

Dans le cadre de la thématique de recherche de notre équipe, l'objectif primordial de notre travail était le développement d'inhibiteurs potentiel de l' α -glucosidase.

Pour cela nous avons choisi la MGAM de souche humaine comme cible thérapeutique. Ensuite, une chimiothèque à cribler de 189 dérivés de xanthone choisis à partir de la littérature a été construite à la recherche de dérivés de xanthonnes qui inhibent efficacement l'enzyme cible.

Avant d'effectuer le criblage virtuel basé sur la structure de la cible (docking moléculaire) avec le programme Molegro Virtual Docker, toutes les structures des composés à cribler et de l'enzyme ont été préparées. Le protocole de docking, qui se base essentiellement sur un algorithme de recherche différentiel évolutionnaire et une fonction de score faisant évaluer les solutions générées, a été validé par un RMSD de 0.3Å calculé après le re-docking du ligand de référence cristallisé.

L'application de ce protocole sur la chimiothèque des dérivés xanthone a conduit au classement des 189 ligands en fonction des valeurs énergétiques d'interaction traduisant l'affinité et la stabilité de fixation des ligand dans le site actif.

Nous avons sélectionné les 20 ligands «Top-scoring» issus de ce criblage, parmi lesquels les xanthonnes sulfonamides ont été majoritaires. Cependant, les cinq dérivés tetramethoxyxanthone sulfonamide synthétisés n'ont montré, malheureusement, aucun potentiel inhibiteur pour l' α -glucosidase de souche *Saccharomyces cerevisiae*.

Ces résultats, nous ont orienté vers une modification structurale des xanthonnes sulfonamide en remplaçant les groupements methoxy par des hydroxy dans le but de favoriser la formation de liaisons hydrogène. Ces tetrahydroxyxanthone sulfonamide ont montré une excellente inhibition en comparaison avec l'inhibiteur de référence «Acarbose» utilisé comme test positif.

Une étude cinétique a été également réalisée, montrant l'inhibition non-compétitive des composés synthétisés. Nous avons alors étudié le mode d'interaction de ces composés avec le site allostérique approprié de l'enzyme cible dont la structure tridimensionnelle a été obtenue par homologie.

Conclusion Générale

Nous avons identifié les dérivés de xanthone sulfonamide tétrahydroxylés en tant qu'inhibiteurs non compétitifs de l' α -glucosidase, dont l'affinité a été favorisée essentiellement par la formation de liaisons hydrogène entre les groupements hydroxyl et le groupement sulfonamide et les résidus du site d'interaction ainsi que l'établissement des interactions de type VDW moins intéressantes.

Pour élucider en détail l'effet de cette famille de xanthone sulfonamide vis-à-vis de l' α -glucosidase il serait intéressant de synthétiser plusieurs dérivés afin d'évaluer leur effet inhibiteur et établir un modèle 3D-QSAR pour cette famille.

Il serait également intéressant d'appliquer le criblage par docking moléculaire sur des banques de molécules disponibles afin de découvrir d'autres structures moléculaires capables d'être de bons inhibiteurs de l' α -glucosidase.

Synthèse des dérivés de xanthone :

Tous les réactifs et les solvants utilisés sont obtenus auprès des firmes commerciales (Sigma-Aldrich, Acros Organic) et utilisés sans autre purification. Certains solvants ont été purifiés et séchés par les procédures standard, lorsque cela est nécessaire. Les chromatographies sur couches minces (CCM) ont été effectuées sur des plaques de silice Kieselgel 60 F254 (MERCK) et la révélation a été réalisée par exposition sous rayons ultraviolets pour suivre le déroulement de la réaction. Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur gel de silice GEDURAN Kieselgel Si 60 (40-63 μm , MERCK).

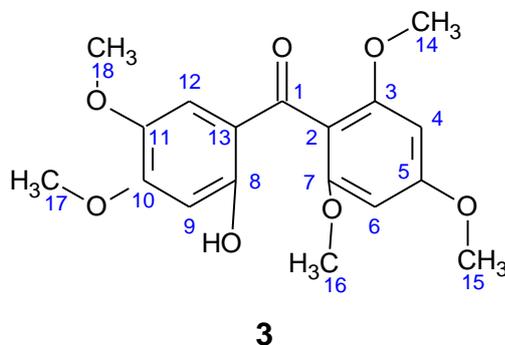
Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Bruker Avance 400 UltraShield 400 (^1H : 400 MHz ; ^{13}C : 100,1 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) et déterminés par rapport au solvant deutéré utilisé (diméthylsulfoxyde (DMSO)- d_6 ou chloroforme CDCl_3), qui est précisé pour chaque composé. Les constantes de couplage (J) sont reportées en hertz. Les abréviations utilisées pour décrire les signaux sont les suivantes : s; singulet, d; doublet, t ;triplet, dd : doublet dédoublé, q : quadruplet, m : multiplet.

Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un appareil de point de fusion Buchi 434 et sont non corrigés.

Synthèse des dérivés 1,3,6,7-teraméthoxy-xanthone sulfamide:

1.2.1. Synthèse des précurseurs:

➤ Synthèse de 2,4,6-Triméthoxy-2'-hydroxy-4',5'-diméthoxybenzophénone (3):



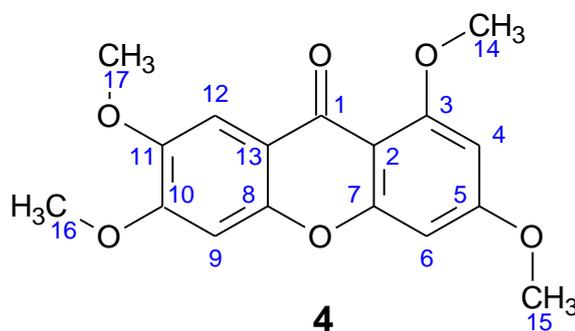
Partie Expérimentale

A une solution de 1,3,5-trimethoxybenzene (**1**) (1.57 g, 9.33 mmol) et de chlorure de 2,4,5-Trimethoxybenzoyle (**2**) (2 g, 8.11 mmol) dans de l'éther anhydre (54.5 mL), sous atmosphère d'argon, on ajoute le trichlorure d'aluminium AlCl_3 (3.63 g, 26.7 mmol). La solution est agitée à température ambiante pendant 48 heures et ensuite hydrolysée avec une solution de HCl (5%). La phase organique est extraite à l'aide de 3 fois 50 ml d'EtOAc et ensuite lavée à l'aide d'une solution aqueuse de NaCl saturée, séchée avec MgSO_4 anhydre, filtré et concentrée sous pression réduite. Le produit (**3**) est obtenu après recristallisation dans le MeOH, sous forme de cristaux de coloration jaune (1.92 g, 68%); PF, 158°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ 12.09 (s, 1H, C_8OH), 7.39 (s, 1H, C_9H), 6.42 (s, 2H, C_6H , C_4H), 6.11 (s, 1H, C_{12}H), 3.89 (s, 3H, OC_{15}H_3), 3.8170 (s, 6H, OC_{17}H_3 , OC_{18}H_3), 3.66 (s, 6H, OC_{14}H_3 , OC_{16}H_3).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 191.63 (C_1), 161.56 (C_5), 158.16 (C_7 , C_3), 156.22 (C_8), 153.99 (C_{10}), 143.03 (C_{11}), 120.68 (C_{12}), 115.36 (C_{13}), 113.67 (C_2), 97.85 (C_9), 90.66 (C_4 , C_6), 57.23 (C_{17}), 56.29 (C_{18}), 56.02 (C_{14}), 55.91 (C_{16}), 55.40 (C_{15}).

➤ Synthèse de 1,3,6,7-Tetramethoxyxanthone (**4**):



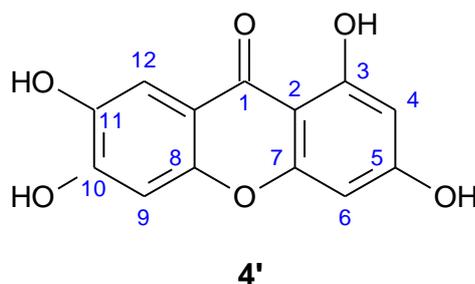
Un mélange de composé (**3**) (1.9 g, 5.45 mmol) et une solution aqueuse d'hydroxyle de tetrabutylammonium (4.5 ml) dans de la pyridine (31.7 ml) et H_2O (15.9 mL), est chauffé à reflux pendant 8h puis hydrolysé avec de l'eau glacée et acidifié avec HCl (5%). La phase organique est extraite à l'aide de 3 fois 65 ml de DCM et ensuite lavée à l'aide d'une solution aqueuse de NaCl saturée, séchée avec MgSO_4 anhydre, filtré et concentrée sous pression réduite. Pour donner le produit (**4**) après recristallisation dans le MeOH sous forme de poudre blanche (1.54 g, 90%). PF, 224°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ 7.62 (s, 1H, C_{12}H), 6.77 (s, 1H, C_9H), 6.42 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, C_6H), 6.31 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, C_4H), 3.95 (m, 9H, C_{14}H_3 , C_{15}H_3 , C_{16}H_3), 3.87 (s, 3H, C_{17}H_3).

Partie Expérimentale

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.73 (C_1), 164.30 (C_5), 161.81(C_3), 159.76 (C_7), 154.40 (C_{10}), 150.84 (C_8), 146.51 (C_{11}), 115.99 (C_{13}), 106.95 (C_{12}), 105.80 (C_2), 98.91 (C_9), 95.04 (C_4), 92.61 (C_6), 56.37 (C_{14}), 56.32 (C_{15}), 56.29 (C_{16}), 55.69 (C_{17}).

➤ Synthèse de *1,3,6,7-Tetrahydroxyxanthone (4')*:



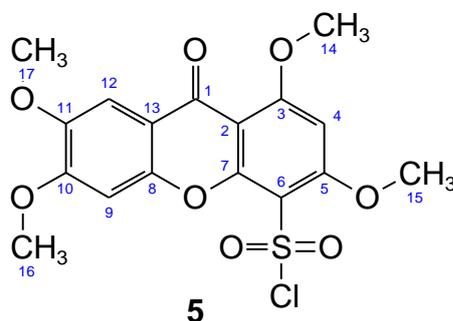
A une solution du composé (**4**) (200 mg , 0.632 mmol) dans le DCM (10 ml), on ajoute le BBr_3 (5.04 ml d'une solution de 1.0 M dans le DCM) à -78°C (bain Acetone/carboglance) puis le mélange réactionnel revient à la température ambiante avec une forte agitation pendant 72h . A la fin de la réaction, suivie par CCM, le mélange est refroidi (0°C), avant addition de l'eau pour arrêter la réaction.

Le DCM restant dans le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite. la phase organique est extraite avec (2×50 ml) d'AcOEt lavée à l'aide d'une solution aqueuse de NaCl saturée, séchée avec MgSO_4 anhydre, filtrée, concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : EtOAc/Hexane : 65/35) pour donner (120.6 mg, 73.3%) une poudre jaune. PF, 319°C .

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.17 (s, 1H, C_3OH), 10.84 (s, 1H, C_5OH), 10.70 (s, 1H, C_{10}OH), 9.78 (s, 1H, C_{11}OH), 7.39 (s, 1H, C_{12}H), 6.88 (s, 1H, C_9H), 6.34 (s, 1H, C_6H), 6.16(s, 1H, C_4H).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 179.35 (C_1), 165.14 (C_5), 163.06 (C_3), 157.78 (C_7), 154.48 (C_{10}), 151.37 (C_8), 144.20 (C_{11}), 112.25 (C_{13}), 108.49 (C_{12}), 103.12 (C_9), 102.03 (C_2), 98.14 (C_4), 94.06 (C_6).

➤ Synthèse de 1,3,6,7-Tetramethoxyxanthone-4-sulfonyl chlorure (5):



A une température de 0°C, on ajoute l'acide chlorosulfonique (3 mL) goutte à goutte sur le composé (4) (1.5 g, 4.74 mmol) puis on applique une agitation forte pendant 30 min. Le mélange réactionnel sera ensuite versé dans le mélange eau glacée-AcOEt avec une bonne agitation suivie d'une décantation pour récupérer la phase organique, qui est ensuite lavée à l'aide d'une solution aqueuse de NaCl saturée, séchée avec MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le composé (5) est obtenu et caractérisé dans son état brut sous forme d'une poudre jaune pâle (1.6 g, 81%). PF, 238°C.

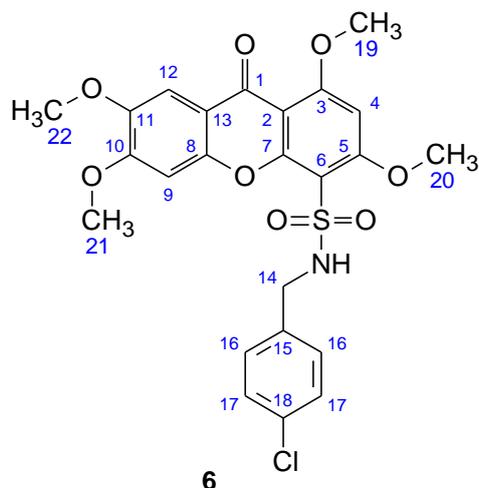
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS): δ 7.58 (s, 1H, C₁₂H), 6.95 (s, 1H, C₄H), 6.39 (s, 1H, C₉H), 4.09 (s, 3H, OC₁₄H₃), 4.07 (s, 3H, OC₁₅H₃), 4.02 (s, 3H, OC₁₆H₃), 3.97 (s, 3H, OC₁₇H₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.98 (C₁), 168.58 (C₃), 162.97 (C₅), 157.32 (C₁₀), 155.04 (C₈), 150.41 (C₁₁), 147.43 (C₇), 115.51 (C₁₃), 112.97 (C₂), 106.88 (C₁₂), 105.13 (C₄), 99.63 (C₉), 90.59 (C₆), 56.78 (C₁₄), 56.71 (C₁₅), 56.60 (C₁₆), 56.32 (C₁₇).

➤ Protocole générale pour la synthèse des dérivés de tetraméthoxy-xanthone sulfonamide:

Le composé (5) (150 mg, 0.36 mmol) est traité avec l'amine appropriée (0.72 mmol) dans le 1,4-dioxane (7.5 mL) à température ambiante pendant 3 à 8 heures en vérifiant l'avancement de la réaction par CCM jusqu'à disparition du composé (5). A la fin de la réaction, le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut obtenu est purifié par recristallisation.

• **1,3,6,7-Tetramethoxy-9-oxo-9H-xanthene-4-sulfonicacid 4-chloro-benzylamide (6)**

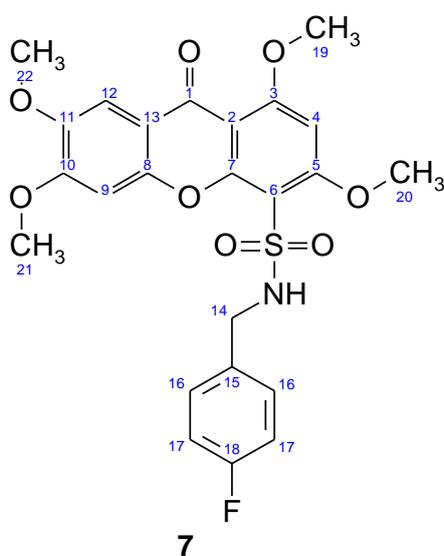


Le composé (6) est obtenu sous forme de poudre blanche (112 mg, 59.7%). PF, 297°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.03 (s, 1H, NH) , 7.50 (m, 2H, C₁₆), 7.38 (s, 1H, C₁₂), 7.19 (s, 1H, C₉) 7.14 (m, 2H, C₁₇), 6.53 (s, 1H, C₄), 4.11 (s, 2H, C₁₄), 4.00 (s, 1H, C₁₉) , 3.99 (s, 1H, C₂₀), 3.93 (s, 1H, C₂₁), 3.86 (s, 1H, C₂₂).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.25 (C₁), 163.98 (C₃), 162.07 (C₅), 155.56 (C₁₀), 154.53 (C₇), 149.77 (C₈), 146.69 (C₁₁), 136.38 (C₁₅), 133.06 (C₁₈), 130.90 (C₁₆), 128.51 (C₁₈), 114.62 (C₁₃), 109.14(C₂), 105.41(C₁₂), 104.58(C₆), 100.15(C₉), 91.96 (C₄), 56.98 (C₁₉) , 56.64 (C₂₀), 56.39 (C₂₁), 55.76 (C₂₂), 45.62 (C₁₄).

• **1,3,6,7-Tetramethoxy-9-oxo-9H-xanthene-4-sulfonicacid 4-fluoro-benzylamide (7)**



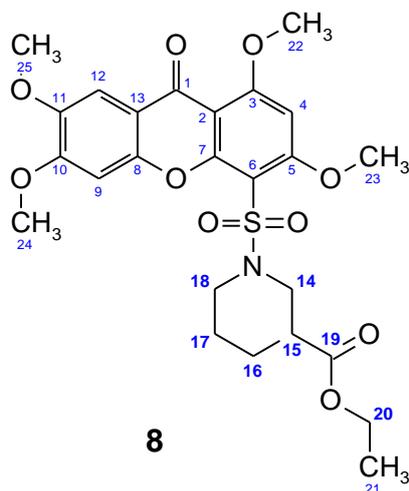
Partie Expérimentale

Le composé (7) est obtenu sous forme de poudre blanche (112.69 mg, 62%). PF, 286°C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.56 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz, C_{12}), 7.37 (s, 1H, C_9), 7.23 (m, 3H, C_4 , C_{16}), 6.90 (m, 2H, C_{17}), 6.54 (s, 1H, NH), 4.11 (d, 2H, $J = 6.2$ Hz), 4.01 (s, 3H, C_{19}), 3.98 (s, 3H, C_{20}), 3.94 (s, 3H, C_{21}), 3.86 (s, 3H, C_{22}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO) δ 172.27(C_1), 163.70 (C_3), 132.37 (C_{18}), 161.91 (C_5), 155.50 (C_{10}), 154.49 (C_7), 149.74 (C_8), 146.64 (C_{11}), 133.52 (C_{15}), 131.24 (C_{16}), 115.33 (C_{17}), 114.56 (C_{13}), 109.16(C_2), 105.39(C_{12}), 104.50 (C_6), 100.12 (C_9), 91.96 (C_4), 56.95 (C_{19}), 56.58 (C_{20}), 56.28 (C_{21}), 55.60 (C_{22}), 45.42 (C_{14}).

• **1-((1,3,6,7-Tetramethoxyxanthone-4-yl)-sulfonyl)-3-carbethoxy-piperidine (8)**

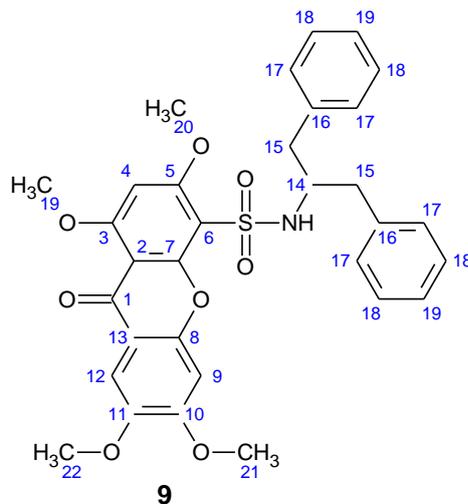


Le composé (8) est obtenu sous forme de poudre blanche (105.6 mg, 54.7%). PF, 305°C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H, C_{12}), 6.95 (s, 1H, C_9), 6.38 (s, 1H, C_4), 4.21 (m, $J = 11.3$ Hz, 2H, C_{20}), 4.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\text{C}_{14(a)}$), 4.07 (s, 3H, C_5), 4.05 (s, 3H, C_3), 4.00 (s, 3H, C_{10}), 3.96 (s, 3H, C_{11}), 3.85 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{C}_{14(b)}$), 2.9 (m, $J = 11.4$ Hz, 1H, C_{15}), 2.64 (m, 2H, C_{18}), 2.09 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $\text{C}_{16(a)}$), 1.79 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, $\text{C}_{16(b)}$), 1.65 (m, $J = 12.2$ Hz, 1H, $\text{C}_{17(a)}$), 1.46 (m, $J = 21.6, 11.6$ Hz, 1H, $\text{C}_{16(b)}$), 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, C_{21}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 174.12 (C_1), 172.98 (C_{19}), 164.97 (C_3), 162.97 (C_5), 157.48 (C_{10}), 155.04 (C_{17}), 150.50 (C_8), 147.20 (C_{11}), 115.51 (C_{13}), 107.86 (C_2), 106.88 (C_6), 105.18 (C_{12}), 99.53 (C_4), 90.68 (C_9), 60.69 (C_{20}), 56.78 (C_{22}), 56.71 (C_{23}), 56.60, 56.32 (C_{24}), 47.91 (C_{25}), 45.87 (C_{15}), 27.03 (C_{16}), 24.67 (C_{16}), 14.17(C_{21}).

• ***N*-(dibenzyl)-(1,3,6,7-Tetramethoxyxanthone-4-yl)-sulfonamide (9):**

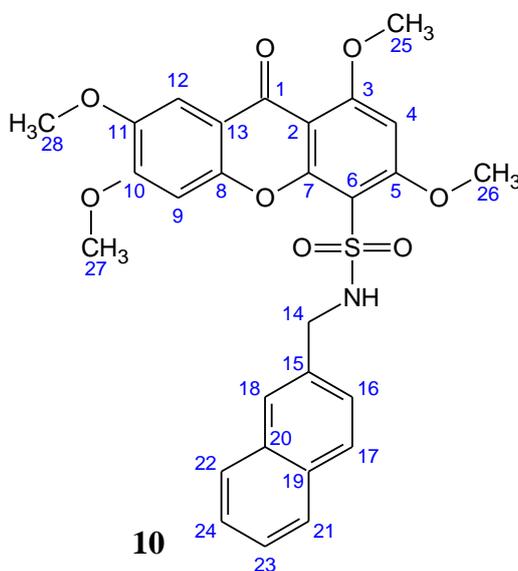


Le composé (9) est obtenu sous forme de poudre blanche (98 mg, 46%). PF, 312°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.60 (s, 1H, C₁₂), 7.41-7.25 (m, 8H, C_{16,17}), 7.08-6.98 (m, 2H, C₁₈), 6.87 (s, 1H, C₉), 6.63 (s, 1H, C₄), 4.16 (s, 4H, C₁₄), 4.06 (s, 3H, C₁₉), 4.03 (s, 3H, C₂₀), 3.86 (s, 6H, C_{21,22})

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 172.24 (C₁), 164.14 (C₃), 162.14 (C₅), 156.36 (C₁₀), 154.57 (C₇), 149.62 (C₈), 146.72 (C₁₁), 130.01 (C₁₅), 128.75- 128.16 (10C, C_{16,17,18}), 114.70 (C₁₃), 108.92 (C₂), 105.74 (C₁₂), 104.68 (C₆), 99.28 (C₄), 92.15 (C₉), 57.15 (C₁₉), 56.68 (C₂₀), 56.18 (C₂₁), 55.73 (C₂₂), 49.88 (C₁₄).

• ***N*-(2-naphthyl)-methyl-(1,3,6,7-Tetramethoxyxanthone-4-yl)-sulfonamide(10):**



Le composé (10) est obtenu sous forme de poudre blanche (102.4 mg, 53%). PF, 289°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , TMS): δ 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, C₂₁), 8.02 (t, 1H, NH), 7.69 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, C₂₂), 7.56 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, C₁₈), 7.32 (m, 4H, C₁₂, C₁₆, C₂₃, C₂₄), 7.20 (s, 1H, C₉), 7.05 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, C₁₇), 6.17 (s, 1H, C₄), 4.58 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz, C₁₄), 3.91 (s, 3H, C₂₅), 3.85 (s, 9H, C₂₆, C₂₇, C₂₈).

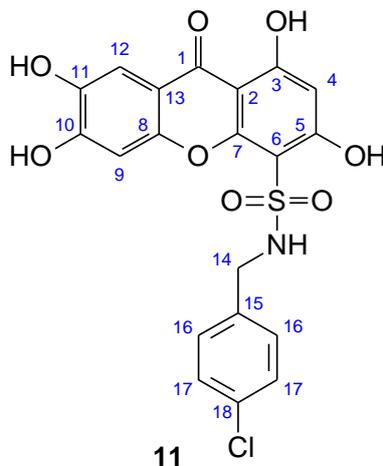
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 172.07 (C₁), 163.35 (C₃), 161.56 (C₅), 154.96 (C₁₀), 154.33 (C₇), 149.61 (C₈), 146.50 (C₁₁), 133.18 (C₁₅), 132.94 (C₂₀), 132.03 (C₁₉), 128.98 (C₁₇), 128.61 (C₂₂), 127.22 (C₂₁), 126.70 (C₁₈), 126.19 (C₁₀), 125.32 (C₂₄), 123.45 (C₂₃), 114.58 (C₁₃), 109.08 (C₂), 105.00 (C₆), 104.41 (C₁₂), 100.18 (C₉), 91.34 (C₄), 56.62 (C₂₅), 56.34 (C₂₆), 55.71 (C₂₇), 44.36 (C₁₄).

➤ **Protocole générale pour la synthèse des dérivés de tetrahydroxy-xanthone sulfonamide:**

A une solution du composé tetramethoxy-xanthone sulfonamide approprié (**6-10**) (1 eq) dans le DCM, on ajoute le BBr₃ (8 eq d'une solution de 1.0 M dans le DCM) à -78°C (bain Acetone/carboglace) puis le mélange réactionnel revient à la température ambiante avec une bonne agitation pendant 72h. À la fin de cette réaction suivie par CCM, le mélange est refroidi (0°C), avant addition de l'eau pour arrêter la réaction.

Le DCM restant dans le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite. La phase organique est extraite avec (2 × 50 ml) d'EtOAc, lavée à l'aide d'une solution aqueuse de NaCl saturée, séchée avec MgSO₄ anhydre, filtrée, concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : EtOAc/Hexane) pour donner les xanthes sulfonamide tetra-hydroxylés (**11-15**).

• 1,3,6,7-Tetrahydroxy-9-oxo-9H-xanthene-4-sulfonicacid 4-chloro-benzylamide (11)

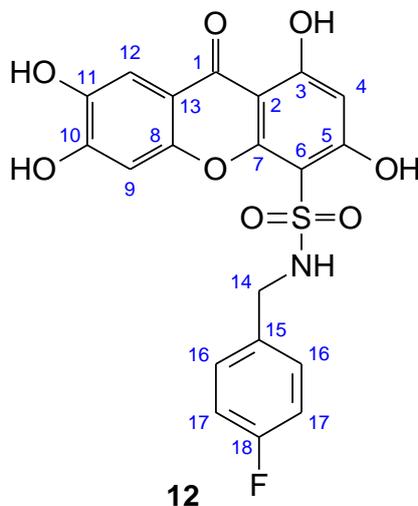


Le composé (11) est obtenu sous forme de poudre jaunâtre (44.3 mg, 45%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.78 (s, 1H, OHC₃), 11.06 (s, 1H, OHC₅), 10.86 (s, 1H, OHC₁₀), 10.01 (s, 1H, OHC₁₁), 8.58 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, NH), 7.37 (s, 1H, C₁₂), 7.20 (s, 1H, C₉), 7.11 (m, $J = 8.3$ Hz, 2H, C₁₇), 7.03 (m, $J = 8.3$ Hz, 2H, C₁₆), 6.21 (s, 1H, C₄), 4.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, C₁₄).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 178.54 (C₁), 170.31 (C₅), 165.12 (C₃), 162.28 (C₁₀), 154.44 (C₇), 150.67 (C₈), 144.54 (C₁₁), 135.85 (C₁₅), 131.69 (C₁₈), 129.27 (C₁₆), 127.60 (C₁₇), 111.50 (C₁₃), 107.32 (C₁₂), 104.07 (C₉), 103.67 (C₆), 101.61 (C₂), 98.06 (C₄), 45.36 (C₁₄).

• 1,3,6,7-Tetrahydroxy-9-oxo-9H-xanthene-4-sulfonicacid 4-fluoro-benzylamide (12)



•

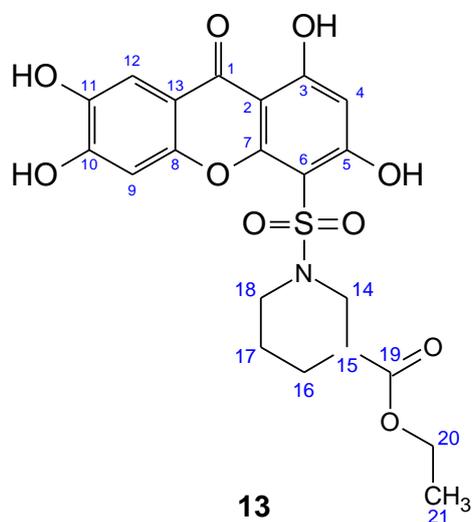
Partie Expérimentale

Le composé (12) est obtenu sous forme de poudre jaunâtre (54.6 mg, 51%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.76 (s, 1H, OHC₃), 11.06 (s, 1H, OHC₅), 10.87 (s, 1H, OHC₁₀), 10.01 (s, 1H, OHC₁₁), 8.57 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, NH), 7.38 (s, 1H, C₁₂), 7.22 (s, 1H, C₉), 7.16 (dd, $J = 8.6, 5.6$ Hz, 2H, C₁₆), 6.83 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H, C₁₇), 6.22 (s, 1H, C₄), 4.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, C₁₄).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 178.55 (C₁), 165.04 (C₃), 162.27 (C₁₈), 159.96 (C₁₀), 154.46 (C₇), 150.70 (C₈), 144.56 (C₁₁), 133.07 (C₁₅), 129.41 (C₁₆), 114.52 (C₁₇), 111.47 (C₁₃), 107.30 (C₁₂), 104.10 (C₆), 103.69 (C₉), 101.61 (C₂), 97.57 (C₄), 45.34 (C₁₄).

• **1-((1,3,6,7-Tetrahydroxyxanthone-4-yl)-sulfonyl)-3-carbethoxy-piperidine (13)**



Le composé (13) est obtenu sous forme de poudre jaunâtre (37.4 mg, 38%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.75 (s, 1H, C₃OH), 11.15 (s, 1H, C₅OH), 10.9 (s, 1H, C₁₀OH), 10.02 (s, 1H, C₁₁OH), 7.39 (s, 1H, C₁₂), 6.89 (s, 1H, C₉), 6.31 (s, 1H, C₄), 4.02 (m, $J = 6.6$ Hz, 1H, C_{14(a)}), 4.24 (m, $J = 10.8$ Hz, 2H, C₂₀), 4.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, C_{14(b)}), 3.01 (m, $J = 11.1$ Hz, 1H, C₁₅), 2.98 (m, 2H, C₁₈), 1.71 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, C_{16(a)}), 1.61 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, C_{16(b)}), 1.47 (m, $J = 12.1$ Hz, 2H, C₁₇), 1.21 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, C₂₁).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 183.98 (C₁), 179.02 (C₁₉), 170.65 (C₅), 168.50 (C₃), 160.61 (C₈), 159.95 (C₇), 155.73 (C₁₀), 149.86 (C₁₁), 116.81 (C₁₃), 112.78 (C₁₂), 107.85 (C₉), 107.29 (C₆), 103.47 (C₄), 100.01 (C₂), 61.17 (C₂₀), 52.28 (C₁₄), 50.64 (C₁₈), 45.51 (C₁₅), 29.04 (C₁₆), 23.64 (C₁₇), 19.12 (C₂₁).