

This article was downloaded by:

On: 23 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Journal of Carbohydrate Chemistry

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713617200>

Nouvelle Synthèse du β -D-Glucopyranoside de 2,2,6,6-Tetraméthylpiperidin-1-Oxyl-4-Yle et de Son Dérivé Peracétyle

Francis Cinget^a; Didier Gagnaire^a; Philippe J. A. Vottero^a

^a Département de Recherche Fondamentale sur la Matière Condensée Service d'Etude des Systèmes et Architectures Moléculaires Macromolécules Végétales Centre d'Etudes Nucléaires, Grenoble, Cedex, France

To cite this Article Cinget, Francis , Gagnaire, Didier and Vottero, Philippe J. A.(1992) 'Nouvelle Synthèse du β -D-Glucopyranoside de 2,2,6,6-Tetraméthylpiperidin-1-Oxyl-4-Yle et de Son Dérivé Peracétyle', *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 11: 7, 921 – 931

To link to this Article: DOI: 10.1080/07328309208018279

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/07328309208018279>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

**NOUVELLE SYNTHÈSE DU β -D-GLUCOPYRANOSIDE DE 2,2,6,6-TETRAMETHYLPYPERIDIN-1-OXYL-4-YLE ET DE SON DÉRIVÉ
PERACÉTYLE**

Francis Cinget, Didier Gagnaire et Philippe J.A. Vottero*

Département de Recherche Fondamentale sur la Matière Condensée
Service d'Etude des Systèmes et Architectures Moléculaires
Macromolécules Végétales
Centre d'Etudes Nucléaires, 85X F-38041 Grenoble Cedex France

Received March 26, 1990 - Final Form June 19, 1992

RESUME

Le rendement du couplage glucosidique de l'acétobromoglucose avec le TEMPOL est grandement amélioré par l'activation de la position anomérique avec le triflate d'argent et un produit parasite important est éliminé par la protection préalable du groupement nitroxyde. Cette dernière est réalisée de manière très simple par l'acétylation de l'hydroxylamine dérivée du tempol.

ABSTRACT

The title compound has been synthesized with a significant yield improvement by the triflate glycosylation method and the specific protection of the nitroxide group by reduction and acetylation prior to glycosylation.

INTRODUCTION

Depuis les premiers travaux de W.G. Struve et H.M. Mac Connell¹ en 1972, puis de D. Gagnaire et L. Odier² en 1974 et de N.R. Plessas et I.J. Goldstein³ en 1981, impliquant la réaction directe d'un radical nitroxyde avec un dérivé de sucre activé, plusieurs approches ont été proposées pour le marquage des hydrates de carbone à la position anomérique.⁴

La caractéristique commune aux synthèses directes est certainement que, dans les meilleures conditions³ (Ag_2CO_3 dans le chloroforme ou $\text{Hg}(\text{CN})_2$ dans le nitrométhane sec), les rendements restent modestes aussi bien pour les séries α que β . Récemment, G. Sosnovsky et N.U.M. Rao⁵ ont proposé une synthèse directe en une étape de glycosylamines libres dont les rendements sont en nets progrès par rapport à ceux obtenus jusqu'ici en série oxygénée.

Pour notre part, nous avons entrepris un travail dont l'objectif est d'évaluer les possibilités d'utilisation de l'interaction spin électronique - spin nucléaire en analyse conformationnelle et plus particulièrement pour l'étude conformationnelle des liaisons glycosidiques des hydrates de carbone.^{6a,b} Dans ce but, nous devons disposer d'espèces marquées au ^{13}C et nous souhaitons pour des raisons économiques faire progresser, si possible, les performances de la synthèse glycosidique avec l'aglycone porteur de nitroxyde. Nous avons pu mettre en évidence deux produits parasites dont l'un est l'orthoester mentionné mais non décrit par N.R. Plessas et I.J. Goldstein.³ La méthode de synthèse proposée permet d'éviter l'apparition des deux produits parasites évoqués.

RESULTATS ET DISCUSSIONS

Au cours de la mise au point de cette synthèse nouvelle, durée prolongée et température moyenne nous ont rapidement paru être des facteurs favorables à l'apparition de l'orthoester-nitroxyde **3a**. Ces conditions permettent d'optimiser les résultats de la réaction compte tenu de la faible réactivité de l'hydroxyle du 2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-oxyl-4-ol (TEMPOL) **2a** et si on se limite à l'utilisation de la méthode de glycosylation d'Helferich.

Afin de pouvoir opérer à température basse et en un temps qui soit le plus court possible, nous avons activé la position anomère par le

triflate d'argent. Toutefois, l'éradication quasi totale de l'orthoester dans le mélange brut n'a été possible qu'au prix de l'emploi massif d'accepteur de glycosyle (10 équivalents). Dans ces conditions, la réaction se développe très vite et tout l'halogénure est consommé en quinze minutes. La chromatographie en couche mince permet d'observer très nettement le passage par l'intermédiaire triflate dont la RMN ^1H indique qu'il est de configuration α . En fin de réaction, la CCM révèle deux taches correspondant à des produits nouveaux. La tache de Rf faible est liée à la présence de l'un des produits parasites toujours obtenu avec un rendement d'environ 25%. Nous avons isolé ce composé secondaire **5**, non paramagnétique. Il présente un groupement hydroxyle libre estérifiable par le chlorure d'acétyle. Il cristallise facilement sous forme de cristaux blancs et son spectre de RMN ^1H montre qu'il s'agit du produit de la réaction de couplage glycosidique mettant en jeu le groupe nitroxyde.

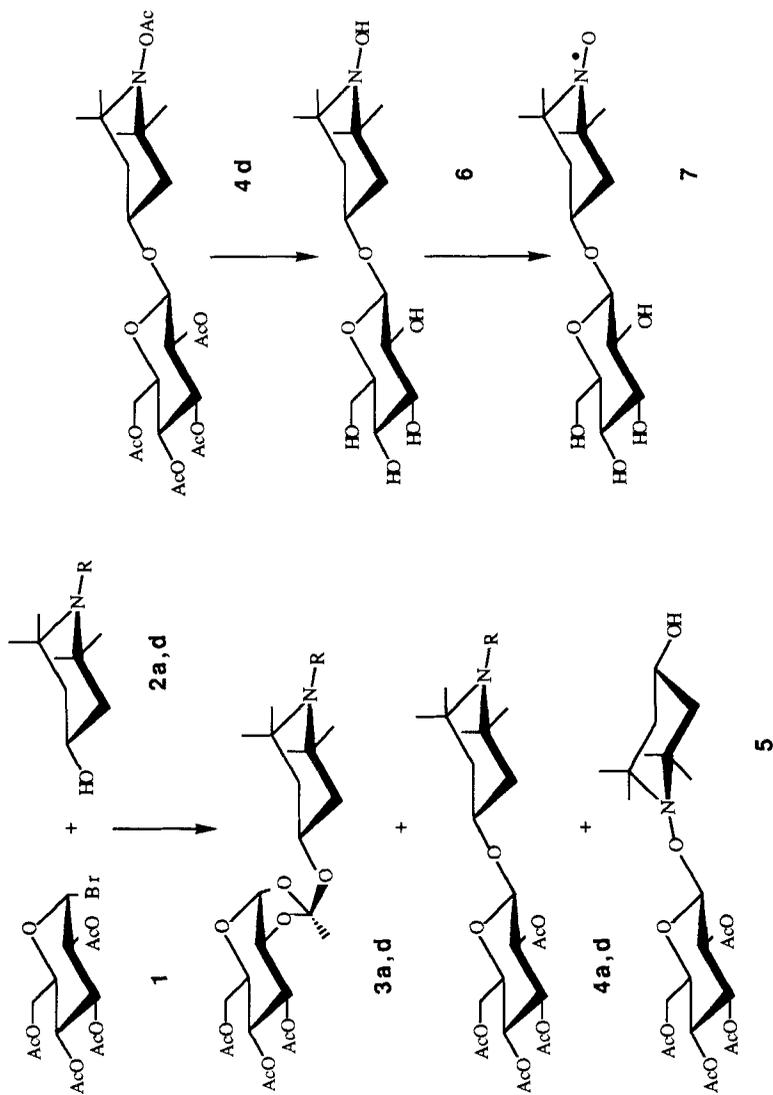
L'autre tache (Rf 0,55 Et_2O) correspond au glucoside attendu **4a**. Ce dernier peut être séparé partiellement par cristallisation à partir du mélange brut. On doit achever l'isolement par chromatographie liquide H.P. en phase inverse.

Pour éviter la formation du produit **5** et l'oxydation phosphotungstique,³ nous avons procédé à la réduction de la fonction nitroxyde en hydroxylamine. Cette dernière n'est pas stable et le produit se réoxyde spontanément à l'air. Pour éviter ce phénomène pendant la réaction nous avons acétylé in situ l'hydroxylamine provenant de la réduction par la diphénylhydrazine (DPH) ou la phénylhydrazine (PH) (schéma 1).

La préparation du TEMPOL pour l'étape de synthèse glucosidique consiste donc à protéger dans un premier temps la fonction hydroxyle en -4 par tritylation puis à effectuer la réduction du groupement nitroxyde par la diphénylhydrazine (DPH) et l'acétylation immédiate de l'hydroxylamine formée par le chlorure d'acétyle. La détritylation conduit au TEMPOL protégé **2d** (schéma 2).

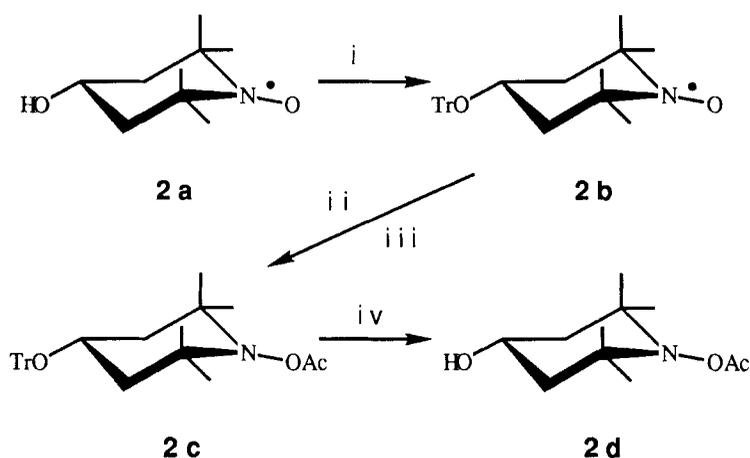
Le groupement hydroxyle du TEMPOL apparaît nettement moins nucléophile qu'un alcool secondaire classique. Ceci est très sensible dans les conditions de glycosylation d'Helferich. Toutefois, la réaction effectuée avec l'activation par le triflate d'argent est si rapide que nous n'avons pu déceler une différence de réactivité entre le TEMPOL libre **2a** et le TEMPOL acétylé **2d**. La stratégie définitivement proposée repose donc sur l'emploi de l'accepteur **2d** (Schéma 1).

Schéma 1



a) R = O[•]
 d) R = OAc

Schéma 2



i : TrCl, Pyridine ii : PhNHNHPh iii : CH₃COCl, Pyridine iv : BF₃, Et₂O

Tous les produits, ont été caractérisés par leurs spectres de RMN ¹H et ¹³C, dont nous donnons le détail en partie expérimentale. Dans le cas des dérivés paramagnétiques, le spectre de RMN ¹H est réalisé en présence d'une quantité suffisante de réducteur. Un léger excès nous assure que tous les groupements nitroxydes (>N-O•) de l'échantillon sont transformés en hydroxylamine (>N-OH).

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes générales. La CCM est réalisée sur des plaques de gel de silice Merck réf.5553 et les produits sont révélés par vaporisation avec une solution méthanol/eau/acide sulfurique (9/9/1) et exposition à la chaleur. La chromatographie rapide sur colonne utilise du gel de silice Merck réf.7734. Les tamis moléculaires 4Å sont activés par chauffage à 300°C. Le dichlorométhane anhydre et le mélange chloroforme-toluène anhydre sont débarrassés des traces d'éthanol juste avant usage par passage sur colonne d'alumine poudre Woelm neutre, d'activité I selon Brockman, et conservés sur tamis moléculaires 4Å. Les points de fusion

ne sont pas corrigés. Lorsqu'ils sont nets, on ne donne qu'une température de fusion. Dans le cas contraire, on indique une plage de fusion. Les spectres de RMN sont réalisés en solution dans le chloroforme deutérié (sauf spécification contraire) à 200 MHz sur un appareil Bruker AC200; les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS. Les séparations par CLHP sont réalisées avec un ensemble Merck 6200 équipé de colonnes de silice ou de phase C18.

2,2,6,6-Tétraméthyl-1-oxyl-4-trityloxypipéridine (2b). Le chlorure de trityle (15,05 g ; 54 mmol ; 2 équiv.) est ajouté en une fois à **2a** (4,66 g ; 27 mmol) en solution dans le dichlorométhane sec (35 mL) avec la 4-N,N-diméthylaminopyridine (DMAP) (0,12 g ; 1 mmol ; 0,04 équiv.) et la triéthylamine (TEA) (4,10 g ; 40 mmol ; 1,5 équiv.). Le milieu réactionnel est porté à reflux. Après disparition totale de **2a** en ccm (environ 48h), la réaction est arrêtée. On solubilise le mélange réactionnel avec le dichlorométhane et on double le volume avec l'éther éthylique. On lave à l'eau distillée (2 x 20 mL) et on sèche avec le sulfate de sodium. Après filtration et évaporation sous pression réduite, le résidu pâteux obtenu (22,6 g) est chromatographié sur colonne de silice sèche avec un gradient éther de pétrole-éther éthylique afin d'éliminer le chlorure de trityle en excès et le triphénylméthanol. Les fractions contenant le produit de Rf 0,85 (CH₂Cl₂/Et₂O ; 4/6 ; v/v) sont rassemblées. Le produit **2b** est cristallisé dans l'éther éthylique (8,4 g 72%), F 149 °C (cristaux roses); RMN ¹H : 0,98 (s, 6H, CH₃), 1,25 (s, 6H, CH₃), 1,0-1,8 (m, 4H, CH₂), 3,95 (m, 1H, H-4), 7,1-8,1 (m, 15H, Ph). RMN ¹³C : 19,56 (2C, CH₃), 30,31 (2C, CH₃), 44,74 (2C, C-3, C-5), 58,2 (2C, C-2, C-6), 64,15 (1C, C-4), 120-150 (19C, Trityle).

Anal. Calcd pour C₂₈H₃₂N₂O₂: C, 81,12; H, 7,78; N, 3,38. Trouvé: C, 80,89; H, 7,69; N, 3,38.

1-Acétoxy-2,2,6,6-tétraméthyl-4-trityloxypipéridine (2c). Le produit **2b**, éventuellement brut, en solution dans le dichlorométhane sec est traité par la DPH en excès, ajoutée en plusieurs fois. La progression de la réaction est suivie en CCM. Le produit formé a un Rf 0,15 (CHCl₃). Lorsque la réaction est complète on refroidit le mélange réactionnel par un bain de glace et on lui ajoute successivement de la pyridine (12,82 g 162 mmol ; 6 équiv.) et du chlorure d'acétyle (6,36 g ; 81 mmol ; 3 équiv.). On poursuit la réaction jusqu'à disparition totale en CCM de la tache de Rf 0,15. On entraîne la pyridine avec du toluène par évaporation sous pression réduite puis les traces de toluène sont entraînées à l'éther éthylique. Le sirop obtenu tend à cristalliser. Il contient **2c** Rf 0,9 (CH₂Cl₂/Et₂O ; 4/6 ; v/v). Il est directement utilisé pour l'étape suivante.

1-Acétoxy-4-hydroxy-2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (2d). Mis en solution dans un mélange méthanol-dichlorométhane (100 mL ; 1/1 ; v/v), **2c** est traité par le trifluoroéthérate de bore (BF₃,Et₂O) (0,5 mL). Après cinq jours, la réaction est arrêtée. Le mélange réactionnel est alors évaporé puis chromatographié sur colonne de silice sèche avec un gradient éther de pétrole-éther éthylique. Les fractions contenant le produit de R_f 0,25 (CH₂Cl₂/Et₂O ; 4/6 ; v/v) sont rassemblées, concentrées sous pression réduite et mises à cristalliser dans l'éther éthylique. On obtient **2d** (2,9 g ; 70% /**2b**) F 83 °C (cristaux blancs); RMN ¹H: 1,02 (s, 6H, CH₃), 1,12 (s, 6H, CH₃), 1,60 (t, 2H, CH₂), 1,82 (dd, 2H, CH₂), 2,03 (s, 3H, OAc), 2,4 (OH), 3,95 (m, 1H, H-4).

Anal. Calcd pour C₁₁H₂₁NO₃: C, 61,37; H, 9,83; N, 6,51 Trouvé: C, 60,95; H, 9,72; N, 6,44.

3',4',6'-Tri-O-acétyl-1',2'-[orthoacétate de 4-O-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-oxyle)]-α-D-glucopyranose (3). Le bromure de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-α-D-glucopyranose (0,1 g ; 0,24 mmol) est dissous dans le dichlorométhane sec (2 mL) et l'on ajoute le bromure de tétraéthylammonium (0,02 g ; 0,09 mmol ; 0,35 équiv.) la diisopropyléthylamine (0,03 g ; 0,24 mmol ; 1 équiv.) et des tamis moléculaires 4Å. Le mélange est porté à reflux pendant 5 jours. Le mélange réactionnel est filtré, dilué avec du dichlorométhane (18 mL), lavé avec une solution, saturée de chlorure de sodium (3 x 4 mL), une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (3 x 4 mL) et de l'eau jusqu'à neutralité. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée pour donner un sirop de couleur orangée qui est purifié par CLHP (C18 -1,4-dioxanne/eau ; 2/3 ; v/v). Le produit de k' = 0,7 correspond à **3** (0,07 g ; 60%) ; [α]_D²⁰ +10° (c 7, CHCl₃); RMN ¹H: 1,18 (s, 6H, CH₃), 1,20 (s, 3H, CH₃), 1,26 (s, 3H, CH₃), 1,45-1,85 (m, 4H, CH₂), 1,74 (s, 3H, CH₃ orthoester), 2,10-2,11-2,13 (s,s,s, 9H, OAc), 3,8-4,05 (m, 2H, H-4, H-5'), 4,18-4,20 (s,s, 2H, H-6'a, H-6'b), 4,32 (dd, 1H, J_{1'2'} = 5,22 Hz, J_{2'3'} = 2,6 Hz, H-2'), 4,9 (dd, 1H, J_{3'4'} = 2,6 Hz, J_{4'5'} = 9,38 Hz, H-4'), 5,17 (t, 1H, H-3') et 5,67 (d, 1H, H-1'); RMN ¹³C: 63,10 (1C, C-6') et 96,95 (1C, C-1').

Anal. Calcd pour C₂₃H₃₆NO₁₁: C, 54,97; H, 7,22; N, 2,79. Trouvé: C, 54,69; H, 7,40; N, 2,84.

2',3',4',6'-Tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranoside de 1-acétoxy-2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-4-yle (4d). a) Le bromure de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-α-D-glucopyranose (0,05 g ; 0,12 mmol) est dissous avec **2d** (0,13 g ; 0,6 mmol ; 5 équiv.) dans un mélange chloroforme-toluène

sec (1/1 ; v/v ; 1 mL). Cette solution est agitée en présence de tamis moléculaires 4Å pendant 15 minutes puis refroidie à - 20°C. Parallèlement, le triflate d'argent (0,12 g ; 0,48 mmol ; 4 équiv.) est dissous dans le même mélange de solvants (3 mL), agité également pendant 15 minutes en présence de tamis moléculaires 4Å et ajouté à la solution de bromure en plusieurs fois à - 20 °C. On maintient à cette température pendant 30 minutes puis on laisse remonter à température ambiante et on laisse agiter encore 1 heure. On ajoute quelques gouttes de pyridine et on dilue le mélange réactionnel avec de l'éther éthylique (16 mL). On filtre sur Célite, on lave successivement avec Na₂S₂O₃ à 10% (2 x 3 mL), H₂O (2 x 3 mL), NaHCO₃ saturé (2 x 3 mL) et enfin de l'eau jusqu'à neutralité. La phase organique est séchée avec le sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur colonne de silice sèche avec un gradient dichlorométhane-éther éthylique. Les fractions contenant le produit de Rf 0,7 (CH₂Cl₂/Et₂O ; 4/6 v/v) sont rassemblées, concentrées puis sont mises à cristalliser dans l'éther éthylique pour fournir **4d** (0,05 g ; 80%), F 165 °C, $[\alpha]_D^{20}$ -10° (c 4,5 CHCl₃); RMN ¹H: 1,06 (s, 3H, CH₃), 1,07 (s, 3H, CH₃), 1,17 (s, 6H, CH₃), 1,5-1,92 (m, 4H, CH₂), 1,98 (s, 3H, OAc), 2,0 (s, 6H, OAc), 2,05 (s, 3H, OAc), 2,07 (s, 3H, OAc), 3,68 (m, 1H, H-5'), 3,95 (m, 1H, H-4), 4,12 (dd, 1H, J_{5'6'a} = 2,6 Hz, J_{6'a6'b} = -12,2 Hz, H-6'a), 4,22 (dd, 1H, J_{5'6'b} = 4,9 Hz, H-6'b), 4,56 (d, 1H, J_{1'2'} = 7,9 Hz, H-1'), 4,92 (dd, 1H, J_{2'3'} = 9,4 Hz, H-2'), 5,04 (t, 1H, J_{3'4'} = J_{4'5'} = 9,4 Hz, H-4'), 5,18 (t, 1H, H-3'). RMN ¹³C: 19,02 (1C, OAc), 20,58-20,69 (4C, OAc), 21,36 (2C, CH₃), 31,95- 32,09 (2C, CH₃), 43,82-45,01 (2C, C-3, C-5), 59,99-60,15 (2C, C-2, C-6), 62,14 (1C, C-6'), 68,58 (1C, C-4'), 70,39 (1C, C-4), 71,36 (1C, C-2'), 71,82 (1C, C-5'), 72,79 (1C, C-3'), 98,80 (1C, C-1'), 169,08-169,36-170,27 170,54 (4C, OAc).

Anal. Calcd pour C₂₅H₃₉NO₁₂: C, 55,04; H, 7,21; N, 2,57. Trouvé: C, 55,64; H, 7,13; N, 2,34.

b) La diphenylhydrazine en excès (10%) est ajoutée en plusieurs fois à **4a** (0,04 g ; 0,085 mmol) en solution dans le dichlorométhane sec. On suit la progression de la réaction en CCM. Au bout de 5 minutes environ, le récipient réactionnel est plongé dans un bain d'eau glacée et on ajoute la pyridine (0,04 g ; 0,51 mmol ; 6 équiv.), le chlorure d'acétyle (0,02 g, 0,25 mmol ; 3 équiv.). Au bout d'une heure environ la réaction est terminée on évapore en ajoutant plusieurs fois du toluène jusqu'à disparition de la pyridine. On termine en évaporant de l'éther éthylique. Le produit brut est chromatographié sur colonne de silice sèche avec un gradient éther de pétrole-dichlorométhane. Les fractions contenant le

produit de Rf 0,7 (CH₂Cl₂/Et₂O ; 4/6 ; v/v) sont rassemblées, concentrées, et **4d** est cristallisé dans l'éther éthylique (0,044 g ; 95%).

β-D-Glucopyranoside de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-oxyl-4-yle (7). a) A une solution de **4a** (0,035 g ; 0,07 mmol) dans le méthanol (3 mL), on ajoute une solution molaire de méthanolate de sodium (1 mL) fraîchement préparée. Après 1 heure d'agitation, la CCM montre la présence d'un produit unique de Rf 0,5 (CHCl₃/CH₃OH/H₂O ; 29/10/1 ; v/v). Le mélange réactionnel est concentré, extrait par l'acétonitile, et filtré sur Buchner. Par évaporation du solvant on obtient **7** sous forme d'un sirop orange (0,023 g ; rdt quantitatif) lequel est transformé en un solide amorphe par trituration dans l'éther éthylique, $[\alpha]_D^{20} - 40^\circ$ (c 11, CH₃CN).

Anal. Calcd pour C₁₅H₂₈NO₇·1,5H₂O : C, 49,86; H, 8,59; N, 3,87. Trouvé: C, 49,40 (49,48); H, 8,28 (8,40); N, 3,71 (3,95).spectres de masse f.a.b. : **7** (M+2H)⁺ 336,5(100%); (M+H-179)⁺ 156,3(45%); dérivé *N*-benzoylé de **7** C₂₂H₃₃NO₈; (M+H)⁺ 440,6(100%); (M+2H-105)⁺336,5(40%); (C₆H₅CO)⁺ 105,1(70%).

b) A une solution de **4d** (0,05 g ; 0,09 mmol) dans le méthanol (3 mL), on ajoute une solution molaire de méthanolate de sodium (1 mL) fraîchement préparée. Après une heure d'agitation, la CCM montre la présence de deux produits de Rf 0,5 et 0,05 dans le même éluant qu'en a). Un barbotage d'oxygène fait disparaître le produit de Rf 0,05 au profit du produit de Rf 0,5. On traite alors comme en a) et on obtient **7** (0,03 g rdt quantitatif); RMN ¹H: 1,16 (s, 3H, CH₃), 1,18 (s, 6H, CH₃), 1,24 (s, 3H, CH₃), 1,2-1,6 (m, 4H, CH₂), 2,4 (s large, 5 OH), 3,08 (t, 1H, J_{1'2'} = J_{2'3'} = 7,80 Hz, H-2'), 3,2-3,4 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 3,65 (dd, 1H, J_{5'6'a} = 4,9 Hz, J_{6'a6'b} = -11,85 Hz, H-6'a), 3,79 (dd, 1H, J_{5'6'b} = 1,82 Hz, H-6'b), 4,14 (m, 1H, H-4), 4,45 (d, 1H, H-1'). RMN ¹³C: 28,86 (2C, CH₃), 34,57 (2C, CH₃), 44,5 (1C, C-3 ou C-5), 46,11 (1C, C-5 ou C-3), 62,29 (1C, C-6'), 71,0-76,43-77,15 (3x1C, C-3', C-4', C-5' indéterminés), 72,92 (1C, C-4), 74,22 (1C, C-2'), 103,43 (1C, C-1').

2',3',4',6'-Tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranoside de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-oxyl-4-yle (4a). a) Le bromure de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-α-D-glucopyranose (0,59 g ; 1,44 mmol), **2a** (2,48 g ; 14,4 mmol ; 10 équiv.) sont dissous dans un mélange chloroforme-toluène sec (1/1 ; v/v ; 25 mL). Cette solution est agitée en présence de tamis moléculaire 4Å pendant 15 minutes, refroidie à - 20 °C. Parallèlement le triflate d'argent (0,74 g ; 2,88 mmoles ; 2 équiv.) est dissous dans le mélange de solvants précédent (25 mL) et agité en présence de tamis

moléculaires 4Å pendant 15 minutes. Cette dernière solution est ajoutée à la précédente en plusieurs fois et l'ensemble est maintenu pendant 30 minutes à - 20 °C. On laisse alors remonter la température, on ajoute quelques gouttes de pyridine et on dilue le mélange réactionnel avec de l'éther éthylique (100 mL). On filtre sur Célite, on lave successivement avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 10% (2 x 50 mL), de l'eau distillée (2 x 50 mL), une solution normale d'acide sulfurique (2 x 50 mL), une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (2 x 50 mL) et de l'eau jusqu'à neutralité. On sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. Le produit brut obtenu est chromatographié sur colonne de silice sèche avec un gradient dichlorométhane-éther éthylique. Les fractions contenant le produit de Rf 0,55 (Et₂O) seul, sont rassemblées et concentrées. Elles donnent **4a** qui cristallise dans l'éther éthylique (0,11 g ; 15%), F 151 °C. Les autres fractions contenant du produit impur sont rassemblées et purifiées par CLHP sur colonne de silice greffée C18 avec comme éluant dioxane-eau (2/3 ; v/v). Le pic k' = 7,1 correspondant à **4a** est collecté (0,07 g ; 10%), rdt total 25% ; $[\alpha]_D^{20}$ - 30° (c 17,5, CHCl₃); RMN ¹H: 1,20 (s, 6H, CH₃), 1,26 (s, 6H, CH₃), 1,45-2,0 (m, 4H, CH₂), 2,0-2,03-2,04-2,08 (s,s,s,s, 4x3H, OAc), 3,7 (m, 1H, J_{4'5'} = 9,38 Hz, J_{5'6'a} = 2,57 Hz, J_{5'6'b} = 5,05 Hz, H-5'), 3,93 (m, 1H, H-4), 4,15 (dd, 1H, J_{6'a6'b} = -12,21 Hz, H-6'a), 4,24 (dd, 1H, H-6'b), 4,58 (d, 1H, J_{1'2'} = 7,85 Hz, H-1'), 4,95 (dd, 1H, J_{2'3'} = 9,38 Hz, H-2'), 5,06 (t, 1H, J_{3'4'} = 9,38 Hz, H-4'), 5,21 (t, 1H, H-3'); RMN ¹³C: 20,55 (4C, OAc), 21,0 (2C, CH₃), 31,15 (2C, CH₃), 44,01 (1C, C-3 ou C-5), 45,15 (1C, C-5 ou C-3), 62,11 (1C, C-6'), 68,52 (1C, C-4'), 71,39-71,73 (3C, C-2', C-5', C-4, indéterminés), 72,75 (1C, C-3'), 99,29 (1C, C-1'), 169,09 -169,3-170,19-170,49 (4C, OAc).

Anal. Calcd pour C₂₃H₃₆NO₁₁: C, 54,97; H, 7,22; N, 2,79. Trouvé: C, 55,01; H, 7,22; N, 2,64.

Les fractions contenant le produit de Rf 0,2 (CH₂Cl₂/Et₂O ; 4/6 ; v/v) sont rassemblées, concentrées et fournissent le produit **5** qui cristallise dans l'éther éthylique (0,18 g ; 25%), F 181 °C ; $[\alpha]_D^{20}$ - 50° (c 9,5, CHCl₃).

Anal. Calcd pour C₂₃H₃₇NO₁₁: C, 54,94; H, 7,39; N, 2,78. Trouvé: C, 54,85; H, 7,51; N, 2,63.

b) une solution de **7** (0,03 g ; 0,09 mmol) dans le dichlorométhane sec contenant de la pyridine (0,085 g ; 1,08 mmole ; 3 équiv./OH) est refroidie dans un bain d'eau glacée. On ajoute du chlorure d'acétyle (0,056 g ; 0,72 mmol ; 2 équiv./OH). Au bout de 3 heures la CCM montre

un produit unique de Rf 0,7 (CH₂Cl₂/Et₂O ; 4/6 ; v/v). Le mélange réactionnel est additionné de toluène et évaporé à plusieurs reprises jusqu'à disparition de la pyridine. Le produit brut est chromatographié sur colonne de silice sèche avec un gradient dichlorométhane-éther éthylique. On obtient **4a** (0,043 g ; 95% ; rdt global 76%).

2',3',4',6'-Tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranoside de 4-acétoxy-2,2,6,6-tétraméthylpipéridinyle (5a). L'acétylation de **5** de manière classique par le chlorure d'acétyle donne **5a**.

Anal. Calcd pour C₂₅H₃₉NO₁₂ (enrichi à 90% en ¹³C sur un site) : C, 55,11; H, 7,19; N, 2,56. Trouvé: C, 55,31; H, 7,22; N, 2,43.

Les fractions contenant le produit de Rf 0,75 sont également rassemblées et conduisent à **3**, décrit plus haut (0,05 g ; 7%).

REFERENCES

1. W. G. Struve et H. M. Mac Connell, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **49**, 1631 (1972).
2. D. Gagnaire et L. Odier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **11**, 2325 (1974).
3. N. R. Plessas et I. J. Goldstein, *Carbohydr. Res.*, **89**, 211 (1981).
4. T. Gnewuch et G. Sosnovsky, *Chem. Rev.*, **86**, 203 (1986).
5. G. Sosnovsky et N. U. M. Rao, *Carbohydr. Res.*, **190**, c1-c2 (1989).