

## LE GROUPE TRICHLOROACÉTYLE COMME SUBSTITUANT TEMPORAIRE; SYNTHÈSE DU GENTIOTÉRAOSE\*

GÉRARD EXCOFFIER<sup>†</sup>, DIDIER Y. GAGNAIRE ET MICHEL R. VIGNON

*Centre de Recherche sur les Macromolécules Végétales, CNRS, B.P. 53, 38041 Grenoble (France)*

(Reçu le 16 mai 1975; accepté sous forme modifiée le 10 octobre 1975)

### ABSTRACT

Glycosylation of 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranose with 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl bromide and 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-trichloroacetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl bromide, in the presence of mercuric cyanide, is 96-98% stereospecific. The trichloroacetyl group has been used as a temporary protecting group in a sequential synthesis of gentiotriose and gentiotetraose derivatives, first in homogeneous phase, and subsequently on a polymeric support; in the latter case the yield is about 70%.

### SOMMAIRE

La stéréospécificité de la glycosylation du 1,2,3,4-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranose par le bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyle et le bromure de 2,3,4-tri-*O*-acétyl-6-*O*-trichloroacétyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyle en présence de cyanure mercurique est de 96-98 %. Le groupe trichloroacétyle a été utilisé comme substituant temporaire dans une synthèse séquentielle de dérivés du gentiotriose et du gentiotétraose en phase homogène, puis dans la synthèse du gentiotétraose sur polymère support; dans ce cas, le rendement par rapport à la première unité ancrée est voisin de 70 %.

### INTRODUCTION

L'emploi d'un polymère support pour la synthèse d'oligosaccharides a donné lieu à des résultats intéressants, bien que cette méthode se soit heurtée jusqu'ici à de nombreuses difficultés, concernant notamment la spécificité de la réaction de glycosylation<sup>2</sup>, le choix du support<sup>3,4</sup> et la technique de séparation de l'oligosaccharide et du support<sup>5</sup>.

\*Synthèse d'Oligosaccharides sur Polymère Support. VI. Pour la partie V, voir Réf. 1.

<sup>†</sup>Ce travail fait partie de la thèse de G. Excoffier (Grenoble, Sept. 1974) inventoriée au C.N.R.S. sous le n° A. O. 8299.

Dans une récente note<sup>1</sup>, nous proposions une liaison d'ancrage de type ester 3-benzoylpropionique par l'intermédiaire du C-1 de l'unité glucidique ayant la fonction réductrice. La fragilité de ces esters implique toutefois l'utilisation de conditions réactionnelles particulièrement douces, notamment lors du retrait des groupes temporaires, et au cours de l'étape de glycosylation. Deux types de substituants temporaires ont été précédemment examinés<sup>6,7</sup> en vue de la synthèse séquentielle d'oligosaccharides à jonction glycosidique 1,2-*trans*; les possibilités offertes par le groupe 3-benzoylpropionyle<sup>6</sup> et par le groupe monochloroacétyle<sup>7</sup> sont assez semblables: leur retrait en présence d'autres esters est satisfaisant, sous réserve que l'extrémité réductrice potentielle soit de nature glycosidique.

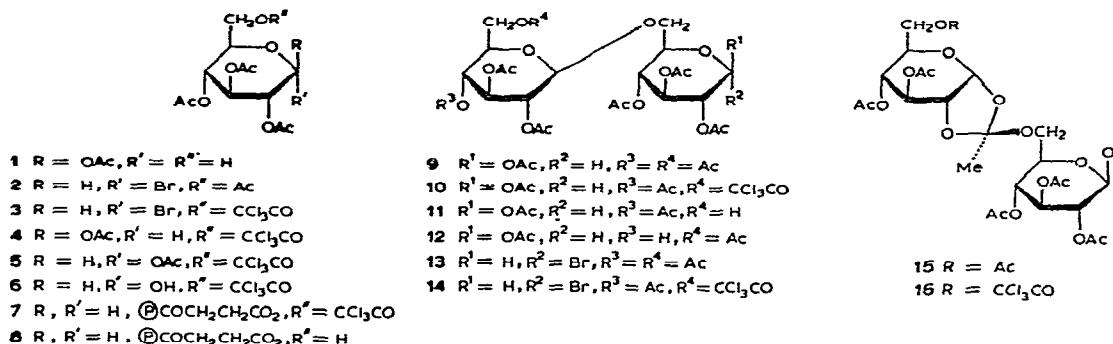
Bien que le groupe trichloroacétyle ait été introduit depuis longtemps en chimie des glucides<sup>8</sup>, son utilisation a été pratiquement restreinte jusqu'ici à la substitution en position 2 des aldoses, obtenue par réaction du pentachlorure de phosphore sur les dérivés peracétylés de configuration 1,2-*trans*. Les esters trichloroacétiques peuvent être ammonolysés dans des solvants aprotiques<sup>8</sup>; ces conditions laissent intacts les esters acétiques et ne provoquent pas de migration. Malgré cette intéressante propriété, le groupe trichloroacétyle n'a été exploité qu'une seule fois<sup>9</sup> comme substituant temporaire, dans le synthèse d'un nucléoside disaccharidique. La raison en est peut être sa fragilité en milieu faiblement basique, ce qui est le cas dans la réaction de Koenigs-Knorr classique utilisant des sels d'argent<sup>10</sup>. On pouvait espérer une meilleure stabilité du groupe trichloroacétyle en présence des catalyseurs acides de la méthode d'Heifnerich<sup>11</sup>. Si le C-2 de l'agent glycosylant porte un groupe participant, l'orientation de la glycosylation en présence de sels mercuriques est plutôt imprévisible dans le cas d'alcools secondaires<sup>12</sup>; par contre, les glycosylations d'alcools primaires ont toujours fourni, jusqu'ici, uniquement des glycosides 1,2-*trans*<sup>13</sup> avec de bons rendements. Compte tenu de cette bonne stéréospécificité, nous avons examiné le comportement du groupe trichloroacétyle au cours d'une synthèse séquentielle des premiers termes des gentiooligosaccharides, puis effectué une série de réactions analogues sur un polymère support insoluble.

#### RÉSULTATS ET DISCUSSION

La glycosylation du 1,2,3,4-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranose (**1**) par le bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyle (**2**) ou son dérivé trichloroacétyle **3** a été réalisée dans le benzène, le 1,2-dichloroéthane, ou l'acetonitrile, en présence de cyanure mercurique. Les conditions expérimentales ont été choisies de façon à limiter les réactions parasites, qui, notamment à température élevée, peuvent devenir prépondérantes. L'examen de la réaction par c.c.m. suggère que trois réactions principales se déroulent concurremment: à partir des bromures **2** ou **3**, la synthèse directe des disaccharides **9** ou **10**, ou la formation d'orthoesters **15** ou **16**; d'autre part, la réaction de ces orthoesters avec l'alcool **1** pour donner les disaccharides **9** ou **10**.

Il se produit en outre plusieurs réactions parasites, en particulier l'acétylation

de l'alcool **1**, et la transformation des bromures de glycosyle en acétates de glycosyle: on trouve, parmi les produits secondaires de la glycosylation de **1** par le bromure **3**, le 1,2,3,4,6-penta-*O*-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranose, et les 1,2,3,4-tétra-*O*-acétyl-6-*O*-trichloroacétyl- $\beta$  et  $\alpha$ -D-glucopyranoses (**4** et **5**); **5** peut être obtenu indépendamment par acétylation de l'hémiacétal **6** résultant de l'hydrolyse du bromure **3**.

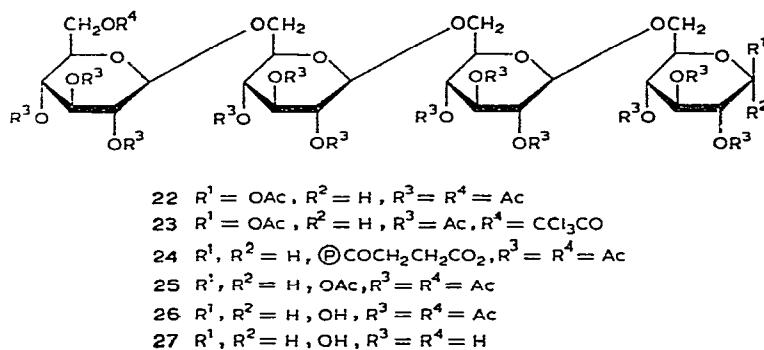
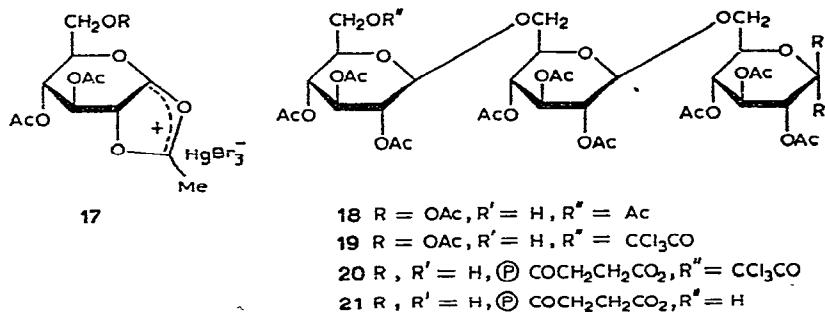


La transformation d'orthoesters en disaccharides (**15**  $\rightarrow$  **9** et **16**  $\rightarrow$  **10**), en présence de bromure mercurique, peut se produire non seulement dans l'acétonitrile, comme le décrivent Kochetkov et Bochkov<sup>14</sup>, mais aussi, plus lentement, dans le dichloroéthane, et, très lentement, dans le benzène; ainsi, l'absence d'orthoester dans certaines conditions expérimentales, par exemple au cours de la glycosylation de **1** par le bromure **2**, dans l'acétonitrile à 20°, n'est peut-être qu'apparente.

Par contre, la relative stabilité des orthoesters (**15** ou **16**), en milieu benzénique permet de vérifier l'influence du substituant de C-6 sur la réactivité<sup>15</sup> de C-1: le remplacement d'un groupe acétoxyle par un groupe trichloroacétoxyle en C-6 augmente la tendance à la formation d'orthoester; d'autre part, le groupe trichloroacétyle désactive nettement C-1.

La formation d'orthoesters à partir d'halogénures de glycosyle 1,2-*cis* est aisée dans des conditions anomérisantes<sup>16</sup>. Dans le cas présent, l'espèce anomérisante est peut-être  $HgBr_3^-$ ; on peut envisager, à partir de l'halogénure **2** ou **3** et du bromure mercurique, un équilibre entre paires d'ions A ( $\alpha$ -D-glucosyle<sup>+</sup> ·  $HgBr_3^-$ ), B ( $\beta$ -D-glucosyle<sup>+</sup> ·  $HgBr_3^-$ ) et **17**. Le cation dioxolanylium de **17** peut réagir, soit par C-1, soit par le centre électrophile<sup>17</sup>; ses réactions en présence de bromure mercurique seraient gouvernées, selon Kochetkov et Bockhov<sup>14</sup>, par la concentration en ions  $HgBr_3^-$ : en concentration suffisante, cet ion protégerait le centre électrophile, favorisant la glycosylation. L'adjonction initiale de bromure de tétrabutylammonium augmente nettement la proportion d'orthoester en favorisant l'anomérisation du bromure de glycosyle.

La stéréospécificité de la glycosylation a été déterminée en r.m.n. à 250 MHz; dans le mélange résultant de la réaction de **1** et **2**, une partie de l'octaacétate du  $\beta$ -gentiobiose (**9**) a été séparée par cristallisation; la fraction disaccharidique du



résidu a ensuite été isolée par c.c.m. préparative et analysée par dosages relatifs du proton  $\text{H}-1'$  de jonction glycosidique de **9** et du proton  $\text{H}-2'$  de l'octaacétate du  $\beta$ -isomaltose<sup>18</sup>.

Les dérivés trichloroacétylés se décomposent assez rapidement sur silice sèche; ceci nous a amené, dans le cas de la glycosylation de **1** par le bromure **3**, à éliminer les groupes trichloroacétyles dans le résidu de cristallisation du disaccharide **10**; après acétylation des positions ainsi libérées, la fraction disaccharidique est isolée et analysée comme décrit précédemment.

Le Tableau I regroupe les résultats relatifs aux glycosylations dans le 1,2-dichloroéthane et l'acetonitrile. On constate l'influence assez limitée du substituant en C-6 sur l'orientation de la réaction; la stéréospécificité peut être considérée comme satisfaisante en vue d'une application à la synthèse sur support solide. Le groupement en C-6' du disaccharide **10** peut être sélectivement libéré, soit par ammonolyse dans le 1,4-dioxane, soit par méthanolysie en présence de pyridine; dans les deux cas, le milieu doit être gardé rigoureusement anhydre au cours de la réaction et de l'évaporation des solvants, jusqu'à élimination totale de la base: **11** est en effet particulièrement sujet à une migration du groupement acétyle de C-4' en C-6'; cette migration (**11**→**12**) a déjà été observée au cours d'une réaction de glycosylation de **11** en présence de carbénate d'argent<sup>19</sup>. L'acétylation de **11** et **12** conduit à l'octaacétate **9**.

TABLEAU I

GLYCOSYLACTION DE **1** (1 MMOL) PAR LES BROMURES **2** ET **3** (1,05 MMOL) EN PRÉSENCE DE CYANURE MERCURIQUE (0,55 MMOL)

Solvant <sup>a</sup>	Halogénure de glycosyle	Temp. (°)	Durée de réaction (h)	Rend. global	Rapport isomaltose: gentiobiose
Dichlorométhane	<b>2</b>	25	24	88	1:49
	<b>3</b>	55	24	83	1:24
Acétonitrile	<b>2</b>	5	24	84	1:49
	<b>3</b>	25	24	80	3:97

<sup>a</sup>8,5 ml.

Le composé **1**, glycosylé par le bromure de 2,3,4-tri-*O*-acétyl-6-*O*-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)- $\alpha$ -D-glucopyranosyle (bromure d'hepta-*O*-acétylgentiobiosyle) (**13**), et par le bromure trichloroacétylé **14**, fournit les trisaccharides **18** et **19**. Enfin, la glycosylation de **11** par les bromures **13** et **14** conduit respectivement aux tétrasaccharides **22** et **23**. Après retrait du groupe trichloroacétyle de **19** et **23**, l'acétylation des produits bruts donne les dérivés peracétylés **18** et **22**. Les alcools primaires intermédiaires pourraient être utilisés à la synthèse de gentiodextrines supérieures.

Toutes les glycosylations ont été réalisées dans des conditions comparables: à température ambiante (sauf pour la préparation de **10** effectuée à 50°), dans l'acétonitrile; la similitude des rendements et le contrôle par c.c.m. prouvent la stabilité des composés trichloroacétylés vis-à-vis des sels mercuriques; cette propriété, jointe à la sélectivité de l'élimination du groupe trichloroacétyle semble faire de celui-ci un substituant temporaire de choix pour la synthèse glycosidique.

Les dérivés acétylés du  $\beta$ -gentiotriose et du  $\beta$ -gentiotétraose ont précédemment été synthétisés par Helferich et Gootz<sup>20</sup> et, récemment, par Takiura *et al.*<sup>19</sup>; les premiers ont opéré par addition d'une unité (le tétraacétate **1**) aux bromures de gentiobiosyle, puis de gentiotriosyle acétylés; les seconds ont procédé à une condensation par blocs (jusqu'à l'hexasaccharide) en utilisant le groupe trityle comme substituant temporaire. Dans les deux cas, l'accepteur d'acide était le carbonate d'argent.

Les spectres de r.m.n. des di-, tri- et tétrasaccharides estérifiés ont été examinés à 250 MHz. On observe une progression logique dans la série des dérivés peracétylés dont l'extrémité réductrice possède la configuration  $\beta$ , avec une simplification apparente lorsqu'on passe du tri- au tétrasaccharide: le doublet du proton H-1 apparaît à 5,7 p.p.m. ( $J_{1,2}$  8 Hz); un massif entre 4,85 et 5,3 p.p.m. correspond aux protons de type H-2, H-3 et H-4; les protons des jonctions glycosidiques résonnent entre 4,5 et 4,6 p.p.m. ( $J$  7,5 Hz); les deux protons méthyléniques de l'extrémité non-réductrice, autour de 4,14 et 4,29 p.p.m., restent parfaitement individualisés dans le tétrasaccharide; on trouve enfin, au delà de 4 p.p.m. vers les champs forts, les autres protons méthyléniques et les protons de type H-5. Lorsque l'extrémité ré-

ductrice possède la configuration  $\alpha$ , comme dans les bromures **13** et **14** (ou dans l'anomère  $\alpha$  du mélange **25**, voir ci-dessous), on observe le classique déblindage des protons H-3 et H-5 par effet 1,3-diaxial. Enfin, le remplacement, sur l'atome de carbone primaire de l'extrémité non réductrice, d'un groupement acétoxyle par un groupement trichloroacétoxyle (composés **10**, **14**, **16**, **19**, **23**), provoque pour les protons vicinaux et pour le proton porté par C-5 voisin des variations de déplacement chimique vers les champs faibles de 0,2 à 0,3 p.p.m.

*Synthèse du gentiotétraose sur polymère support.* — Une série de réactions analogues à celles qui viennent d'être décrites a été appliquée à la synthèse du gentiotétraose sur support insoluble. Les conditions de glycosylation ont été choisies d'après une étude préliminaire; elles permettent une vitesse convenable tout en limitant les réactions secondaires.

Le support utilisé est un copolymère styrène-2% divinylbenzène (symbolisé par  $\textcircled{P}$ ), fonctionnalisé par succinylation<sup>21</sup> (2,2 meq. d'acide par g). Après ancrage de la première unité glucidique par réaction du bromure trichloroacétyle **3** sur ce polymère, le groupe trichloroacétyl est éliminé du polymère **7** par un mélange méthanol-pyridine-chloroforme (1:1:10); les fonctions acides résiduelles du polymère sont ensuite estérifiées par une solution de diazométhane dans le dichlorométhane. Chaque réaction peut être contrôlée par le spectre i.r.; ces trois réactions peuvent aussi être enchaînées sans séchage intermédiaire.

Le poids de polymère **8** obtenu correspond à l'ancrage de 0,28 mmol de sucre par g de polymère initial; ce nouveau polymère a été glycosylé par le bromure trichloroacétyle **14**, cette glycosylation étant réalisée en trois fois, en utilisant au total le double de la quantité théorique d'agent glycosylant; après chaque glycosylation, le polymère a été placé dans les conditions de transestérification des orthoesters (par l'éthanol), pour détruire ainsi tout orthoester éventuellement formé. Le rendement de la glycosylation, estimé par pesée du polymère **20**, est de 89%.

Après libération quantitative du groupement en C-6" (méthanol-pyridine-chloroforme), le polymère **21** est traité par le bromure de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyle, à nouveau en trois fois, et avec destruction intermédiaire de l'orthoester éventuel. Le rendement de la glycosylation **21** → **24** est voisin de 100% par rapport à **21**.

La liaison d'ancrage de **24** est coupée presque quantitativement par l'acétate d'hydrazine<sup>1</sup>; la moitié du produit brut est acétylée (pyridine-anhydride acétique). Le mélange, examiné en c.c.m., est essentiellement constitué des tétradécaacétates du gentiotétraose anomères **25** et d'un peu de 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl- $\alpha$ , $\beta$ -D-glucopyranose. De même, la chromatographie sur papier après désacétylation montre la présence de gentiotétraose, très prépondérant, et de D-glucose; ces deux techniques ne révèlent que de faibles quantités d'autres produits; en particulier, le gentiobiose, le gentiotriose et des oligosaccharides à liaisons mixtes  $\alpha$  et  $\beta$  (ou leurs acétates), n'existent qu'à l'état de traces.

Du produit brut acétylé, on peut faire cristalliser un mélange des tétradécaacétates du  $\alpha$ - et  $\beta$ -gentiotétraose (**25**). Son spectre de r.m.n. est en tout point identique

à celui du mélange d'anomères obtenu par acétylation du produit **26** résultant du traitement du  $\beta$ -gentiotétroose tétradécaacétate (**22**) par l'acétate d'hydrazine. Le dosage des protons anomères en spectrométrie r.m.r. indique un rapport de  $\alpha$  à  $\beta$  voisin de 2:1; il s'est avéré impossible de séparer les deux anomères par cristallisation.

L'autre partie du mélange brut résultant de la coupure à l'hydrazine fournit par cristallisation le mélange des tridécaacétates anomères (**26**); en fait, la séparation d'avec le tétraacétate **1** est facile, et ce procédé de purification est plus intéressant que le précédent.

La désacétylation des mélanges **25** et **26** fournit un produit ayant le même comportement chromatographique que celui du gentiotétroose (**27**) préparé à partir du tétradécaacétate **22**. Les constantes physiques sont celles décrites dans la littérature<sup>19</sup>. Enfin, l'hydrolyse par la  $\beta$ -D-glucosidase fournit exclusivement du D-glucose.

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

*Méthodes générales.* — Les spectres de r.m.n. ont été enregistrés sur Varian A-60A, Varian HA-100 ou Caméca 250; les déplacements chimiques  $\delta$  dans le chloroforme-*d* sont exprimés en p.p.m. à partir du signal du tétraméthylsilane; les attributions ont été effectuées par double résonance. Les spectres i.r. ont été obtenus sur appareil Perkin-Elmer 237. Les points de fusion (non corrigés) ont été mesurés sur appareil Büchi-Tottoli ou platine Leitz et les points de fusion instantanés (p.f. inst.) sur banc de Kosler. Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés sur polarimètre « Quick » Jouan-Roussel. Les chromatographies ont été réalisées sur colonnes de silice « Kieselgel 60 », 0,063–0,2 mm (Merck, Darmstadt); sur couches (0,25 mm ou 2 mm) de « Kieselgel G » ou de « Kieselgel F<sub>254</sub> » en plaques finies (éluant A: benzène-acétone 3:1, v/v; éluant B: benzène-acétone 9:4, v/v; détection à l'acide sulfurique); sur papier Whatman 3MM, dans le système acétate d'éthyle-pyridine-eau, 12:5:4, v/v (détection: oxyde d'argent alcalin).

Le 1,2,3,4-tétra-*O*-acétyl-6-*O*-trichloroacétyl- $\beta$ -D-glucopyranose (**4**), dimorphe, p.f. 104° et 114–5°, et le bromure de 2,3,4-tri-*O*-acétyl-6-*O*-trichloroacétyl- $\alpha$ -D-glucopyranose (**3**) ont été préparés selon Stevens et Blumbergs<sup>9</sup>.

*2,3,4-Tri-O-acétyl-6-O-trichloroacétyl- $\alpha$ -D-glucopyranose (**6**).* — À **3** (4.9 g) dissous à chaud dans l'acétone (20 ml), on ajoute à 40° de l'eau (0,12 ml) et du carbonate d'argent (2,325 g). Le mélange est maintenu pendant quelques secondes à 40°, puis refroidi à 0° et gardé pendant 0,5 h à cette température, enfin chauffé pendant 2 min à 60°. Après filtration et évaporation, le résidu est couvert par l'éther éthylique (10 ml). En 24 h à 2–3°, il précipite 3,7 g (84%), p.f. inst. 146° puis solidification et nouveau p.f. 194–6°,  $[\alpha]_D^{20} +25^\circ \rightarrow +84^\circ$  (3 semaines, *c* 1, chloroforme). D'après le spectre de r.m.n., ce solide est constitué en grande partie de l'anomère  $\beta$  de **6**, qui est difficile à recristalliser en raison de l'extrême facilité de la mutarotation et de l'insolubilité de l'anomère  $\alpha$ ; la recristallisation dans le chloroforme fournit **6** pur, p.f. inst. 203–4°,  $[\alpha]_D^{20} +86^\circ$  (*c* 1, chloroforme)  $\rightarrow +84^\circ$  (chloroforme + une goutte d'acide trifluoroacétique).

*Anal.* Calc. pour  $C_{14}H_{17}Cl_3O_{10}$ : C, 37,34; H, 3,84; Cl, 23,41. Trouvé: C, 37,23; H, 3,79; Cl, 23,55.

*1,2,3,4-Tétra-O-acétyl-6-O-trichloroacétyl- $\alpha$ -D-glucopyranose* (**5**). — Ce composé a été obtenu par acétylation de **6** (pyridine-anhydride acétique, 0°); rdt. 85% après cristallisation dans chloroforme-éther éthylique, p.f. 152–3°,  $[\alpha]_D^{20} +88^\circ$  (*c* 1,2, chloroforme); r.m.n. (60 MHz):  $\delta$  6,3 (d, H-1,  $J_{1,2}$  3,5 Hz), 5,5 (t, H-3,  $J_{2,3} \sim J_{3,4} \sim$  9 Hz), 4,4 [m, H-6a, H-6b, 0,5 ( $J_{5,6a} + J_{5,6b}$ ) = 3,7 Hz].

*Anal.* Calc. pour  $C_{16}H_{19}Cl_3O_{11}$ : C, 38,93; H, 3,88; Cl, 21,54. Trouvé: C, 38,96; H, 3,95; Cl, 21,30.

*1,2,3,4-Tétra-O-acétyl-6-O-(2,3,4-tri-O-acétyl-6-O-trichloroacétyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)- $\beta$ -D-glucopyranose* (**10**). — À une solution de **1** (3,48 g, 10 mmol), de cyanure mercurique (1,9 g, 7,5 mmol) et de bromure mercurique (0,36 g, 1 mmol) dans l'acétonitrile (50 ml), sont additionnés à 50° **3** (5,5 g, 10,5 mmol), en quatre portions (0,52 g, 1,03 g, 2,06 g et 1,54 g, à 1 h d'intervalle). Après 1 h supplémentaire, l'acétonitrile est évaporé, le résidu est repris par le chloroforme; la solution est lavée trois fois par une solution à 10% de bromure de potassium puis par l'eau, séchée sur sulfate de calcium et évaporée. Le disaccharide **10** est cristallisé d'un mélange chloroforme-éther éthylique (6 g, 76%), p.f. 207–8°,  $[\alpha]_D^{20} -1^\circ$  (*c* 1, chloroforme); r.m.n. (250 MHz):  $\delta$  5,7 (d, H-1,  $J_{1,2}$  8 Hz), 5,3–4,9 (m, H-2, H-2', H-3, H-3', H-4, H-4'), 4,6 (d, H-1',  $J_{1',2'}$  7,5 Hz), 4,25 (m, H-6a', H-6b'), 3,93 (q, H-6a,  $J_{5,6a}$  2 Hz,  $J_{6a,6b}$  11,5 Hz), 3,82 (m, H-5, H-5'), 3,57 (q, H-6b,  $J_{5,6b}$  6 Hz).

*Anal.* Calc. pour  $C_{28}H_{35}Cl_3O_{19}$ : C, 43,01; H, 4,51; Cl, 13,60. Trouvé: C, 43,14; H, 4,53; Cl, 13,82.

Le résidu de la cristallisation est fractionné sur une colonne de silice (75 g), développée par des systèmes benzène-éther de polarité croissante. On recueille successivement 0,1 g d'un mélange contenant un peu de **3**; puis 0,11 g d'un mélange de **4** et **5**, dont cristallise **5** (80 mg, 1,5% par rapport à **3**); enfin 0,36 g d'un mélange dont cristallisent successivement **6** (dans le chloroforme, 0,125 g) et le 1,2,3,4,6-pentaacétyl- $\beta$ -D-glucopyranose (dans l'éthanol, 0,2 g, 3,5% par rapport à **1**). La composition des fractions suivantes n'a pas été étudiée.

*1,2,3,4-Tétra-O-acétyl-6-O-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)- $\beta$ -D-glucopyranose (octaacétate du  $\beta$ -gentiobiose)* (**9**). — Ce composé peut être préparé comme il est décrit pour **10** (75%). Il a également été synthétisé dans un système de solvants différent: un mélange de **1** (1,74 g, 5 mmol), de **2** (2,05 g, 5 mmol), de cyanure mercurique (0,67 g, 2,75 mmol) et de bromure mercurique (0,09 g, 0,25 mmol) dans le benzène (50 ml) est porté à 75° pendant 5 h; la suspension est additionnée de nitrométhane (20 ml); après distillation de 40 ml de solvant à pression ordinaire, on ajoute à nouveau du nitrométhane (20 ml) et on distille 20 ml de solvant. La solution résiduelle est finalement évaporée sous vide, et le traitement poursuivi comme décrit ci-dessus (2,69 g, 79,5%, après cristallisation dans chloroforme-éthanol), p.f. 196–7°,  $[\alpha]_D^{20} -5^\circ$  (*c* 1, chloroforme); r.m.n. (250 MHz):  $\delta$  5,7 (d, H-1,  $J_{1,2}$  8 Hz), 4,9–5,3 (5 t, 1 q, H-2, H-2', H-3, H-3', H-4, H-4', tous  $J \sim 9,5$  Hz, sauf  $J_{1,2}$ ), 4,56 (d, H-1',  $J_{1',2'}$  8 Hz), 4,27 (q, H-6'a,  $J_{5',6'a}$  4,75 Hz,  $J_{6'a,6'b}$  12,25 Hz), 4,13 (q, H-6'b),

$J_{5',6'}_2$  2 Hz), 3,95 (q, H-6a,  $J_{5,6a}$  2 Hz,  $J_{6a,6b}$  11,5 Hz), 3,81 (oct, H-5,  $J_{5,6b}$  5,75 Hz), 3,69 (oct, H-5'), 3,59 (q, H-6b); litt.<sup>22</sup>: p.f. 196°,  $[\alpha]_D^{18} -5,35^\circ$  (chloroforme).

**3,4-Di-O-acétyl-6-O-trichloroacétyl- $\alpha$ -D-glucopyranose 1,2-(1,2,3,4-tétra-O-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranos-6-yl-orthoacétate) (16).** — Un mélange de **3** (2,7 g, 5,24 mmol), de **1** (1,75 g, 5 mmol), de cyanure mercurique (1 g, 4 mmol) et de bromure de tétrabutylammonium (0,5 g, 1,55 mmol) dans le benzène (30 ml) est chauffé pendant 20 h à 60°. La solution benzénique refroidie est séparée d'un sirop visqueux par décantation, lavée par une solution de bromure de potassium, par l'eau, et séchée sur sulfate de calcium. L'évaporation du benzène laisse une mousse solide, qui est dissoute dans l'éther. L'orthoester **16** cristallise rapidement (2,73 g, 70%), p.f. 175–176°,  $[\alpha]_D^{20} +23^\circ$  (*c* 2,1, chloroforme); r.m.n. (100 MHz):  $\delta$  5,73 (d, H-1',  $J_{1',2'}$  5 Hz), 5,68 (d, H-1,  $J_{1,2}$  7,5 Hz), 4,48 [d, H-6'a, H-6'b, 0,5 ( $J_{5',6'a} + J_{5',6'b}$ ) = 4 Hz], 1,68 (s, CH<sub>3</sub> *endo*).

Anal. Calc. pour C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>19</sub>: C, 43,01; H, 4,51; Cl, 13,60. Trouvé: C, 43,17; H, 4,51; Cl, 13,54.

**3,4,6-Tri-O-acétyl- $\alpha$ -D-glucopyranose 1,2-(1,2,3,4-tétra-O-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranos-6-yl-orthoacétate) (15).** — Cet orthoester est préparé par la méthode précédente (68%), p.f. 137–138°,  $[\alpha]_D^{20} +30^\circ$  (*c* 2,24, chloroforme); r.m.n. (250 MHz):  $\delta$  5,74 (d, H-1',  $J_{1',2'}$  5 Hz), 5,68 (d, H-1,  $J_{1,2}$  7,5 Hz), 5,08–5,28 (m, H-2, H-2', H-3, H-3', H-4), 4,9 (q, H-4',  $J_{3',4'}$  2,7 Hz,  $J_{4',5'}$  9,5 Hz), 4,27 (q, H-2',  $J_{2',3'}$  3 Hz), 4,2 [d, H-6'a, H-6'b, 0,5 ( $J_{5',6'a} + J_{5',6'b}$ ) = 3,8 Hz], 3,91 (m, H-5'), 3,78 (m, H-5), 3,63 (q, H-6a,  $J_{5,6a}$  3 Hz,  $J_{6a,6b}$  10,5 Hz), 3,58 (q, H-6b,  $J_{5,6b}$  4,5 Hz), 1,68 (s, CH<sub>3</sub> *endo*); litt.<sup>13</sup>: p.f. 142°,  $[\alpha]_D +29^\circ$  (chloroforme).

Les deux orthoesters **15** et **16** ont servi de témoins pour l'étude des réactions de glycosylation de **1** par **2** et **3**, (les conditions sont résumées dans le Tableau I) dans le benzène, le 1,2-dichloroéthane ou l'acétonitrile; les réactions sont suivies en c.c.m. (mélange A). La présence d'orthoester **15** en milieu benzénique peut être vérifiée par transestérification: La solution est traitée par l'éthanol (0,1 ml); après quelques heures à température ambiante, la tache correspondant en c.c.m. à **15** est considérablement affaiblie; il apparaît une nouvelle tache de même  $R_F$  que celui du 3,4,6-tri-O-acétyl- $\alpha$ -D-glucopyranose 1,2-(éthyl orthoacétate) authentique préparé par la méthode de Lemieux et Morgan<sup>23</sup>. L'évaporation des solvants et la reprise du résidu dans le benzène pur provoquent partiellement la réaction inverse. La présence d'orthoester **16** (ou de **15**) peut se vérifier par transformation irréversible en disaccharide, par addition de nitrométhane (voir ci-dessus la synthèse de **9**).

**1,2,3,4-Tétra-O-acétyl-6-O-(2,3,4-tri-O-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)- $\beta$ -D-glucopyranose (11).** — (a). Le disaccharide **10** (0,4 g) est suspendu dans une solution saturée à 12° d'ammoniac dans le 1,4-dioxane (10 ml). La dissolution s'effectue en 3–4 min; après 20 min à température ambiante, la solution est dégazée par un courant d'azote sec, puis évaporée sous vide; le résidu est cristallisé d'un mélange chloroforme-éther éthylique (0,28 g, 85%).

(b). On dissous **10** (1,56 g, 2 mmol) dans un mélange anhydre de 1,2-dichloroéthane ou de chloroforme (10 ml), de pyridine (1 ml) et de méthanol (1 ml); après 2 h à température ambiante, la solution est diluée par du toluène anhydre (20 ml) et

évaporée à sec dans des conditions anhydres (1,15 g, 90,5%, après cristallisation), p.f. inst. 190°,  $[\alpha]_D^{20} -2^\circ$  (*c* 2, chloroforme); r.m.n. (100 MHz):  $\delta$  5,68 (d, H-1,  $J_{1,2}$  7,5 Hz), 4,57 (d, H-1',  $J_{1',2'} 8$  Hz), 4,00–3,50 (m, H-5, H-5', H-6a, H-6b, H-6'a, H-6'b); litt.<sup>19</sup>: p.f. 182–5°,  $[\alpha]_D^{20} -9,1^\circ$  (chloroforme).

*1,2,3,4-Tétr-O-acétyl-6-O-(2,3,6-tri-O-acétyl-β-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranose (12).* — Si, lors de la préparation de 11, le milieu n'est pas gardé anhydre jusqu'à élimination complète de la base, on obtient un mélange des heptaacétates 11 et 12, qui se distinguent aisément en c.c.m. (mélange B); 12 peut être obtenu pur par cristallisation fractionnée dans un mélange chloroforme-éthanol, p.f. inst. 208°,  $[\alpha]_D^{20} -22^\circ$  (*c* 1,8 chloroforme); r.m.n. (100 MHz):  $\delta$  5,7 (d, H-1,  $J_{1,2} 7,5$  Hz), 4,51 (d, H-1',  $J_{1',2'} 8$  Hz), 4,38 (s large, H-6'a, H-6'b); litt.<sup>19</sup>: p.f. 204–5°,  $[\alpha]_D^{25} -17^\circ$  (chloroforme).

*Bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-6-O-(2,3,4-tri-O-acétyl-6-O-trichloroacétyl-β-D-glucopyranosyl)-α-D-glucopyranosyle (14).* — Une solution de 10 (3,9 g, 5 mmol) dans le 1,2-dichloroéthane (20 ml) est refroidie à 0°, additionnée d'une solution à 40% d'acide bromhydrique dans l'acide acétique (20 ml) et maintenue pendant 0,5 h à 0°. Après le traitement habituel, 14 (3,25 g, 81%) cristallise d'un mélange éther éthylique-hexane, p.f. inst. 159°,  $[\alpha]_D^{20} +96^\circ$  (*c* 1,79, chloroforme); r.m.n. (250 MHz):  $\delta$  6,61 (d, H-1,  $J_{1,2} 4$  Hz), 5,52 (t, H-3,  $J_{2,3} \sim J_{3,4} \sim 9,5$  Hz), 5,24 (t, H-3',  $J_{2',3'} \sim J_{3',4'} \sim 9,5$  Hz), 5,1–4,95 (m, H-2', H-4, H-4'), 4,79 (q, H-2), 4,58 (d, H-1',  $J_{1',2'} 8$  Hz), 4,53–4,40 (m, H-6'a, H-6'b,  $J_{5',6'} a 5,5$  Hz,  $J_{5',6'} b 2,5$  Hz,  $J_{6'a,6'b} 11,5$  Hz), 4,24 (m, H-5), 3,96 (q, H-6a,  $J_{5,6a} 1,75$  Hz,  $J_{6a,6b} 11,5$  Hz), 3,85 (m, H-5'), 3,60 (q, H-6b,  $J_{5,6b} 5$  Hz).

Anal. Calc. pour  $C_{26}H_{32}BrCl_3O_{17}$ : C, 38,90; H, 4,02; Br, 9,95; Cl, 13,25. Trouvé: C, 39,07; H, 4,04; Br, 9,68; Cl, 13,06.

*Bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-6-O-(2,3,4,6-tétr-O-acétyl-β-D-glucopyranosyl)-α-D-glucopyranosyle (13).* — Ce composé a été préparé dans des conditions identiques à celles décrites pour 14 (rdt. 75% après cristallisation dans chloroforme-éther éthylique), p.f. 144°,  $[\alpha]_D^{20} +108^\circ$  (*c* 1,25 chloroforme); r.m.n. (250 MHz):  $\delta$  6,63 (d, H-1,  $J_{1,2} 4$  Hz), 5,54 (t, H-3,  $J_{2,3} \sim J_{3,4} \sim 9,5$  Hz), 5,22 (t, H-3',  $J_{2',3'} \sim J_{3',4'} \sim 9,5$  Hz) 5,15–4,96 (m, H-2', H-4, H-4'), 4,81 (q, H-2,  $J_{1',2'} 8$  Hz), 4,57 (d, H-1'), 4,32–4,20 (m, H-5, H-6'a) 4,14 (q, H-6'b,  $J_{5',6'} b 2,25$  Hz,  $J_{6'a,6'b} 12,75$  Hz), 4,01 (q, H-6a,  $J_{5,6a} 1,75$  Hz,  $J_{6a,6b} 11,5$  Hz), 3,72 (oct, H-5'), 3,64 (q, H-6b,  $J_{5,6b} 4,75$  Hz); litt.<sup>19</sup>: p.f. 143–144,5°,  $[\alpha]_D^{20} +110^\circ$  (chloroforme).

La méthode de préparation de 10 a été appliquée à la synthèse de 18, 19, 22 et 23 à partir de 1 et 11 (1 mmol) et de 13 et 14 (1,1 mmol, 1,2 mmol pour 23):

*Undécaacétate du β-gentiotriose (18).* — À partir de 1 et 13 (rdt. 68%, dichlorométhane-éther éthylique), p.f. 220–221°,  $[\alpha]_D^{20} -7^\circ$  (*c* 1, chloroforme); r.m.n. (250 MHz):  $\delta$  5,7 (d, H-1,  $J_{1,2} 8$  Hz), 5,3–4,85 (m, H-2, H-2', H-2'', H-3, H-3', H-3'', H-4, H-4', H-4''), 4,6 et 4,5 (2 d, H-1', H-1'',  $J_{1',2'} = J_{1'',2''} = 8$  Hz), 4,28 (q, H-6'a,  $J_{5'',6''a} 4,5$  Hz,  $J_{6'a,6''b} 12,5$  Hz), 4,13 (q, H-6''b,  $J_{5'',6''b} 2$  Hz), 4,02 (q, 1 H méthylénique), 3,9–3,5 (m, 6 H); litt.<sup>19</sup>: p.f. 221–223°,  $[\alpha]_D^{20} -7,4^\circ$  (chloroforme).

*Déca-O-acétyl-6''-O-trichloroacétyl-β-gentiotriose (19).* — À partir de 1 et 14 (rdt. 64%, dichlorométhane-éther éthylique), changement d'état à 150–152°, p.f. 200°,

$[\alpha]_D^{20} -3^\circ$  (*c* 1,96, chloroforme); r.m.n. (100 MHz):  $\delta$  5,7 (d, H-1,  $J_{1,2}$  8 Hz), 5,35–4,80 (m, 9 H), 4,68–4,45 (m, H-1', H-1'', H-6''a, H-6''b), 4,05–3,45 (m, 7 H).

*Anal.* Calc. pour  $C_{40}H_{51}Cl_3O_{27}$ : C, 44,89; H, 4,80; Cl, 9,94. Trouvé: C, 45,16; H, 4,80; Cl, 9,96.

*Tétradécaacétate du  $\beta$ -gentiotétraose (22).* — À partir de **11** et **13** (rdt. 60%, méthanol), changement d'état à 139–144°, p.f. 211–213°,  $[\alpha]_D^{20} -10^\circ$  (*c* 1, chloroforme); r.m.n. (250 MHz):  $\delta$  5,7 (d, H-1,  $J_{1,2}$  8 Hz), 5,3–4,9 (m, 12 H), 4,62–4,52 (m, H-1', H-1'', H-1'''), tous  $J \sim 8$  Hz), 4,3 (q, H-6''a,  $J_{5'',6''a}$  4,75 Hz,  $J_{6''a,6''b}$  12,25 Hz), 4,15 (q, H-6''b,  $J_{5'',6''b}$  2 Hz), 4,02 (q, 1 H méthylénique), 3,96–3,54 (m, 9 H); litt.<sup>19</sup>: point de ramollissement, 134–136°, p.f. 212–213°,  $[\alpha]_D^{20} -10,7^\circ$  (chloroforme).

*Tridéca-O-acétyl-6'''-O-trichloroacétyl- $\beta$ -gentiotétraose (23).* — À partir de **11** et **14** (rdt. 75%, dichlorométhane–éther éthylique), p.f. 176–177°,  $[\alpha]_D^{20} -6^\circ$  (*c* 2, chloroforme); r.m.n. (100 MHz):  $\delta$  5,7 (d, H-1,  $J_{1,2}$  8 Hz), 5,38–4,80 (m, 12 H), 4,68–4,48 (m, H-1', H-1'', H-1'''), H-6''a, H-6''b), 4,04–3,50 (m, 10 H).

*Anal.* Calc. pour  $C_{52}H_{67}Cl_3O_{35}$ : C, 45,98; H, 4,97; Cl, 7,83. Trouvé: C, 46,05; H, 4,90; Cl, 7,92.

*Polymère glucidique hydroxylé (8).* — Un copolymère styrène–2% divinylbenzène (Fluka) succinylé<sup>1</sup> (3 g, 6,6 meq. d'acide), **3** (0,75 g, 1,46 mmol) et le bromure de tétrabutylammonium (0,3 g, 0,94 mmol) sont agités dans un mélange d'acetonitrile (20 ml) et de 2,4,6-triméthylpyridine (1,5 ml) pendant 19 h à 35°; après addition supplémentaire de **3** (0,75 g), on continue l'agitation pendant 24 h à la même température. La suspension est filtrée sur verre fritté; le polymère est lavé par l'acetonitrile, par une solution diluée d'acide monochloroacétique dans le dichlorométhane et par le dichlorométhane anhydre. Le polymère est suspendu dans le 1,2-dichloroéthane anhydre (25 ml) et additionné de méthanol (2 ml) et de pyridine (2 ml). Après 3 h à température ambiante, la suspension est filtrée et le polymère est lavé par les mêmes solvants que précédemment. Le polymère, en suspension dans le dichlorométhane (20 ml), est enfin traité par un excès d'une solution de diazométhane dans le même solvant<sup>24</sup> (environ 3 mmol) pendant 2 min à température ambiante. Après filtration et lavage par le dichlorométhane, on séche pendant 60 h sous vide (0,1 torr) à 45°. Le polymère **8** obtenu (3,325 g) contient, d'après l'augmentation de poids, 0,85 mmol de D-glucose (29% par rapport à **3**). Le spectre i.r. est caractérisé par une bande OH intense autour de  $3500\text{ cm}^{-1}$ .

*Glycosylation des polymères hydroxylés **8** et **21**.* — Le polymère **8** (3,320 g) est traité par **14** (0,46 g, 0,57 mmol), en présence de cyanure mercurique (0,1 g, 0,4 mmol), dans le 1,2-dichloroéthane (20 ml) à 30°. Après 24 h, on ajoute 1 ml d'éthanol et on poursuit l'agitation pendant 1 h. Le polymère est alors filtré et lavé par le 1,2-dichloroéthane anhydre. Sans séchage intermédiaire, le traitement précédent est répété deux fois avec les mêmes quantités de réactifs. Le polymère est finalement lavé par le 1,2-dichloroéthane, puis par l'acetonitrile, le méthanol et le dichlorométhane pour donner **20**. L'augmentation de poids (0,545 g) correspond à la glycosylation de 0,755 (89%) mmol de **8**. La partie non-glycosylée est caractérisée en spectre i.r. par

une bande résiduelle correspondant à un groupement hydroxyle. L'hydrolyse du groupe trichloroacétyle de **20** pour donner **21** est effectué par le méthanol (2 ml) et la pyridine (2 ml) dans le 1,2-dichloroéthane (20 ml). La perte de poids (0,117 g, 0,8 meq.), est légèrement supérieure à la valeur théorique. Le polymère **21** (3,742 g) traité par 0,7 g (1,7 mmol au total) de **2**, dans les mêmes conditions que pour la préparation de **20**, fournit **24**. L'augmentation de poids (0,25 g) correspond à la glycosylation de 0,76 (100%) mmol de **21**.

*Préparation de **26** par séparation de l'oligosaccharide et du support.* — Le polymère **24** est suspendu dans le *N,N*-diméthylformamide (15 ml) à 50° et traité par l'acétate d'hydrazine (0,14 g, 1,5 mmol) pendant 4 min. La suspension est diluée par l'acétate d'éthyle (50 ml) et filtrée directement sur une solution saturée en chlorure de sodium; le polymère est lavé rapidement par l'acétate d'éthyle (2 × 50 ml); les filtrats réunis sont décantés; la phase organique est lavée par une solution de chlorure de sodium, par l'eau, et séchée sur sulfate de calcium; elle montre en c.c.m. (mélange B) une tache importante au niveau du tridécaacétate de gentiotétraose (voir ci-dessous) et plusieurs taches de faible intensité, dont une peut correspondre au 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-D-glucopyranose.

Ce mélange (0,94 g) est divisé en deux parties égales: l'une est cristallisée deux fois dans l'éthanol; elle fournit 0,35 g (68% par rapport à **8**) de tridécaacétate du gentiotétraose (**26**), identique en c.c.m., en spectrométrie r.m.n. et par ses propriétés physiques à **26** préparé à partir de **22** authentique (voir ci-dessous).

La seconde partie est acétylée (pyridine-anhydride acétique, 0°); la c.c.m. montre un produit principal au niveau de **22** et un produit secondaire, correspondant au 1,2,3,4,6-penta-*O*-acétyl- $\alpha,\beta$ -D-glucopyranose. Une partie du produit brut (20 mg) est *O*-désacétylée (méthanol-triéthylamine-eau, 10:1:1); en chromatographie sur papier, on observe à nouveau deux taches, la plus importante au niveau du gentiotétraose (**27**), l'autre à celui du D-glucose.

La seconde partie (0,44 g) est cristallisée deux fois dans des mélanges méthanol-éthanol; on obtient 0,33 g (62% par rapport à **8**) de **25**, identique au mélange d'anomères provenant de l'acétylation de **26** authentique (voir ci-dessous).

*Tridécaacétate du gentiotétraose (26).* — Le tétradécaacétate du  $\beta$ -gentiotétraose (**22**, 0,25 g, 0,2 mmol) est traité par l'acétate d'hydrazine (22 mg, 0,24 mmol) dans le *N,N*-diméthylformamide (1 ml), dans les conditions habituelles<sup>1</sup>. Deux cristallisations dans l'éthanol fournissent **26** chromatographiquement pur (0,19 g, 78%), changement d'état à 151°, p.f. 217°;  $[\alpha]_D^{20} +9^\circ$  (*c* 1,05, pyridine, pas de mutarotation).

*Anal.* Calc. pour C<sub>50</sub>H<sub>68</sub>O<sub>34</sub>: C, 49,51; H, 5,67; O, 44,82. Trouvé: C, 49,18; H, 5,76; O, 44,74.

L'acétylation de **26** (pyridine-anhydride acétique, 5:3, 0°, 12 h) fournit quantitativement un mélange (**25**) des tétradécaacétates anomères, dans le rapport approximatif  $\alpha$  à  $\beta \sim 2:1$  (r.m.n. des protons anomères).

*Gentiotétraose (27).* — Un mélange (40 mg) des tétradécaacétates **25** (ou des tridécaacétates **26**) obtenus sur polymère support est désacétylé dans un milieu

méthanol-triéthylamine-eau (10:1:1, 1,2 ml) pendant 12 h à température ambiante. L'évaporation des solvants fournit **27** avec un rendement quantitatif, poudre amorphe,  $[\alpha]_D^{20} - 15,5^\circ$  (*c* 0,8, eau); litt.:  $[\alpha]_D^{20} - 6,5^\circ$  (réf. 19);  $- 14,5^\circ$  (réf. 25);  $- 18,4^\circ$  (réf. 26). L'hydrolyse de **27** (1 mg) par la  $\beta$ -D-glucosidase (1 mg, Sigma) dans l'eau (0,1 ml) pendant 3 jours à 35° fournit exclusivement du D-glucose d'après la chromatographie sur papier.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient MM. H. Reutenuer et A. Rousseau (Laboratoire Grenoblois de Résonance Magnétique Nucléaire de Haute Résolution) pour la réalisation des spectres à 250 MHz.

## RÉFÉRENCES

- 1 G. EXCOFFIER, D. GAGNAIRE ET J. P. UTILLE, *Carbohydr. Res.*, 39 (1975) 368-373.
- 2 J. M. FRÉCHET ET C. SCHUERCH, *Carbohydr. Res.*, 22 (1972) 399-412.
- 3 R. D. GUTHRIE, A. D. JENKINS ET G. A. F. ROBERTS, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, (1973) 2414-2417.
- 4 G. EXCOFFIER, D. GAGNAIRE, J. P. UTILLE ET M. VIGNON, *Tetrahedron*, 31 (1975) 549-553.
- 5 U. ZEHAVI ET A. PATCHORNÍK, *J. Am. Chem. Soc.*, 95 (1973) 5673-5677.
- 6 N. BELORIZKY, G. EXCOFFIER, D. GAGNAIRE, J. P. UTILLE, M. VIGNON ET P. VOTTERO, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1972) 4749-4753.
- 7 D. Y. GAGNAIRE ET P. J. A. VOTTERO, *Carbohydr. Res.*, 28 (1973) 165-170.
- 8 P. BRIGL, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 116 (1921) 1-52.
- 9 C. L. STEVENS ET P. BLUMBERGS, *J. Org. Chem.*, 30 (1965) 2723-2728.
- 10 A. YA. KHOERLIN, A. F. BOCHKOV, L. V. BACKINOWSKY ET N. K. KOCHETKOV, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 143 (1962) 1119-1122.
- 11 B. HELFERICH ET J. ZIRNER, *Chem. Ber.*, 95 (1962) 2604-2611.
- 12 Voir par exemple: R. J. FERRIER ET D. PRASAD, *J. Chem. Soc.*, (1965) 7429-7432; B. H. KOEPPEN, *Carbohydr. Res.*, 7 (1968) 410-413.
- 13 Voir par exemple: B. HELFERICH ET A. BERGER, *Chem. Ber.*, 90 (1957) 2492-2498; B. HELFERICH ET W. OST, *ibid.*, 95 (1962) 2612-2615.
- 14 N. K. KOCHETKOV ET A. F. BOCHKOV, *Recent Dev. Chem. Nat. Carbon Compd.*, 4 (1971) 121.
- 15 T. ISHIKAWA ET H. G. FLETCHER, JR., *J. Org. Chem.*, 34 (1969) 563-571; J. M. FRÉCHET ET C. SCHUERCH, *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972) 604-609; M. DEJTER-JUSZYNISKI ET H. M. FLOWERS, *Carbohydr. Res.*, 28 (1973) 61-74; R. EBY ET C. SCHUERCH, *ibid.*, 34 (1974) 79-90.
- 16 Pour une revue, voir G. WULFF ET G. RÖHLE, *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.*, 13 (1974) 166.
- 17 H. PAULSEN, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 26 (1971) 127-195.
- 18 G. EXCOFFIER, D. Y. GAGNAIRE ET M. VIGNON, *Carbohydr. Res.*, 46 (1976) 215-226.
- 19 K. TAKIURA, S. HONDA, T. ENDO ET K. KAKEHI, *Chem. Pharm. Bull.*, 20 (1972) 438-442.
- 20 B. HELFERICH ET R. GOOTZ, *Ber.*, 64 (1931) 109-114.
- 21 K. K. OGILVIE ET K. KROEKER, *Can. J. Chem.*, 50 (1972) 1211-1215.
- 22 B. HELFERICH ET W. KLEIN, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 450 (1926) 219-229.
- 23 R. U. LEMIEUX ET A. R. MORGAN, *Can. J. Chem.*, 43 (1965) 2199-2204.
- 24 N. J. TURRO ET W. B. HAMMOND, *Tetrahedron*, 24 (1968) 6017-6028.
- 25 B. LINDBERG ET J. MCPHERSON, *Acta Chem. Scand.*, 8 (1954) 985-988.
- 26 S. HAQ ET W. J. WHELAN, *J. Chem. Soc.*, (1956) 4543-4549.