dichlorométhane / méthanol 1/1 et 20 mL (0,01 mol ; 6éq.) de méthanolate de sodium à 0,5M à température ambiante. Après 45 min, le produit **35** est isolé quantitativement (369 mg).

composé 35

R_f = 0,30 (CHCl₃/EtOH 7/3).

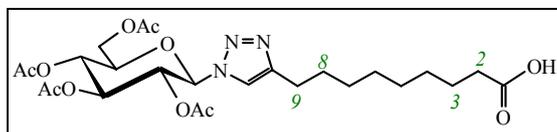
[α]_D²⁰ = -24,1 (c = 0,7, EtOH).

IR (KBr): 3342 cm⁻¹ (ν OH) ; 2894 cm⁻¹ (ν_{sym} CH₂) ; 2122 cm⁻¹ (ν N₃).

RMN ¹H (CD₃OD, δ): 4,48 (d, 1 H, J = 8,7 Hz) H-1β *glc*, 3,87 (dd, 1 H, J = 2,0 / 12,1 Hz) H-6a *glc*, 3,68 (dd, 1 H, J = 5,5 / 12,1 Hz) H-6b *glc*, 3,37 (m, 1 H) H-5*glc*, 3,36 (t, 1 H, J = 8,8 Hz) H-3*glc*, 3,31 (m, 1 H) H-4*glc*, 3,13 (t, 1 H, J = 8,8 Hz) H-2*glc*.

RMN ¹³C (CD₃OD, δ): 92,2 (C-1 *glucose*), 80,3 (C-5 *glucose*), 78,2 (C-3 *glucose*), 74,9 (C-2 *glucose*), 71,3 (C-4 *glucose*), 62,7 (C-6 *glucose*).

acide 9-{1'-N1-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyl)-[1',2',3']-triazol-4'-yl}-undécane-1-oïque (21)



Dans un pilulier, on dissout 271 mg sucre azidé **20** (0,73 mmol) et 159 mg d'acide 10-undécynoïque (0,87 mmol ; 1,2 équ.) dans 0,5 mL de *tert*iobutanol, à température ambiante. On rajoute 1 équ. d'acétate de cuivre (146 mg ; 0,73 mmol) dissous dans 0,5 mL de *tert*iobutanol et 2 équ. d'ascorbate de sodium (293 mg ; 1,48 mmol) dissous dans 1 mL d'eau distillée.

Après 23h d'agitation, on n'observe plus d'évolution de la réaction par CCM (CHCl₃/EtOH 96/4). On purifie le brut réactionnel sur plaques préparatives de gel de silice avec l'éluant chloroforme/éthanol 96/4. On révèle à l'iode. La bande majoritaire est désorbée dans 50 mL d'un mélange chloroforme/éthanol 95/5, on filtre sur célite et on évapore. Le produit **21** est obtenu avec 90% de rendement (363 mg).

composé 21

huile jaune , R_f = 0,34 (CHCl₃/EtOH 96/4).

[α]_D²⁰ = -5,6 (c = 0,8, CHCl₃).

IR (KBr): 2932 cm⁻¹ (ν_{asym} CH₂) ; 2857 cm⁻¹ (ν_{sym} CH₂) ; 1755 cm⁻¹ (ν C=O) acétyles ; 1706 cm⁻¹ (ν C=O) carboxylique.

SM (IC): [M+H]⁺ C₂₅H₃₈O₁₁N₃ M_{calculée}=556,6 M_{trouvée}=556,3.

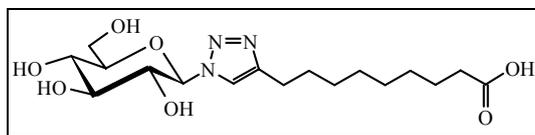
[M+Na]⁺ C₂₅H₃₇O₁₁N₃Na M_{calculée}=578,6 M_{trouvée}=578,3.

[M+K]⁺ C₂₅H₃₇O₁₁N₃K M_{calculée}=594,7 M_{trouvée}=594,3.

RMN ¹H (CDCl₃, δ): voir Tableau 20 (Chapitre I, § III.2.1.2.).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ): 178,7 (COOH), 170,6 (CO acétyles en C-6), 169,9-169,5-169,0 (CO acétyles en C-2, C-3 et C-4), 149,2 (C=CH triazole), 118,8 (C=CH triazole), 85,7 (C-1 glucose), 75,1 (C-5 glucose), 72,8 (C-3 glucose), 70,2 (C-2 glucose), 67,8 (C-4 glucose), 61,6 (C-6 glucose), 33,9 (C-2 chaîne), 29,03-28,96-29,9 (C-4 à C-8 chaîne), 25,5 (C-9 chaîne), 24,7 (C-3 chaîne), 20,7-20,5-20,1 (4 x (CH₃) acétyles).

acide 9-{1'-N1 - β -D-glucopyranosyl}-[1',2',3']-triazol-4'-yl}-undécane-1-oïque (22)



D'après le protocole de désacétylation précédemment décrit pour la synthèse du composé **34**, 188 mg de composé **21** (0,34 mmol) sont dissous dans 2 mL d'une solution méthanolique d'ammoniac à 7M, sous agitation à température ambiante. Après 5 jours, on obtient le composé **22** avec 95% de rendement (125 mg).

composé 22

mousse blanche ; Rf = 0,59 (CHCl₃/EtOH 3/2).

$[\alpha]_D^{20} = -4,8$ ($c = 1,2$, MeOH).

IR (KBr): 3353 cm⁻¹ (v OH) ; 2928 cm⁻¹ (v_{asym} CH₂) ; 2856 cm⁻¹ (v_{sym} CH₂) ; 1710 cm⁻¹ (v C=O)_{carboxylique}.

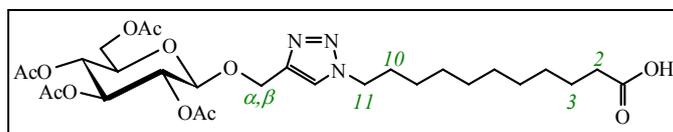
SM (IC): [M+H]⁺ C₁₇H₃₀O₇N₃ M_{calculée}=388,4 M_{trouvée}=388,3.

[M+Na]⁺ C₁₇H₂₉O₇N₃Na M_{calculée}=410,4 M_{trouvée}=410,2.

RMN ¹H (CD₃OD, δ): 7,93 (s, 1 H) H-11, 5,54 (d, 1 H, $J = 9,2$ Hz) H-1'*glc* β , 3,87 (t, 1 H, $J = 8,8$ Hz) H-2'*glc*, 3,87 (dd, 1 H, $J = 2,2 ; 12,4$ Hz) H-6'a *glc*, 3,70 (dd, 1 H, $J = 5,4 ; 12,2$ Hz) H-6'b *glc*, 3,54 (t, 1 H, $J = 8,8$ Hz) H-3'*glc*, 3,56 (ddd, 1 H, $J = 2,3 ; 4,3 ; 10,3$ Hz) H-5'*glc*, 3,48 (t, 1 H, $J = 9,2$ Hz) H-4'*glc*, 2,71 (t, 2 H, $J = 7,6$ Hz) H-2, 2,27 (t, 2 H, $J = 7,4$ Hz) H-9, 1,68 (quint, 2 H, $J = 7,1$ Hz) H-3, 1,59 (quint, 2 H, $J = 7,0$ Hz) H-8, 1,34 (m, 8 H) H-4 à H-7.

RMN ¹³C (CD₃OD, δ): 177,7 (COOH), 149,3 (C=CH *triazole*), 122,5 (C=CH *triazole*), 89,6 (C-1 *glucose*), 81,2 (C-5 *glucose*), 78,6 (C-3 *glucose*), 74,0 (C-2 *glucose*), 70,9 (C-4 *glucose*), 62,4 (C-6 *glucose*), 35,0 (C-9 *chaîne*), 30,5 (C-3 *chaîne*), 30,3-30,2-30,1 (C-4 à C-7 *chaîne*), 26,3 (C-2 *chaîne*), 26,1 (C-8 *chaîne*).

acide 11-{4'-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyloxyméthyl)-[1',2',3']-triazol-1'-yl}-undécane-1-oïque (24)



Dans un pilulier, on dissout 306 mg de (2',3',4',6'-tetra-O-acétyl)-1'-prop-2-ynyl-β-D-glucopyranoside commercial (0,79 mmol), 1,2 éq. de composé **23** (216 mg ; 0,95 mmol) et 0,5 éq. d'acétate de cuivre (79 mg ; 0,4 mmol) dans 0,7 mL de *tert*iobutanol, à température ambiante. On rajoute 1 éq. d'ascorbate de sodium (158 mg ; 0,8 mmol) dissous dans 0,7 mL d'eau distillée.

Après 26h d'agitation, le mélange est solubilisé dans 5 mL de chloroforme et lavé avec 5 mL d'eau distillée additionnée de quelques gouttes d'acide chlorhydrique 1M. On sèche la phase organique sur MgSO₄, on filtre et on évapore. Le brut réactionnel est purifié sur plaques préparatives de gel de silice avec l'éluant chloroforme/méthanol 93/7. On révèle à l'iode. La bande majoritaire est recueillie et désorbée dans 50 mL d'un mélange chloroforme/méthanol 93/7. On filtre sur célite et on évapore. On récupère 208 mg du composé **24** sous forme d'une huile jaune soit 43% de rendement.

composé 24

huile jaune ; R_f = 0,49 (CHCl₃/MeOH 93/7).

[α]_D²⁰ = -11,9 (c = 1,1, CHCl₃).

IR (KBr): 2931 cm⁻¹ (ν_{asym} CH₂) ; 2856 cm⁻¹ (ν_{sym} CH₂) ; 1756 cm⁻¹ (ν C=O) acétyles ; 1706 cm⁻¹ (ν C=O) carboxylique.

SM (IC): [M+H]⁺ C₂₈H₄₄O₁₂N₃ M_{calculée}=614,7 M_{trouvée}=614,3.

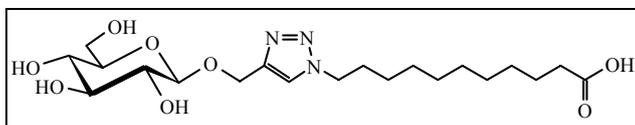
[M+Na]⁺ C₂₈H₄₃O₁₂N₃Na M_{calculée}=636,6 M_{trouvée}=636,4.

[M+K]⁺ C₂₈H₄₃O₁₂N₃K M_{calculée}=652,7 M_{trouvée}=649,4.

RMN ¹H (CDCl₃, δ): voir Tableau 22 (Chapitre I, § III.2.2.2.).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ): 178,1 (COOH), 170,7-170,2-169,5-169,4 (4 x CO acétyles), 144,1 (C=CH triazole), 122,6 (C=CH triazole), 99,9 (C-1 glucose), 72,8 (C-3 glucose), 71,9 (C-5 glucose), 71,3 3 (C-2 glucose), 68,3 (C-4 glucose), 63,0 (CH₂ propynyl), 61,8 (C-6 glucose), 50,4 (C-11 chaîne), 33,8 (C-2 chaîne), 30,2 (C-10 chaîne), 29,1-29,0-28,9-28,8 26,4 (C-4 à C-9 chaîne), 24,7 (C-3 chaîne), 20,8-20,65-20,6 (4 x (CH₃) acétyles).

acide 11-{4'-(β -D-glucopyranosyloxyméthyl)-[1',2',3']-triazol-1'-yl}-undécane-1-oïque (25)



On applique le protocole de désacétylation précédemment décrit pour la synthèse du composé **34** en partant de 203 mg de composé **24** (0,33 mmol) sont dissous dans 2 mL d'une solution méthanolique d'ammoniac (7M), sous agitation à température ambiante. Après 5 jours, on obtient le composé **25** avec 97% de rendement (144 mg).

composé 25

mousse blanche ; Rf = 0,49 (CHCl₃/EtOH 3/7).

$[\alpha]_D^{20} = -23,4$ ($c = 1,2$, MeOH).

IR (KBr): 3340 cm⁻¹ (v OH) ; 2922 cm⁻¹ (v_{asym} CH₂) ; 2852 cm⁻¹ (v_{sym} CH₂) ; 1717 cm⁻¹ (v C=O)*carboxylique*.

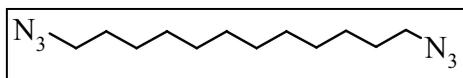
SM (IC): [M+H]⁺ C₂₀H₃₆O₈N₃ M_{calculée}=446,5 M_{trouvée}=446,1.

[M+Na]⁺ C₂₀H₃₅O₈N₃Na M_{calculée}=468,5 M_{trouvée}=468,2.

RMN ¹H (DMSO *d*₆, δ): 8,10 (s, 1 H) H_{triazole}, 4,83 (d, 1 H, $J = 12,2$ Hz) H- α *propynyl*, 4,63 (d, 1 H, $J = 12,2$ Hz) H- β *propynyl*, 4,32 (t, 2 H, $J = 7,1$ Hz) H-11, 4,24 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz) H-1 β , 3,71 (dd, 1 H, $J = 1,6 ; 11,7$ Hz) H-6'a *glc*, 3,46 (dd, 1 H, $J = 6,1 ; 11,7$ Hz) H-6'b *glc*, 3,14 (t, 1 H, $J = 8,8$ Hz) H-4'*glc*, 3,13 (m, 1 H) H-5'*glc*, 3,05 (t, 1 H, $J = 9,1$ Hz) H-3'*glc*, 2,98 (t, 1 H, $J = 8,3$ Hz) H-2'*glc*, 2,71 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz) H-2, 1,79 (quint, 2 H, $J = 7,1$ Hz) H-10, 1,47 (quint, 2 H, $J = 6,7$ Hz) H-3, 1,24 (m, 12 H) H-4 à H-9.

RMN ¹³C (DMSO *d*₆, δ): 178,3 (COOH), 145,7 (C=CH *triazole*), 125,3 (C=CH *triazole*), 103,7 (C-1 *glucose*), 78,1 (C-3 *glucose*), 75,08 (C-2 *glucose*), 71,7 (C-5 *glucose*), 63,1 (C-*propynyl*), 62,8 (C-6 *glucose*), 51,4 (C-11 *chaîne*), 35,4 (C-2 *chaîne*), 31,3 (C-10 *chaîne*), 30,5-30,4-30,3-30,1-27,5 (C-4 à C-9 *chaîne*), 26,3 (C-3 *chaîne*).

1,12-diazidododécane (26)



Le 1,12-dibromododécane (5,13 g ; $1,56 \cdot 10^{-2}$ mol) et 3 éq./brome d'azoture de sodium (6,10 g ; $9,4 \cdot 10^{-2}$ mol) sont dissous dans 30 mL de DMAc et placé sous agitation à 80°C. Après 4 jours, le DMAc est évaporé sous vide.

Le brut réactionnel est resolubilisé dans 150 mL de chloroforme puis lavé avec 150 mL d'eau distillée additionnée de 5 mL d'acide chlorhydrique 1M. On lave ensuite 3 fois avec 150 mL d'eau. On sèche sur MgSO₄, on filtre et on évapore. On obtient le composé diazidé **26** quantitativement (3,97 g) sous forme d'une huile marron qui cristallise au réfrigérateur.

composé 26

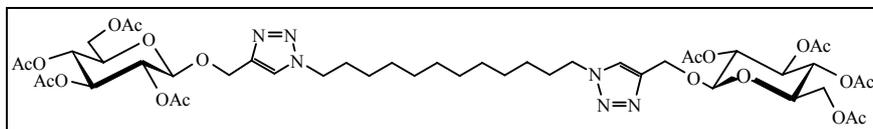
R_f = 0,57 (EP/AcOEt 98/2).

IR (KBr): 2929 cm⁻¹ (ν_{asym} CH₂) ; 2856 cm⁻¹ (ν_{sym} CH₂) ; 2096 cm⁻¹ (ν N₃).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 3,25 (t, 4 H, *J* = 7,0 Hz) H-1 et H-12 chaîne, 1,59 (quint, 4 H, *J* = 7,1 Hz) H-2 et H-11 chaîne, 1,32 à 1,28 (m, 16 H) H-3 à H-10 chaîne.

RMN ¹³C (CDCl₃, δ): 51,5 (C-1 et C-12 chaîne), 29,5 (C-2 et C-11 chaîne), 29,4 (C-5 et C-8 chaîne), 29,1 (C-6 et C-7 chaîne), 28,8 (C-4 et C-9 chaîne), 26,7 (C-3 et C-10 chaîne).

1,12-bis-{4'-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyloxyméthyl)-1'H-[1',2',3']-triazol-1'-yl}-dodécane (27)



Dans un pilulier, on dissout le produit diazidé **26** (93,5 mg ; $3,7 \cdot 10^{-4}$ mol) et le propynyl-β-D-glucopyranoside commercial (342 mg ; $8,8 \cdot 10^{-4}$ mol ; 2,4 éq.) dans 0,7 mL de *tert*iobutanol, à température ambiante. On rajoute 0,5 éq. d'acétate de cuivre (37,4 mg ; $1,9 \cdot 10^{-4}$ mol) puis 1 éq. d'ascorbate de sodium (74,3 mg ; $3,75 \cdot 10^{-4}$ mol) dissous dans 0,7 mL d'eau distillée.

Après 25h d'agitation, on purifie directement le brut réactionnel sur plaques préparatives de gel de silice avec l'éluant chloroforme/éthanol 96/4. On révèle à l'iode. La bande majoritaire est récupérée puis désorbée dans 50 mL d'un mélange chloroforme/éthanol 96/4. On filtre sur célite et on évapore. Le produit **27** est obtenu avec 53% de rendement (201 mg).

composé 27

mousse blanche ; R_f = 0,53 (CHCl₃/EtOH 96/4).

$[\alpha]_D^{20} = -18,3$ ($c = 1,1$, MeOH).

IR (KBr): 2930 cm⁻¹ (*v*_{asym} CH₂) ; 2857 cm⁻¹ (*v*_{sym} CH₂) ; 1756 cm⁻¹ (*v* C=O) acétyles.

SM (IC): [M+H]⁺ C₄₆H₆₉O₂₀N₆ M_{calculée}=1026,1 M_{trouvée}=1025,5.

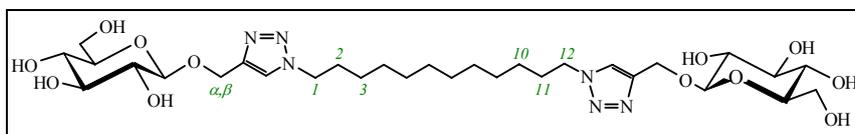
[M+Na]⁺ C₄₆H₆₈O₂₀N₆Na M_{calculée}=1048,1 M_{trouvée}=1047,5.

[M+K]⁺ C₄₆H₆₈O₂₀N₆K M_{calculée}=1064,2 M_{trouvée}=1063,5.

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 7,50 (s, 2 H) H_{triazole}, 5,20 (t, 2 H, $J = 9,4$ Hz) H-3'*glc*, 5,09 (t, 2 H, $J = 9,6$ Hz) H-4'*glc*, 5,01 (dd, 2 H, $J = 8,0 ; 9,4$ Hz) H-2'*glc*, 4,94 (d, 2 H, $J = 12,6$ Hz) H-α *propynyl*, 4,83 (d, 2 H, $J = 12,5$ Hz) H-β *propynyl*, 4,69 (d, 2 H, $J = 7,9$ Hz) H-1'*glc*β, 4,33 (t, 4 H, $J = 7,2$ Hz) H-1 et H-12, 4,27 (dd, 2 H, $J = 4,8 ; 12,3$ Hz) H-6'a *glc*, 4,15 (dd, 2 H, $J = 2,3 ; 12,3$ Hz) H-6'b *glc*, 3,74 (ddd, 2 H, $J = 2,3 ; 4,7 ; 9,9$ Hz) H-5'*glc*, 2,09 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 2,03 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 1,99 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 1,98 (s, 6 H) CH₃ acétyles, 1,89 (quint, 4 H, $J = 6,5$ Hz) H-2 et H-11, 1,32 (m, 8 H) H-3, H-4, H-10 et H-11, 1,25 (m, 8 H) H-5 à H-8.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ): 170,6 (**CO acétyles** en C-6), 170,2 (**CO acétyles** en C-3), 169,44 (**CO acétyles** en C-4), 169,36 (**CO acétyles** en C-2), 144,1 (**C=CH triazole**), 122,5 (**C=CH triazole**), 99,9 (C-1 *glucose*), 72,8 (C-3 *glucose*), 71,9 (C-5 *glucose*), 71,3 (C-2 *glucose*), 68,3 (C-4 *glucose*), 63,1 (**CH₂ propynyl**), 61,8 (C-6 *glucose*), 50,4 (C-1 et C-12 *chaîne*), 30,3 (C-2 et C-11 *chaîne*), 29,4 (C-5 et C-8 *chaîne*), 29,3 (C-6 et C-7 *chaîne*), 29,0 (C-4 et C-9 *chaîne*), 26,5 (C-3 et C-10 *chaîne*), 20,8 (**(CH₃) acétyles** en C-6), 20,7 (**(CH₃) acétyles** en C-2), 20,6 (**(CH₃) acétyles** en C-3 et C-4).

1,12-bis-{4'-(β-D-glucopyranosyloxyméthyl)-1'H-[1',2',3']-triazol-1'-yl}-dodécane (28)



On applique le protocole de désacétylation précédemment décrit pour la synthèse du composé **34** en prenant 63 mg de produit **27** ($6,15 \cdot 10^{-5}$ mol) que l'on dissout dans 2 mL de méthanol et 1 mL d'une solution méthanolique d'ammoniac (7M), soit une concentration finale de 2,33M. Après 5 jours d'agitation à température ambiante, on obtient le bolaforme **28** avec un rendement quantitatif (52 mg).

composé 28

mousse blanche ; Rf = 0,31 (chloroforme/éthanol 3/7).

$[\alpha]_D^{20} = -25,0$ ($c = 0,5$, MeOH).

IR (KBr): 3347 cm^{-1} (v OH) ; 2923 cm^{-1} (v_{asym} CH₂) ; 2849 cm^{-1} (v_{sym} CH₂).

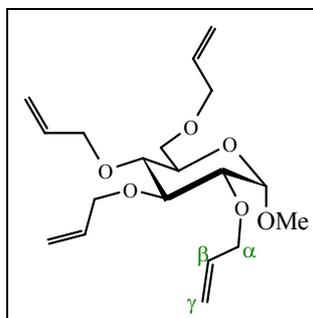
SM (IC): $[M+Na]^+ C_{30}H_{52}O_{12}N_6Na$ Mcalculée=711,8 Mtrouvée=711,3.

$[M+K]^+ C_{30}H_{52}O_{12}N_6K$ Mcalculée=727,9 Mtrouvée=727,4.

RMN ¹H (DMSO *d*₆, δ): 8,10 (s, 2 H) H_{triazole}, 5,00 (d, 2 H, *J* = 4,9 Hz) OH-*glc*2', 4,92 (d, 2 H, *J* = 4,8 Hz) OH-*glc*3', 4,90 (d, 2 H, *J* = 5,2 Hz) OH-*glc*4', 4,82 (d, 2 H, *J* = 12,2 Hz) H-*α propynyl*, 4,62 (d, 2 H, *J* = 12,2 Hz) H-*β propynyl*, 4,55 (t, 2 H, *J* = 5,9 Hz) OH-*glc*6', 4,32 (t, 4 H, *J* = 7,1 Hz) H-1 et H-12, 4,24 (d, 2 H, *J* = 7,8 Hz) H-1'*glcβ*, 3,71 (ddd, 2 H, *J* = 1,6 ; 6,1 ; 11,6 Hz) H-5'*glc*, 3,45 (quint, 2 H, *J* = 5,9 Hz) H-6'a *glc*, 3,14 (m, 2 H) H-6'b *glc*, 3,13 (dt, 2 H, *J* = 5,2 ; 8,6 Hz) H-3'*glc*, 3,04 (dt, 2 H, *J* = 5,2 ; 9,0 Hz) H-4'*glc*, 2,97 (dt, 2 H, *J* = 5,0 ; 8,3 Hz) H-2'*glc*, 1,79 (quint, 4 H, *J* = 7,2 Hz) H-2 et H-11, 1,22 (m, 16 H) H-3 à H-10.

RMN ¹³C (DMSO *d*₆, δ): 143,7 (C=CH *triazole*), 124,0 (C=CH *triazole*), 102,1 (C-1 *glucose*), 76,9 (C-3 *glucose*), 76,7 (C-5 *glucose*), 73,4 (C-2 *glucose*), 70,1 (C-4 *glucose*), 61,5 (CH₂ *propynyl*), 61,2 (C-6 *glucose*), 49,2 (C-1 et C-12 *chaîne*), 29,7 (C-2 et C-11 *chaîne*), 28,9 (C-5 et C-8 *chaîne*), 28,8 (C-6 et C-7 *chaîne*), 28,4 (C-4 et C-9 *chaîne*), 25,8 (C-3 et C-10 *chaîne*).

2',3',4',6'-(tetra-O-allyl)-1-O-méthyl- α -D-glucopyranoside (32)



Dans un ballon de 100 mL, on dissout 1 g 1-O-méthyl- α -D-glucoside (5,2 mmol) dans 18 mL de DMSO, sous agitation vigoureuse. On ajoute 1,8 mL de soude concentrée (à raison de 20 g de pastilles de soude dans 20 mL d'eau); il se forme un gel. On ajoute 2,7 mL de bromure d'allyle ($3,1 \cdot 10^{-2}$ mol ; 6 éq.) et on laisse agiter à température ambiante 20h.

Le brut réactionnel est extrait au chloroforme (100 mL) et lavé par 2 fois 100 mL d'eau. On sèche sur $MgSO_4$, on filtre et on évapore. Le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice avec l'éluant chloroforme pur puis le gradient d'éluant chloroforme/éthanol 99/1 puis 98/2. Le produit *peralkylé* **32** est obtenu avec 65% de rendement (1,21 g) sous forme d'une huile jaune.

composé 32

R_f = 0,8 (CHCl₃/EtOH 95/5).

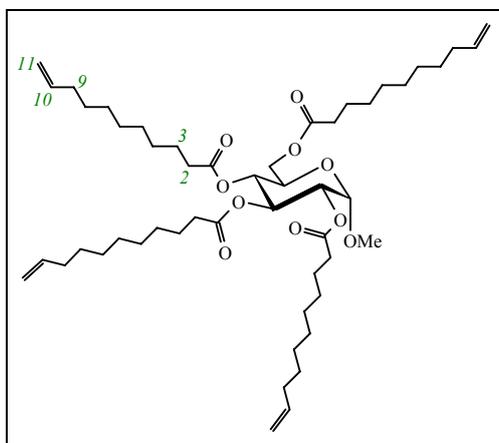
$[\alpha]_D^{20} = 70,5$ ($c = 0,6$, CHCl₃).

IR (KBr): 3074 cm⁻¹ ($\nu =CH_2$) ; 2909 cm⁻¹ ($\nu_{asym} CH_2$) ; 2856 cm⁻¹ ($\nu_{sym} CH_2$).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 6,02-5,86 (m, 4 H) H- β , 5,31-5,22 (m, 4 H) H- γ *trans*, 5,20-5,16 (m, 4 H) H- γ *cis*, 4,77 (d, 1 H, $J = 3,6$ Hz) H-1 *glc*, 4,38-3,98 (m, 9 H) H- α et H-2 *glc*, 3,73-3,61 (m, 4 H) H-3 *glc*, H-4 *glc*, H-5 *glc*, H-6 *glc*, 3,39 (s, 3 H) OMe.

RMN ¹³C (CDCl₃, δ): 135,4-135,0-134,9-134,6 (CH=), 117,6-117,2-116,7-116,5 (=CH₂), 98,3 (C-1 *glucose*), 79,4 (C-2 *glucose*), 73,9-72,6-72,5 (C-3 C-4 C-5 *glucose*), 70,0 (CH₂ chaîne) 68,5 (C-6 *glucose*), 55,1(O-CH₃).

2',3',4',6'-tetrakis-(undec-10-èn-1-oate de 1'-méthyl- α -D-glucopyranoside) (33)



On dissout 1 g de 1-*O*-méthyl- α -D-glucoside commercial (5,2 mmol), 8,8 éq. de chlorure d'undécynoyle (9,8 mL ; $4,55 \cdot 10^{-2}$ mol) et 6 éq. de DMAP (3,8 g ; $3,1 \cdot 10^{-2}$ mol) dans 10 mL de DMAc, et on laisse le milieu réactionnel surmonté d'une garde à CaCl_2 pendant 23h30, sous agitation à température ambiante.

Le brut réactionnel est solubilisé dans le chloroforme (50 mL) et lavé à l'eau (2 fois 50 mL). On sèche sur MgSO_4 , on filtre et on évapore. Le produit est purifié sur colonne de gel de silice avec le gradient d'éluant dichlorométhane / éther de pétrole 7/3 puis 4/1 pour conduire au produit *perestérifié* **33** avec 59% de rendement (2,61 g).

composé 33

huile jaune ; $R_f = 0,63$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 98/2).

$[\alpha]_D^{20} = 40,6$ ($c = 1,2$, CHCl_3).

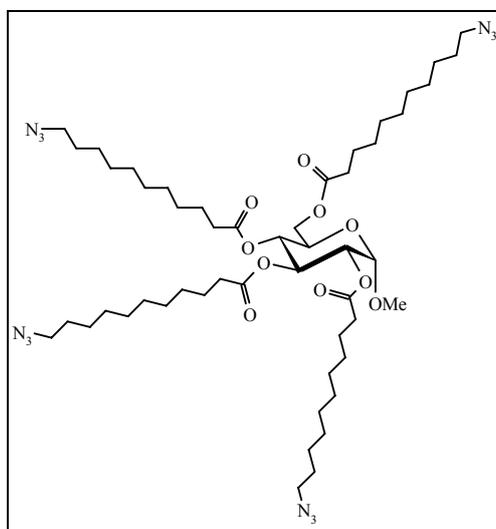
IR (KBr): 3077 cm^{-1} ($\nu = \text{CH}_2$) ; 2927 cm^{-1} ($\nu_{\text{asym}} \text{CH}_2$) ; 2855 cm^{-1} ($\nu_{\text{sym}} \text{CH}_2$).

SM (IC): $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{51}\text{H}_{86}\text{O}_{10}\text{Na}$ $M_{\text{calculée}}=882,2$ $M_{\text{trouvée}}=881,6$.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ): voir Tableau 30 (Chapitre II, § I.3.1.).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ): 173,4-173,0-172,6-172,2 (C=O), 139,2-139,1 (CH=), 114,2-114,1 ($=\text{CH}_2$), 96,8 (C-1 *glucose*), 70,8 (C-2 *glucose*), 69,7 (C-4 *glucose*), 68,3 (C-3 *glucose*), 67,3 (C-5 *glucose*), 61,8 (C-6 *glucose*), 55,4 (O- CH_3), 34,2-34,1-34,0 (C-2 *chaîne*), 33,8 (C-9 *chaîne*), 29,3-29,2-29,1-29,0-28,9 (C-8 à C-4 *chaîne*), 24,9-24,8 (C-3 *chaîne*).

2',3',4',6'-tetrakis-(11-azido-undécanoate de 1'-méthyl- α -D-glucopyranoside) (36)



Dans un bicol de 25 mL surmonté d'une garde à CaCl_2 , on dissout 140 mg de 1-*O*-méthyl- α -D-glucoside (0,72 mmol) et 12 éq. de chlorure de tosylate (1,65 g ; 8,7 mmol) dans 10 mL de DMAc. On rajoute 12éq. d'ester azidé **23** (1,96 g ; 8,6 mmol) et on place le mélange réactionnel sous agitation magnétique à 80°C à reflux, pendant 66h. Le DMAc est évaporé sous pression réduite.

Le brut réactionnel est repris dans 40 mL de chloroforme puis lavé avec 25 mL d'eau aditionnée de 5 mL d'acide chlorhydrique à 5%, puis avec 2x50 mL d'eau. On sèche sur MgSO_4 , on filtre et on évapore. Le produit est purifié par chromatographie sur plaques préparatives de gel de silice avec l'éluant chloroforme/éthanol 79/1. On révèle à l'iode. La bande majoritaire située en haut de la plaque est récupérée et désorbée dans 50 mL d'un mélange chloroforme/éthanol 4/1. On filtre sur célite, on évapore et le composé **36** est obtenu avec un rendement de 82% (609 mg) sous forme d'une huile jaune qui cristallise au réfrigérateur.

composé 36

$R_f = 0,85$ ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 99/1).

$[\alpha]_D^{20} = 35,8$ ($c = 0,7$, CHCl_3).

IR (KBr): 2928 cm^{-1} ($\nu_{\text{asym}} \text{CH}_2$) ; 2855 cm^{-1} ($\nu_{\text{sym}} \text{CH}_2$) ; 2096 cm^{-1} (νN_3) ; 1746 cm^{-1} ($\nu \text{C=O}$).

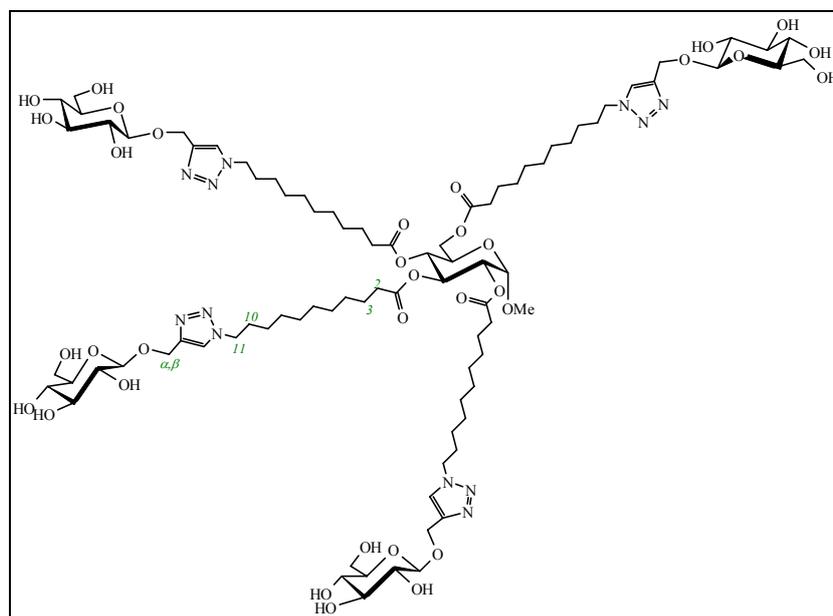
SM (IC): $[M+Na]^+$ $C_{51}H_{90}O_{10}N_{12}Na$ $M_{calculée}=1054,3$ $M_{trouvée}=1053,5$.

$[M+K]^+$ $C_{51}H_{90}O_{10}N_{12}K$ $M_{calculée}=1070,4$ $M_{trouvée}=1069,5$.

RMN 1H ($CDCl_3$, δ): 5,46 (de, 1 H, $J = 2,8$ Hz) H-4'*glc*, 5,37 (dt, 1 H, $J = 3,6 / 10,8$ Hz) H-3'*glc*, 5,15 (dt, 1 H, $J = 3,4 / 10,8$ Hz) H-2'*glc*, 4,99 (t, 1 H, $J = 4,1$ Hz) H-1'*glc* β , 4,19 (te, 1 H, $J = 6,6$ Hz) H-5'*glc*, 4,13 (dd, 1 H, $J = 7,0 ; 9,3$ Hz) H-6'a *glc*, 4,06 (dd, 1 H, $J = 6,5 / 11,2$ Hz) H-6'b *glc*, 3,43 (s, 3 H) OMe, 3,25 (t, 8 H, $J = 7,0$ Hz) H-11 chaîne, 2,38 (t, 2 H, $J = 7,5$ Hz) H-2 chaîne (*I^{aire}*), 2,28 (m, 6 H) H-2 chaîne (*II^{aire}*), 1,59 (quint, 16 H, $J = 7,1$ Hz) H-3 chaîne et H-10 chaîne, 1,30 (m, 48 H) H-4 chaîne à H-9 chaîne.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 173,2-173,1-172,9-172,5 (COOH), 97,3 (C-1 *glucose*), 68,2 (C-4 *glucose*), 68,0 (C-2 *glucose*), 67,4 (C-3 *glucose*), 66,4 (C-5 *glucose*), 61,7 (C-6 *glucose*), 55,6 (O-CH₃), 51,5 (C-11 chaîne), 34,15-34,07-34,03-34,01 (C-2 chaîne), 29,7-29,45-29,4-29,3-29,23-29,21-29,14-29,08-29,04-26,7-25,1-25,02-24,8-24,6 (C-4 chaîne à C-9 chaîne), 28,85-24,9 (C-3 chaîne et C-10 chaîne).

2',3',4',6'-tetrakis-9-{4''-(β-D-glucopyranosyloxyméthyl)-[1',2',3']-triazol-1'-yl}-undécanoate de 1'-méthyl-α-D-glucopyranoside (37)



Dans un ballon de 10 mL, on dissout le précurseur tétraazidé **36** (29 mg ; $2,8 \cdot 10^{-5}$ mol) et 11,5 éq. de précurseur acétylénique **34** (70 mg ; 0,32 mmol) dans 0,8 mL de THF puis on place le milieu réactionnel à 40°C sous agitation magnétique. On ajoute 2 éq. de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (11,5 mg ; $5,8 \cdot 10^{-5}$ mol) dissous dans 0,2 mL de THF, puis 0,65 éq. d'ascorbate de sodium (14,3 mg ; $7,2 \cdot 10^{-5}$ mol) dissous dans quelques gouttes d'eau distillée.

Après 9 jours, on purifie directement le brut réactionnel sur plaques préparatives de gel de silice avec l'éluant chloroforme/éthanol/méthanol/eau 28/10/10/2. On révèle à l'iode. La bande majoritaire est désorbée dans 50 mL d'un mélange chloroforme/éthanol/méthanol/eau 28/10/10/2. Après filtration sur célite et évaporation, le composé "star-like" **37** est obtenu avec 47% de rendement (25 mg).

composé 37

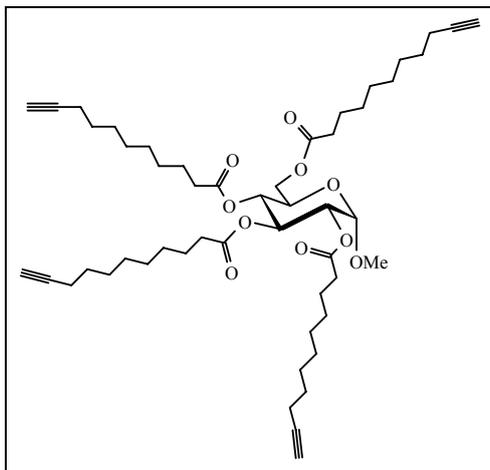
huile ; $R_f = 0,22$ ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH}/\text{MeOH}/\text{eau}$ 28/10/10/2).

SM (electrospray): $[\text{M}+2\text{Na}]^{2+}$ $\text{C}_{87}\text{H}_{146}\text{O}_{34}\text{N}_{12}\text{Na}_2$ $M_{\text{calculée}}=1927,2$ $M_{\text{trouvée}}=975,0$.

RMN ^1H ($\text{DMSO } d_6$, δ): 8,01 (s, 4 H) H-triazole, 5,38 (m, 1 H) H-4 glc central, 5,20 (m, 1 H) H-3 glc central, 5,00 (dd, 1 H, $J = 3,3 / 10,8$ Hz) H-2 glc central, 4,98 (d, 4 H, $J = 12,4$ Hz) H- α propynyl, 4,93 (d, 1 H, $J = 3,3$ Hz) H-1 α glc central, 4,78 (d, 4 H, $J = 12,4$ Hz) H- β propynyl, 4,39 (t, 8 H, $J = 7,1$ Hz) H-1 chaîne, 4,24 (d, 4 H, $J = 7,8$ Hz) H-1'glc β , 4,18 (t, 1 H, $J = 6,4$ Hz)

H-5 *glc central*, 3,87 (dd, 4 H, $J = 1,4 / 11,1$ Hz) H-6'a *glc*, 3,67 (dd, 4 H, $J = 5,3 / 11,9$ Hz)
H-6'b *glc*, 4,06 (dd, 1 H, $J = 6,6 / 9,3$ Hz) H-6a *glc central*, 4,04 (dd, 1 H, $J = 6,5 / 11,2$ Hz)
H-6b *glc central*, 3,35 (t, 4 H, $J = 8,9$ Hz) H-4'*glc*, 3,34 (m, 4 H) H-5'*glc*, 3,30 (s, 3 H) OMe,
3,21 (t, 8 H, $J = 8,3$ Hz) H-11 *chaîne*, 3,04 (t, 4 H, $J = 9,0$ Hz) H-3'*glc*, 2,97 (t, 4 H, $J = 8,5$ Hz)
H-2'*glc*, 2,36 (t, 8 H, $J = 7,5$ Hz) H-2 *chaîne*, 1,89 (quint, 16 H, $J = 7,0$ Hz) H-10 *chaîne*, 1,59
(quint, 16 H, $J = 7,6$ Hz) H-3 *chaîne*, 1,30 (m, 48 H) H-4 *chaîne* à H-9 *chaîne*.

2',3',4',6'-tetrakis-(undéc-10-yn-1-oate de 1'-méthyl- α -D-glucopyranoside) (38)



Dans un bicol de 25 mL surmonté d'une garde à CaCl_2 , on dissout 66 mg de 1-*O*-méthyl- α -D-glucoside (0,34 mmol) dans 4 mL de DMAc. On rajoute 4 éq. de pyridine (110 μL ; 1,4 mmol), 6 éq. de chlorure de tosylo (395 mg ; 2,1 mmol) et 8 éq. d'acide 10-undécynoïque (499 mg ; 2,7 mmol). On porte le mélange réactionnel à 80°C à reflux, sous agitation magnétique pendant 166h. On évapore le DMAc sous vide, et on azéotrope la pyridine avec 3 fois 30 mL de toluène.

Le brut réactionnel est solubilisé avec 30 mL de chloroforme, puis lavé avec 3 fois 30 mL d'eau. On sèche sur MgSO_4 , on filtre et après évaporation du chloroforme, on chromatographie sur plaques préparatives de silice avec l'éluant chloroforme/éthanol 99/1. On révèle à l'iode. La bande majoritaire est désorbée dans 50 mL d'un mélange chloroforme/éthanol 4/1 puis filtrée sur célite et évaporée. Le produit **38** est isolé avec 62% de rendement (181 mg) sous forme d'une huile qui cristallise au réfrigérateur.

composé 38

R_f = 0,20 ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 99/1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 55,4$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

IR (KBr): 3292 cm^{-1} ($\nu \equiv \text{C-H}$), 2930 cm^{-1} ($\nu_{\text{asym}} \text{CH}_2$); 2856 cm^{-1} ($\nu_{\text{sym}} \text{CH}_2$) ; 2112 cm^{-1} ($\nu \text{C} \equiv \text{C}$), 1745 cm^{-1} ($\nu \text{C}=\text{O}$).

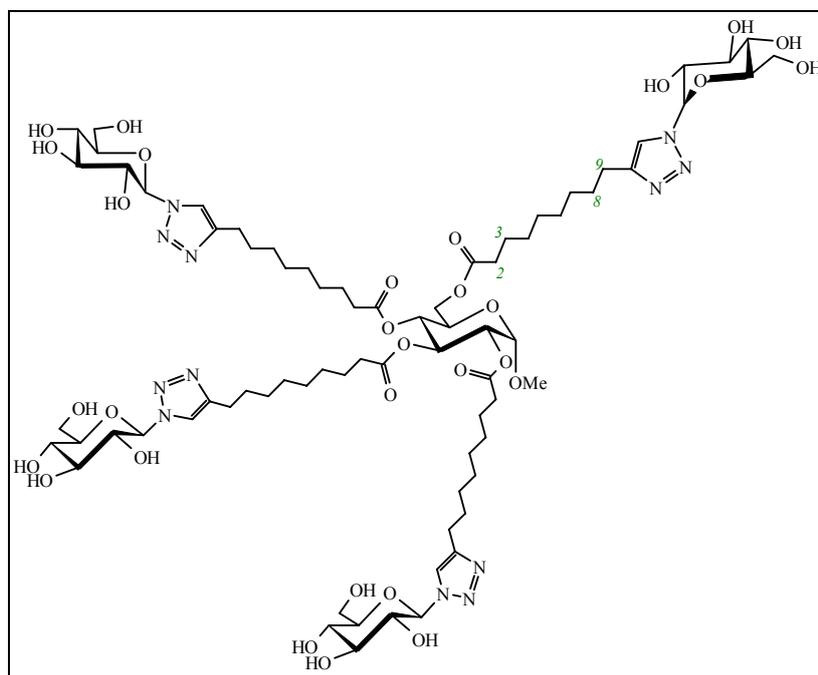
SM (IC): $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{51}\text{H}_{78}\text{O}_{10}\text{Na}$ $M_{\text{calculée}}=874,2$ $M_{\text{trouvée}}=873,5$.

$[\text{M}+\text{K}]^+ \text{C}_{51}\text{H}_{78}\text{O}_{10}\text{K}$ $M_{\text{calculée}}=890,3$ $M_{\text{trouvée}}=889,4$.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ): voir Tableau 32 (Chapitre II, § II.1.2.).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ): 173,2-173,1-172,8-172,5 (COOH), 97,3 (C-1 *glucose*), 68,2 (C-4 *glucose*), 84,73-84,7-84,66-84,64 ($\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$), 68,1 ($\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$), 68,0 (C-2 *glucose*), 67,4 (C-3 *glucose*), 66,3 (C-5 *glucose*), 61,7 (C-6 *glucose*), 55,5 (O- CH_3), 34,13-34,06-34,02-34,0 (C-2 *chaîne*), 29,14-29,11-29,07-29,04-28,99-28,94-28,90-28,70-28,68-28,44 (C-4 à C-7 *chaîne*), 25,0-24,9-24,8-24,6 (C-3 et C-8 *chaîne*), 18,4 (C-9 *chaîne*).

2',3',4',6'-tetrakis-9-{1''-N1-(β-D-glucopyranosyl)-[1',2',3']-triazol-4'-yl}-undécanoate de 1'-méthyl-α-D-glucopyranoside (39)



Dans un ballon de 10 mL, on dissout 71 mg de précurseur tetraacétylénique **38** ($8,3 \cdot 10^{-5}$ mol) et 6 éq. de précurseur azidé **35** (102 mg ; $4,9 \cdot 10^{-4}$ mol) dans 1,2 mL d'un mélange *tert*iobutanol/eau 1/1, puis le mélange réactionnel est porté à 40°C sous agitation magnétique. On ajoute 0,7 éq. d'acétate de cuivre (11,6 mg ; $5,8 \cdot 10^{-5}$ mol), puis 0,82 éq. d'ascorbate de sodium (13,7 mg ; $6,9 \cdot 10^{-5}$ mol).

Après 4 jours, on purifie directement le brut réactionnel sur plaques préparatives de gel de silice avec l'éluant chloroforme/éthanol/méthanol/eau 28/10/10/2. On révèle à l'iode. La bande majoritaire est désorbée dans 50 mL d'un mélange chloroforme/éthanol/méthanol/eau 28/10/10/2, puis filtrée sur célite et évaporée. Le composé "star-like" **39** est obtenu avec 30% de rendement (42 mg).

composé 39

R_f = 0,24 (CHCl₃/EtOH/MeOH/eau 28/10/10/2).

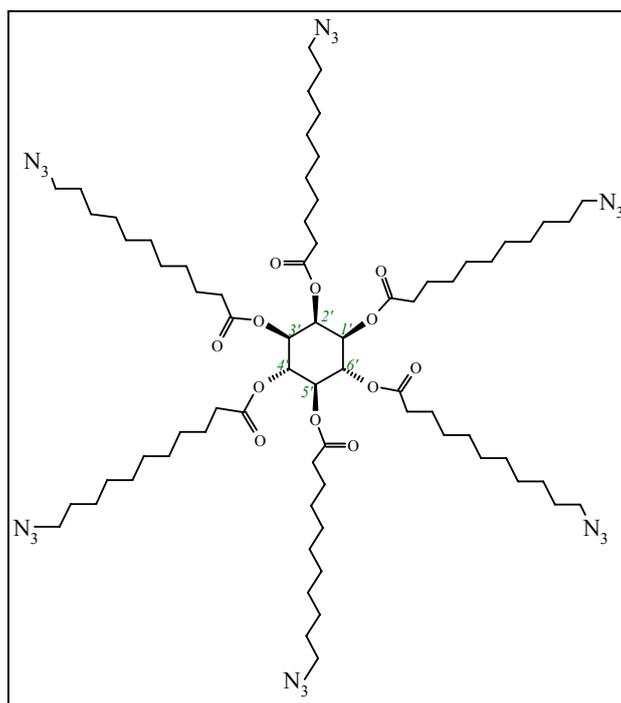
SM (electrospray): [M+Na]⁺ C₇₅H₁₂₂O₃₀N₁₂Na M_{calculée}=1694,9 M_{trouvée}=1693,9.

[M+K]⁺ C₇₅H₁₂₂O₃₀N₁₂Na₂ M_{calculée}=1717,85 M_{trouvée}=858,7.

RMN ¹H (DMSO *d*₆, δ): 7,99 (s, 4 H) H-triazole, 5,44 (d, 4 H, *J* = 9,2 Hz) H-1'β *glc*, 5,38 (m, 1 H) H-4 *glc central*, 5,36 (de, 4 H, *J* = 2,8 Hz) OH-*secondaire*, 5,23 (dd, 4 H,

$J = 3,2 / 10,8$ Hz) OH-*secondaire*, 5,20 (m, 1 H) H-3 *glc central*, 5,13 (de, 4 H, $J = 3,1$ Hz) OH-*secondaire*, 5,00 (dd, 1 H, $J = 3,3 / 10,8$ Hz) H-2 *glc central*, 4,93 (d, 1 H, $J = 3,3$ Hz) H-1 α *glc central*, 4,63 (se, 4 H) OH-*primaire*, 4,18 (t, 1 H, $J = 6,4$ Hz) H-5 *glc central*, 4,06 (dd, 1 H, $J = 6,5 / 11,2$ Hz) H-6a *glc central*, 4,04 (dd, 1 H, $J = 6,6 ; 9,3$ Hz) H-6b *glc central*, 3,70 (m, 8 H) H-2' *glc* et H-3' *glc*, 3,45 (m, H) H-6'a *glc*, 3,41 (d, 4 H, $J = 8,0$ Hz) H-4' *glc*, 3,37 (m, 4 H) H-6'b *glc*, 3,32 (s, 3 H) OMe, 3,22 (m, 4 H) H-5' *glc*, 2,58 (t, 8 H, $J = 7,0$ Hz) H-9 *chaîne*, 2,38 (t, 2 H, $J = 7,5$ Hz) H-2 *chaîne (I^{aire})*, 2,26 (m, 6 H) H-2 *chaîne (II^{aire})*, 1,56 (m, 8 H) H-3 *chaîne*, 1,47 (m, 8 H) H-8 *chaîne*, 1,26 (m, 36 H) H-4 *chaîne* à H-7 *chaîne*.

1',2',3',4',5',6'-hexakis-(11-azido)-undécanoate de myo-inositol (40)



On applique le protocole d'estérification précédemment utilisé pour la synthèse du composé **36** à partir de 90 mg de *myo*-inositol (0,5 mmol), 10 éq. de chlorure de tosylo (0,95 g) et 10 éq. de précurseur azidé **23** (1,14 g ; 5 mmol) dissous dans 4 mL de DMAc à 60°C sous agitation pendant 72h. Après évaporation du DMAc et traitement, le produit est purifié par chromatographie sur plaques préparatives de gel de silice avec l'éluant chloroforme/éthanol 97/3. Le composé azidé **40** est obtenu avec 40% de rendement (285 mg).

composé 40

R_f = 0,76 (CHCl₃/EtOH 96/4).

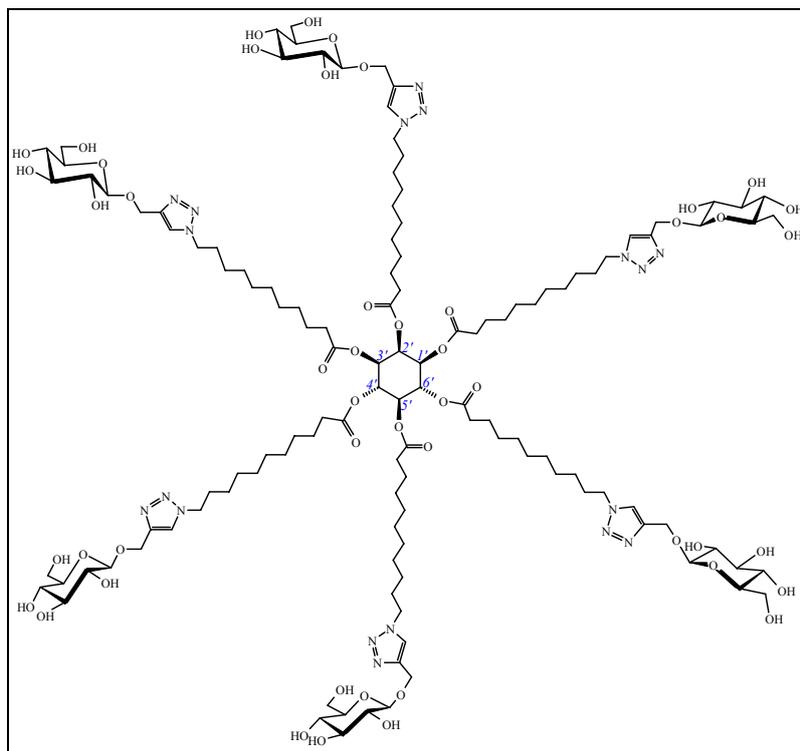
IR (KBr): 2926 cm⁻¹ (ν_{asym} CH₂); 2854 cm⁻¹ (ν_{sym} CH₂); 2093 cm⁻¹ (ν N₃); 1754 cm⁻¹ (ν C=O).

SM (IC): [M+Na]⁺ C₇₂H₁₂₆O₁₂N₁₈Na M_{calculée}=1458,9 M_{trouvée}=1458,2.

RMN ¹H (CDCl₃, δ): voir Tableau 35 (Chapitre II, § III.1.).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ): 172,5-172,3-172,1-172,0 (COOH), 70,6 (C-5 *inositol*), 69,2 (C-4 et C-6 *inositol*), 68,5-68,4 (C-1 et C-3 *inositol*), 68,0 (C-2 *inositol*), 54,8 (C-11 *chaîne*), 34,1-34,05-34,0 (C-1 *équatorial*), 33,8 (C-1 *axial*), 30,3 à 28,8 (C-4 à C-9 *chaîne*), 26,7 à 24,6 (C-3 et C-10 *chaîne*).

1',2',3',4',5',6'-hexakis-11-{4''-(β-D-glucopyranosyloxyméthyl)-[1'',2'',3'']-triazol-1''-yl}-undécanoate de myo-inositol (41)



Dans un ballon de 10 mL, 150 mg de précurseur azidé **40** ($1,44 \cdot 10^{-5}$ mol) et 10,5 éq. de précurseur propargylé **34** (239 mg ; $2 \cdot 10^{-3}$ mol) sont dissous dans 0,5 mL de THF. On rajoute 1,8 éq. d'acétate de cuivre (37,5 mg ; $1,9 \cdot 10^{-4}$ mol), puis 3,7 éq. d'ascorbate de sodium (76,6 mg ; $3,86 \cdot 10^{-4}$ mol) dissous dans 2 gouttes d'eau. On laisse agiter 24h à température ambiante. On ajoute à nouveau 3,6 éq. d'acétate de cuivre (75,1 mg ; $3,76 \cdot 10^{-4}$ mol).

Après 24h d'agitation à 40°C, on purifie directement le brut réactionnel sur plaques préparatives de gel de silice avec l'éluant chloroforme/éthanol/méthanol/eau 28/10/10/2. On récupère la bande la plus intense située en bas de la plaque. On la désorbe avec le mélange chloroforme/éthanol/méthanol/eau 28/10/10/2 puis on filtre sur célite et on évapore. Le composé "star-like" **41** est obtenu avec 46% de rendement (132 mg).

composé 41

R_f = 0,20 (CHCl₃/EtOH/MeOH/eau 28/10/10/2).

[α]_D²⁰ = -27,5 (c = 1,3, H₂O).

SM (electrospray): [M+Na]⁺ C₁₂₆H₂₁₀O₄₈N₁₈Na M_{calculée}=2768,1 M_{trouvée}=2766,4.

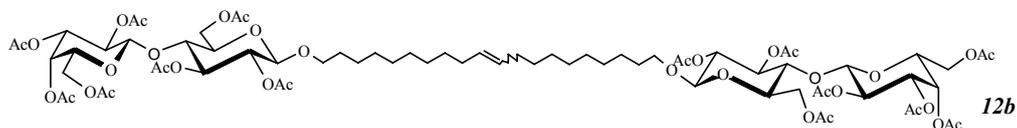
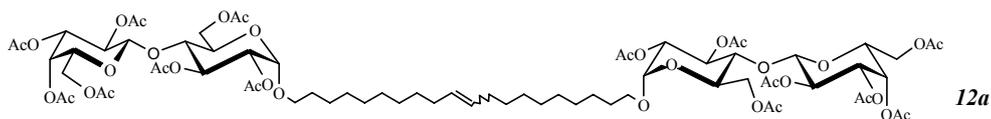
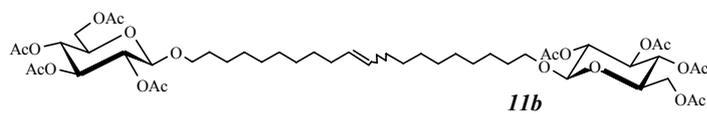
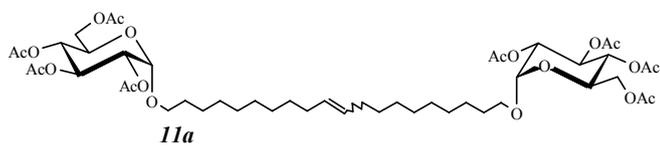
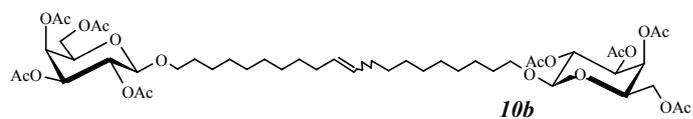
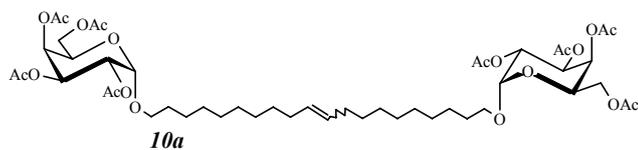
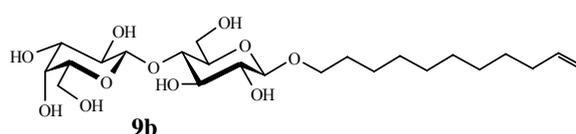
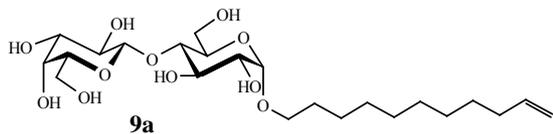
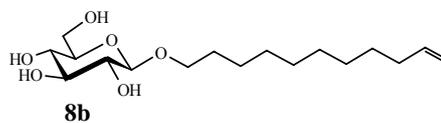
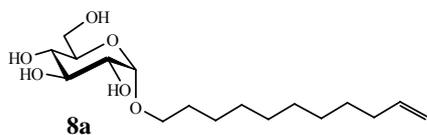
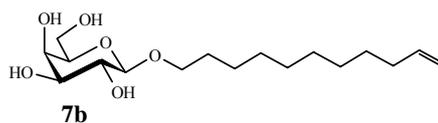
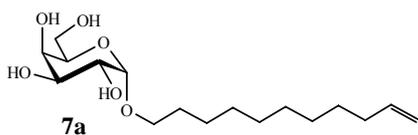
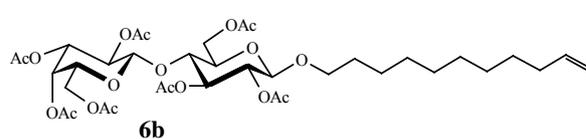
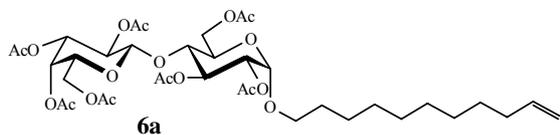
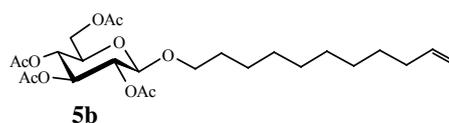
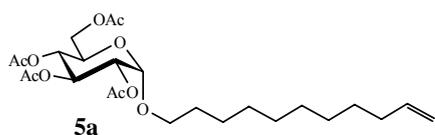
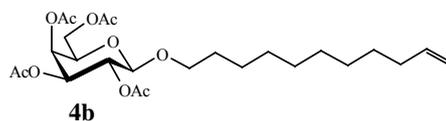
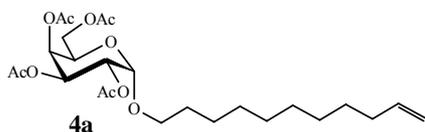
RMN ¹H (CD₃OD + D₂O, δ): voir (Chapitre II, § III.2.).

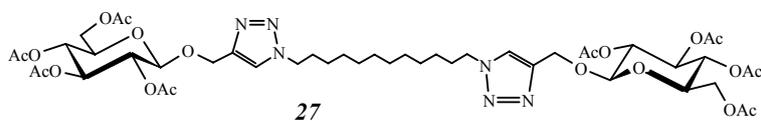
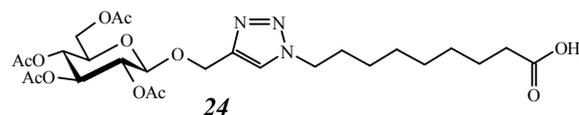
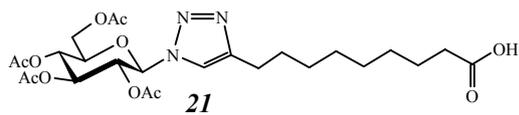
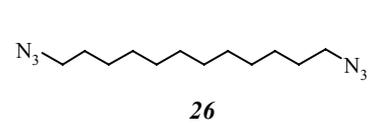
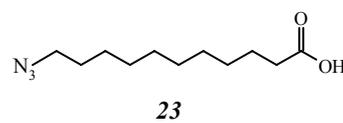
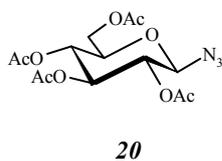
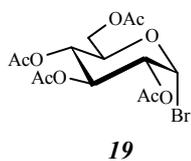
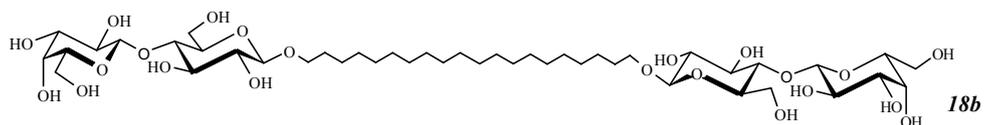
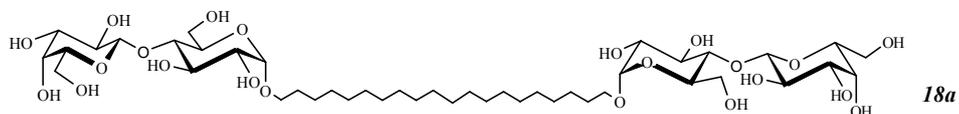
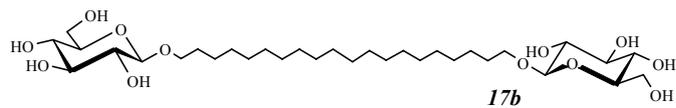
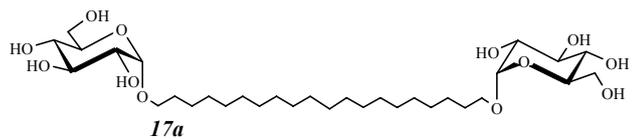
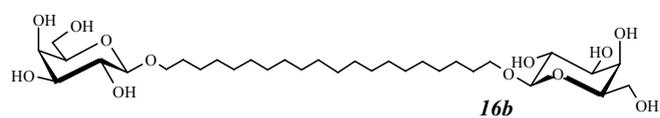
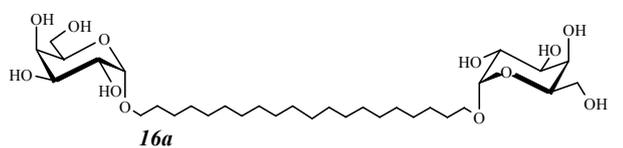
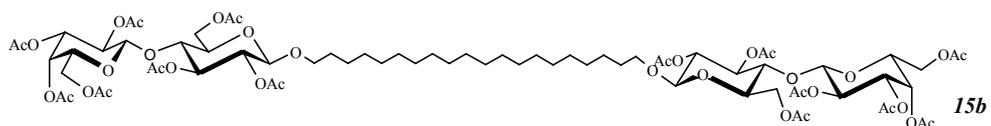
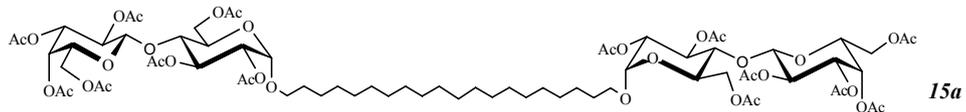
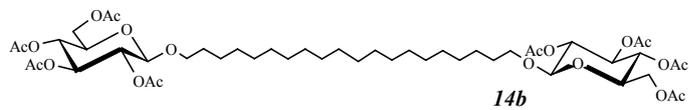
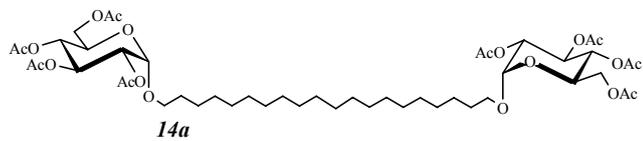
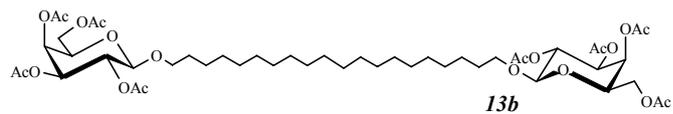
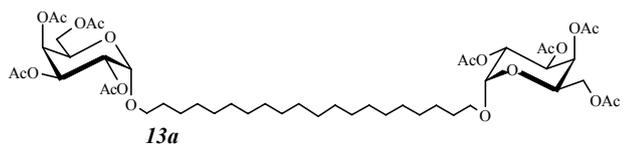
ANNEXE

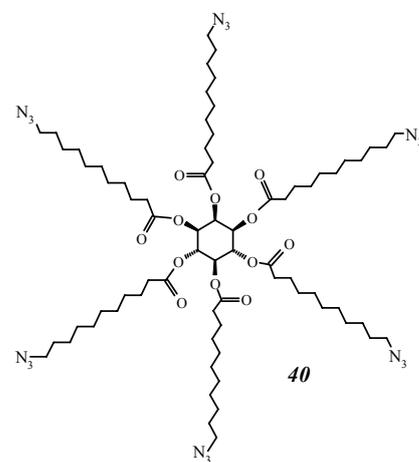
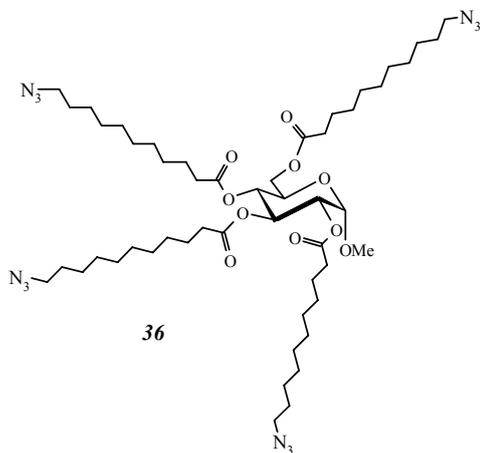
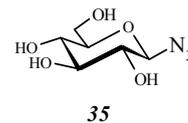
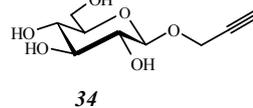
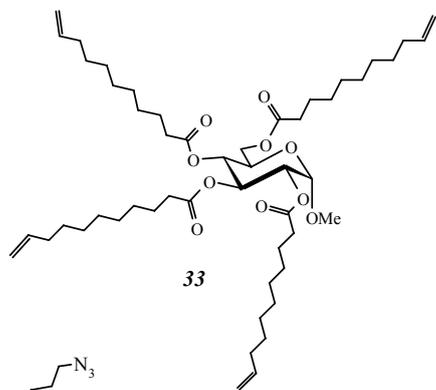
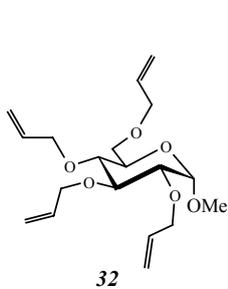
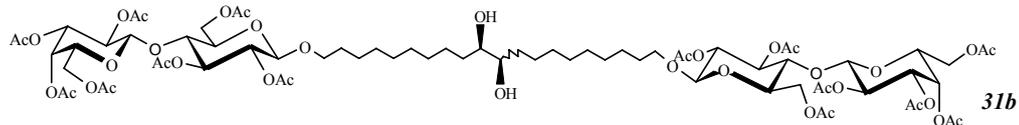
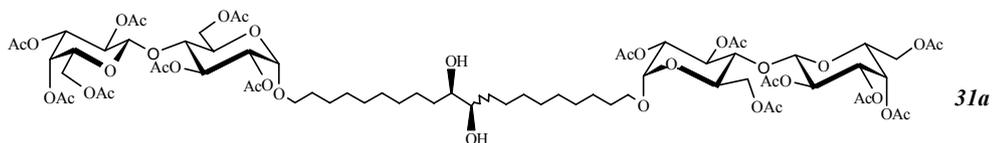
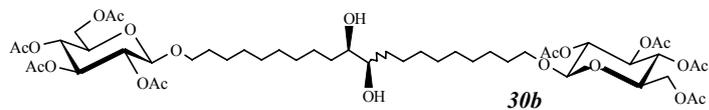
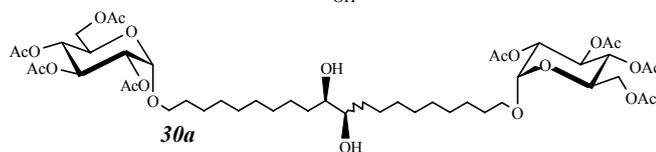
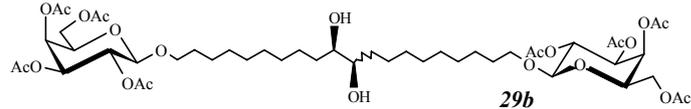
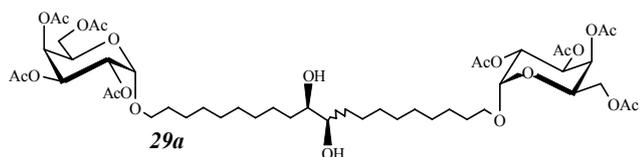
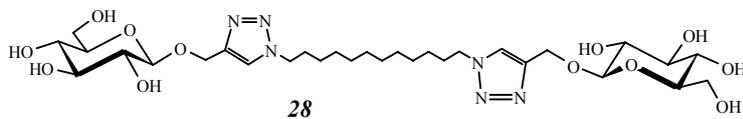
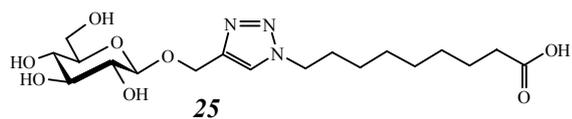
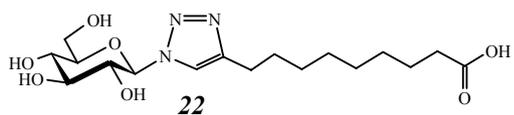
LISTE DES MOLÉCULES
SYNTHÉTISÉES

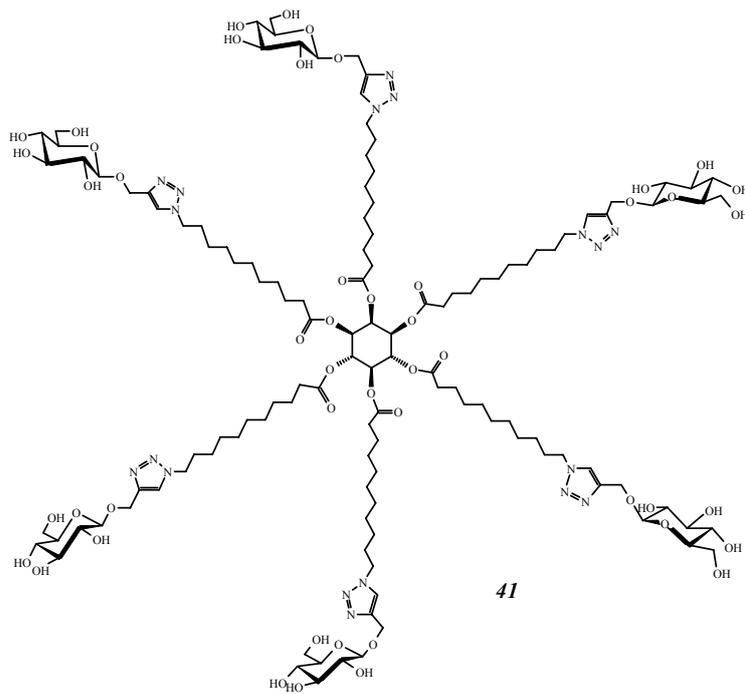
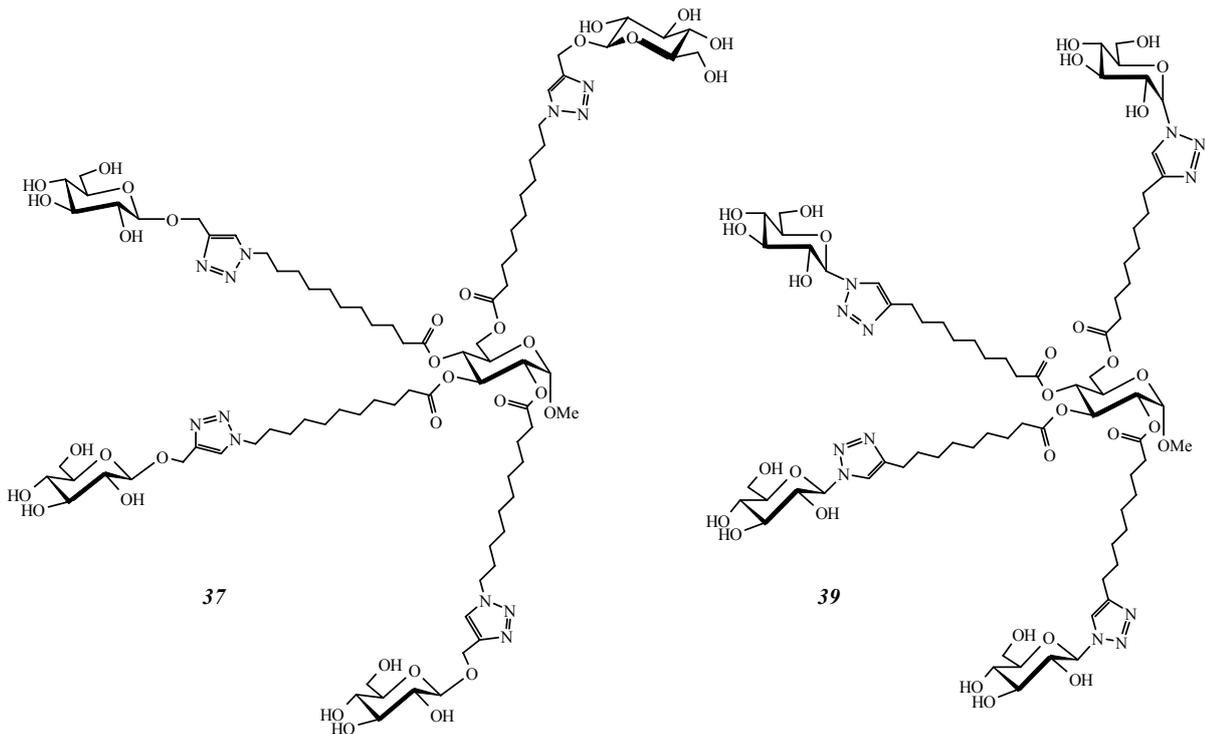
LISTE DES MOLÉCULES

SYNTHÉTISÉES









NOUVELLES MÉTHODES D'ÉLABORATION DE TENSIOACTIFS GLYCOSYLÉS PAR MÉTATHÈSE CROISÉE ET CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE

Ce travail propose la synthèse et la caractérisation de molécules tensioactives originales, élaborées à partir de glucides. Ces composés, connus pour leur biodégradabilité, sont employés couramment dans les détergents, les cosmétiques mais également par certaines industries telles que la métallurgie, les peintures...

Deux familles de tensioactifs glucidiques, de type monocaténaire et bolaformes, ont été obtenues à l'issue d'une *O*-glycosylation par activation micro-onde et d'une réaction de métathèse croisée. Par analogie, une approche par la cycloaddition 1,3-dipolaire ou "Click-Chemistry" a conduit à de nouveaux monomères et dimères, triazolés. Enfin, des composés polysubstitués originaux, nommés "star-like", ont été synthétisés par l'estérification d'un acide carboxylique à longue chaîne sur un noyau central (méthylglucose ou *myo*-inositol) suivie du greffage par "Click-Chemistry" de sucres en périphérie de la structure. L'étude des propriétés de surface de ces molécules a été réalisée et en particulier la mesure de la tension superficielle en fonction de la concentration, ainsi que la détermination de leur CMC.

Mots clés: tensioactifs - glucides - chimie verte - "Click-Chemistry" – métathèse croisée - monocaténaire - bolaformes.

NEW METHODS FOR THE SYNTHESIS OF GLYCOSYLATED SURFACTANTS BY CROSS-METATHESIS AND 1,3-DIPOLAR CYCLOADDITION

This work deals with the synthesis and the characterization of original surfactants, starting from carbohydrates. These attractive compounds, known for their biodegradability, are commonly employed in cleansing agents, cosmetics but also by few industries such as metallurgy, paintings...

Two types of glucidic surfactants, monocatenary and bolaforms, were obtained after *O*-glycosylation using microwave activation and cross metathesis. By analogy, an approach using 1,3-dipolar cycloaddition named "Click-Chemistry" led to new triazolic monomers and dimers. Lastly, original polysubstituted compounds, named "star-like", were synthesized by esterification of a carboxylic acid with a long chain on a central core (methylglucose or *myo*-inositol). Then, "Click-Chemistry" was used to graft sugar units in the periphery of the structure. Surface properties of tensioactive molecules were studied and particularly the measurement of the surface tension according to the concentration, with the determination of their CMC.

Keywords: surfactants - carbohydrates - green chemistry - "Click-Chemistry" - metathesis - monocatenary - bolaforms.