

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

**GLYCOSIDATION  
AVEC PROTECTION MINIMALE  
EN SOLUTION ET SUR SUPPORT SOLIDE**

par

Gabrielle St-Pierre

Département de chimie  
Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales  
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M. Sc.) en Chimie

Juin 2015

© Gabrielle St-Pierre, 2015

*Tout problème a une solution,  
il s'agit de la trouver*

## SOMMAIRE

Les glycosides sont reconnus pour leur potentiel pharmaceutique tels que les antibiotiques, les agents anticancéreux et antiviraux. Ils sont impliqués dans plusieurs processus biologiques entre autres la reconnaissance cellulaire, l'inflammation, la réponse immunitaire, la croissance, le transport cellulaire, l'adhésion cellulaire et les groupes sanguin.

Notre groupe excelle dans la glycosidation stéréocontrôlée avec un minimum de protection suivant le concept d'activation à distance d'aglycones hétérocycliques anomériques. La présence d'une quantité sous stœchiométrique d'acide de Lewis, les (2-pyridyl)- $\beta$ -D-glycosides déprotégés sont d'excellents donneurs permettant de haute sélectivité pour l'anomère-  $\alpha$ -D de glycosides simples et complexes. Inversement, (2-pyridyl)- $\alpha$ -D-glycosides donnent les  $\beta$ -D-glycosides avec de bonne sélectivité. Des exemples de formation stéréocontrôlée de glycosides sont présentés dans cette thèse avec des accepteurs tels que les phénols, les stéroïdes, les terpènes et les acides hydroxyaminés. Cette méthodologie de glycosidation a été appliquée sur support solide.

**Mots clés :** glycoside, glycosidation avec un minimum de protection, glycosidation sur support solide

## ABSTRACT

Glycosides are well-known to be components of important antibiotics, anticancer agents and antiviral drugs. They are also involved in many biologically relevant processes such as cell-cell recognition, inflammation, immunity, cell transport, cell adhesion, and as determinants of blood group types.

Our group has championed stereocontrolled methods of glycoside synthesis with minimal donor protection using the concept of remote activation of anomeric heterocyclic aglycones. In the presence of sub-stoichiometric amounts of Lewis acids, unsubstituted beta-D-pyridyl glycosides are excellent donors affording simple and complex glycosides usually with high alpha-anomeric selectivity. Conversely, alpha-D-pyridyl glycosides give the inverted beta-glycosides with equally good selectivity. Examples of stereocontrolled glycoside synthesis with acceptor molecules include among others, phenols, steroids, terpenes, and hydroxyamino acids. Applications to glycoside synthesis on solid support have been pursued with promising results.

**Keywords :** glycoside, minimal protection glycosidation, solid-supported glycosidation

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier les membres du jury de mon mémoire : le Pr. William D. Lubell et le Pr. Yvan Guindon. Ayant eu la chance d'effectuer deux stages dans son laboratoire, le Pr. Yvan Guindon a aussi contribué grandement à mon opportunité d'effectuer une maîtrise chez Pr. Stephen Hanessian.

J'aimerais remercier tous les membres du laboratoire que j'ai rencontré au cours de mes études gradués. Je souligne Martin, mon grand ami allemand qui apprenait le français. Quand je pense au nombre de niaiseries qui ont pu se compter dans notre allée de hotte! Et aussi Sylvain avec ces répliques à la Brice de Nice, Sudip pour ces parties d'échec entre 2 chromatographies, mes deux étudiantes stagiaires de Paris, Margaux et Aïcha, toujours aussi enjouées de venir travailler chaque jour, Michèle pour ces bons conseils.

Mes remerciements vont aussi aux personnels de la RMN qui m'ont initié à cette spectroscopie époustouflante: Tan, Cédric, Sylvie et surtout Antoine avec qui j'ai beaucoup rigolé. Je remercie le personnel du laboratoire de spectrométrie de masse et de l'atelier mécanique qui m'ont aidé à plusieurs reprises.

J'aimerais apporter un remerciement distingué à mon homonyme masculin, mon grand ami Gabriel St-Pierre qui m'a éclairé dans mes nombreuses réflexions et problématiques portant sur mon projet. J'aimerais remercier ma famille, mon père et ma mère qui sont très fiers de leur fille. Mes professeurs de chimie au baccalauréat en chimie à l'Université de Sherbrooke pour m'avoir fait décoller dans la voie de la chimie organique.

Mon dernier grand remerciement ne saura exprimer toute ma gratitude envers à mon professeur, Stephen Hanessian, qui m'a confié un si merveilleux projet de recherche, mais surtout qui m'a permis de m'épanouir en chimie telle qu'une fleur et de me préparer à cet univers scientifique qui est une véritable jungle. Je n'oublierai pas sa citation : Be observant !

## TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE .....	II
ABSTRACT .....	III
REMERCIEMENTS .....	IV
TABLE DES MATIERES .....	V
LISTE DES ABREVIATIONS.....	VIII
LISTE DES TABLEAUX.....	XI
LISTE DES FIGURES.....	XII
LISTE DES SCHEMAS.....	XIII
INTRODUCTION.....	1
I.1 Détermination de la stéréochimie du carbone anomère .....	5
I.2 Glycosidation en solution.....	5
I.3 Les points marquants de la formation de glycoside .....	8
I.3.1. Méthode de Kœnigs-Knorr .....	8
I.3.2. Méthode de Michael.....	8
I.3.3. Glycosidation avec assistance d’halogénure.....	9
I.3.4. Méthode des thioglycosides comme donneurs.....	10
I.3.5. Méthode avec un D-glycosyl 1-(2-thiopyridyl)carbonate comme donneur (TOPCAT).....	11
I.3.6. Méthode de Schmidt avec trichloroacétimidates .....	13
I.3.7. Méthode avec le glycal comme donneur.....	14
I.3.8. Méthode de Fraser-Reid avec n-pentényl glycoside comme donneur .....	15
I.4 Glycosidation avec protection minimale en solution .....	16
I.4.1. Les donneurs (2-pyridyl)- $\alpha$ -D-glycosyl .....	16
I.4.2. Les donneurs bromobutyl D-mannopyranoside.....	19
I.4.3. Les donneurs <i>p</i> -toluènesulfonohydrazide anomérique .....	21
I.4.4. Les $\beta$ -propargyl-D-galactoside comme donneurs.....	24
I.4.5. L’utilisation du chlorure de 2-chloro-1,3-diméthylimidazolium (DMC) comme agent de condensation déshydratant.....	25
I.4.6. L’utilisation de solvant ionique activateur.....	27
I.4.7. Les donneurs thioglycosides non protégés.....	29

I.4.8. Conclusion .....	30
I.5. Glycosidation sur support solide .....	31
I.5.1. Approches générales .....	32
I.5.2. Choix du support solide .....	33
I.6. Exemples de glycosidation en phase solide.....	36
I.6.1. Approche par l'assemblage avec le glycal sur un support solide .....	36
I.6.2. Synthèse sialyl Lewis <sup>X</sup> utilisant des glycosyl thioether sur un support solide .....	38
I.6.3. Synthèse d'oligosaccharide utilisant l'iodure de glycosyl sur un support solide .....	39
I.6.4. Approche par l'assemblage avec un donneur trichloroacétimidate sur un support solide .....	40
I.6.5. Approche par l'assemblage avec un pentényl glycoside sur un support solide.....	42
I.6.6. Conclusion .....	43
CHAPITRE 1 : GLYCOSIDATION AVEC PROTECTION MINIMALE EN SOLUTION .....	44
1.1. Concept d'activation à distance .....	46
1.2. Synthèse des glycosides des (2-pyridyl)-glycosides comme donneurs .....	48
1.2.1 Le (3-méthoxy-2-pyridyl)-glycoside comme donneur .....	48
1.2.2. Le (3-bromo-2-pyridyl)-β-D-glycoside comme donneur .....	50
1.3. Glycosidation avec un (2-pyridyl)-glycoside non-protégé comme donneur .....	52
I.3.1. Glycosidation de l' <i>iso</i> -propanol.....	52
1.3.2. Glycosylation du <i>tert</i> -butanol.....	54
1.3.3. Glycosidation avec des phénols .....	56
1.3.4. Glycosylation de phénols avec les (2-pyridyl)-β-D-glycosides .....	60
1.4. Préparation des (2-pyridyl)-6- <i>O</i> -TBDPS-glycosyl donneurs .....	62
1.5. Glycosidation avec (2-pyridyl)-6- <i>O</i> -TBDPS-glycosyl donneurs .....	63
1.5.1. Glycosidation avec des phénols .....	63
1.5.2. Comparaison entre position <i>ortho</i> , <i>mé</i> ta, <i>para</i> d'un phénol.....	69
1.5.3. Glycosidation avec des terpènes et stéroïdes comme accepteur .....	70
1.5.4. Acides hydroxyaminés .....	73
1.6. Conclusion .....	77
CHAPITRE 2 : EXPLORATION ET APPLICATION DES (2-PYRIDYL)-GLYCOSYL DONNEURS .....	78
2.1. Exploration du (2-pyridyl)-α-D-glycoside comme donneur.....	78

2.1.1. Synthèse des glycosides des (2-pyridyl)- $\alpha$ -D-glycosyl donneurs .....	80
2.1.2 Démonstration de l'inversement de sélectivité des donneurs avec des alcools simples.....	81
2.2. Glycosidation séquentielle.....	85
2.2.1. Principe de la glycosidation séquentielle .....	86
2.2.2 Synthèse des (6-bromo-2-pyridyl) donneurs.....	87
2.2.3. Étude de la réactivité (3-bromo-2-pyridyl) vs (6-bromo-2-pyridyl) glycosides ...	88
2.2.4 Évaluation de la glycosidation séquentielle en solution.....	91
2.3. Conclusion .....	95
CHAPITRE 3 : GLYCOSIDATION AVEC PROTECTION MINIMALE SUR SUPPORT SOLIDE .....	96
3.1. Préparation d'une résine .....	97
3.1.1. Préparation d'une résine à partir de la lithiation .....	98
3.1.2. L'approche de Danishefsky.....	100
3.1.3. Nouvelle approche avec O-Si-O.....	101
3.2 High Resolution – Magic Angle Spinning.....	105
3.3 Glycosidation en phase solide avec (2-pyridyl)-glycosyl donneur.....	110
3.4 Conclusion .....	114
CONCLUSION GENERALE .....	115
PARTIE EXPERIMENTALE.....	116
Remarques générales .....	116
Modes opératoire .....	119
REFERENCES.....	176
ANNEXE 1 : SPECTRES DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DES PROTONS..	182
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DES CARBONES .....	263

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

3BrPyr	3-Bromo-2-pyridyl
6BrPyr	6-Bromo-2-pyridyl
A <sub>310nm</sub>	Absorbance à 310 nm
Atm	Atmosphère
Ac	Acétyl
Asp	Acide aspartique
BAIL	Liquide ionique acide de Brønsted
Boc	<i>Tert</i> -butyloxycarbonyl
BOP	Benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)-phosphonium
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
Cat.	Catalytique
Cbz	Carboxybenzyl
CCM	Chromatographie sur couche mine
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCM	Dichlorométhane
DIC	Carbodiimide
DIPEA	<i>N,N</i> -Di- <i>iso</i> -propyléthylamine
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMDO	Diméthyldioxirane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMI	1,3-Dimethylimidazolidin-2-one
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMTST	Trifluorométhane sulfonate de diméthyl(méthylthio)sulfonium
DTBP	Di- <i>tert</i> -butyl peroxide
Équiv.	Équivalent
ESI	Electrospray Ionisation (français : Ionisation par électronébuliseur)
Gal	D-Galactose

GalNAc	<i>N</i> -Acétyl-D-galactosamine
Glu	D-Glucose
GSH	<i>p</i> -Toluènesulfonohydrazinyl glycosides
IR	Infrarouge
HF	Acide fluorhydrique
HPLC-MS	High pressure liquid chromatography-mass spectroscopy (Français : chromatographie liquide de haute pression-spectre de masse)
HR-MAS	High Resolution – Magic Angle Spinning (Français : Haute résolution – Rotation autour de l'angle magique)
HRMS	High resolution mass spectroscopy (Français : spectre de masse de haute résolution)
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
m-CPBA	Acide métachloroperbenzoïque
M	mol/L ou mmol/mL
Me	Méthyl
M.M.	Masse moléculaire
mmole	Millimole
MMT	Mono-méthoxytrityl
MOP	3-Méthoxy-2-pyridyl
M.S.	Tamis moléculaire
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
NMP	<i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone
Pent	Pentényl
Ph	Phényl
Pht	Phthalimide
Piv	Pivaloyl
Prep	Préparative
PS	Polystyrène
Pyr	Pyridine
RMN	Résonance magnétique nucléaire
Ser	Sérine

S <sub>N</sub> 1	Substitution nucléophile de type 1
S <sub>N</sub> 2	Substitution nucléophile de type 2
TBA	Tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyl
t-Bu	<i>tert</i> -Butyl
TES	Triéthylsilyl
Tf	Trifluorométhanesulfonyl
TFA	Acide trifluoroacétique
Thr	Thréonine
TIPS	Tri- <i>iso</i> -propylsilyl
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
TOCSY	Spectroscopie par corrélation totale
TOPCAT	D-Glycosyl 1-(2-thiopyridyl)carbonate
t.p.	Température de la pièce
T.R.	Temps de rétention
Ts	Tosyle
Tyr	Tyrosine
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyl
UV	Ultra-Violet

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1. Résultats de la glycosidation selon le choix de l'activateur .....</b>	<b>19</b>
<b>Tableau 2. Étude de glycosidation avec le <i>p</i>-toluènesulfonohydrazinyll <i>N</i>-acétyl D-glucosamine .....</b>	<b>22</b>
<b>Tableau 3. Étude sur l'influence du solvant avec le <math>\beta</math>-propargyl-D-galactoside .....</b>	<b>24</b>
<b>Tableau 4. Glycosylation d'alcool avec le phényl D-thiogalactopyranoside .....</b>	<b>29</b>
<b>Tableau 5. Glycosidation avec des phénols <i>para</i>-substitués glycosides .....</b>	<b>60</b>
<b>Tableau 6. Glycosidation avec des phénols <i>para</i>-substitués à l'aide des (2-pyridyl)-6-<i>O</i>-TBDPS glycosyl donneurs .....</b>	<b>64</b>
<b>Tableau 7. Glycosidation avec d'autres phénols à l'aide des (2-pyridyl)-6-<i>O</i>-TBDPS-glycosyl donneurs .....</b>	<b>66</b>
<b>Tableau 8. Glycosidation avec un minimum d'équivalent de phénols à l'aide des (2-pyridyl)-6-<i>O</i>-TBDPS-glycosyl donneurs .....</b>	<b>68</b>
<b>Tableau 9. Comparaison de glycosidation de l'<i>ortho</i>, <i>méta</i>, <i>para</i> iodophénol sur des (2-pyridyl)-6-<i>O</i>-TBDPS-glycosyl donneurs .....</b>	<b>69</b>
<b>Tableau 10. Glycosidation avec des alcools secondaires à l'aide des (2-pyridyl)-6-<i>O</i>-TBDPS-glycosyl donneurs .....</b>	<b>72</b>
<b>Tableau 11. Glycosidation d'acides aminés à l'aide des (2-pyridyl)-6-<i>O</i>-TBDPS-glycosyl donneurs .....</b>	<b>75</b>
<b>Tableau 12. Réactivité du (3-bromo-2-pyridyl)-<math>\beta</math>-D-glycoside .....</b>	<b>89</b>
<b>Tableau 13. Réactivité du (6-bromo-2-pyridyl)-<math>\beta</math>-D-glycoside .....</b>	<b>90</b>
<b>Tableau 14. Glycosylation d'alcools sur support solide avec le (3-bromo-2-pyridyl)-glycosyl donneur .....</b>	<b>112</b>
<b>Tableau P1. Méthode HPLC-MS Polar RP_70_95_15min .....</b>	<b>117</b>
<b>Tableau P2. Méthode HPLC-MS Prep Polar RP_70_95_15min .....</b>	<b>117</b>
<b>Tableau P3. Méthode HPLC-MS Prep Polar RP_10_80_10min .....</b>	<b>118</b>
<b>Tableau P4. <math>A_{310nm}</math> de la 3-bromo-2-hydroxypyridine dans le DCM .....</b>	<b>122</b>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Exemples de glycosides ayant un rôle biologique .....	1
<b>Figure 2.</b> Les formes cyclique et acyclique du D-glucose .....	3
<b>Figure 3.</b> Effets anomériques d'un D-pyranoside .....	4
<b>Figure 5.</b> Définitions de donneur et d'accepteur .....	6
<b>Figure 6.</b> Représentation des dipôles au sein du mannoside .....	20
<b>Figure 7.</b> Exemples de liquide ionique servant d'acide de Brønsted .....	27
<b>Figure 8.</b> Polymères pour la glycosidation sur phase solide .....	34
<b>Figure 9.</b> Exemples d' <i>O</i> -aryl glycosides naturels .....	56
<b>Figure 10.</b> Exemple de glycoside contenant un terpène .....	70
<b>Figure 11.</b> Exemples de glycosides stéroïdiques .....	71
<b>Figure 12.</b> Cible anti-trypanosomale : glycosyl d'acide aminé et glycosyl de dicétopipérazine .....	73
<b>Figure 13.</b> Acides aminés avec une chaîne terminale comportant un hydroxyle .....	74
<b>Figure 14.</b> $\beta$ -D-Glucosides phénoliques naturelles simples .....	78
<b>Figure 15.</b> Tautomérie de la pyridone selon ces substituant .....	85
<b>Figure 16.</b> Différence de réactivité : 3-bromo vs 6-bromo-2-hydroxypyridine .....	85
<b>Figure 17.</b> $A_{310nm}$ en fonction de la concentration de la .....	103
3-bromo-2-hydroxypyridine .....	103
<b>Figure 18.</b> Résines synthétisés avec (3-bromo-2-pyridyl)-glycosyl donneur .....	105
<b>Figure 19.</b> L'angle magique de rotation et son effet sur les interactions anisotropiques par W. P. Power .....	106
<b>Figure 20.</b> L'effet de la vitesse de rotation par W. P. Power .....	107
<b>Figure 21.</b> TOCSY 1D non-sélectif .....	108
<b>Figure 22.</b> Comparaison entre la HR-MAS RMN <sup>1</sup> H de la résine et la RMN <sup>1</sup> H du glycosyl donneur en solution .....	109

## LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1. Glycosidation d'Emil Hermann Fischer .....	2
Schéma 2. Anomères $\alpha$ et $\beta$ .....	3
Schéma 3. Mécanisme général d' <i>O</i> -glycosidation .....	6
Schéma 4. Rôles proposés de l'éther diéthylique et de l'acétonitrile à partir de l'ion oxocarbénium	7
Schéma 5. Méthode de Kœnigs-Knorr .....	8
Schéma 6. Première synthèse d'aryl glycoside .....	8
Schéma 7. Anomérisation des bromures de glucopyranosyl menant à l' $\alpha$ -D-glucopyranoside .....	9
Schéma 8. Glycosidation d'un dérivé de sphingosine.....	10
Schéma 9. Glycosidation avec thioglycoside .....	10
Schéma 10. Donneur 2-pyridylthio-glycosyl .....	11
Schéma 11. Donneur phénylsulfoxide .....	11
Schéma 12. Préparation du D-glycosyl 1-(2-thiopyridyl)carbonate .....	12
Schéma 13. Mécanisme de glycosidation avec des donneurs TOPCATs.....	12
Schéma 14. Formation glycosyl 1-trichloroacétimidate et réaction de glycosidation .....	13
Schéma 15. Glycosidation par Lemieux basée sur l'activation d'un glycal .....	14
Schéma 16. Méthode de Danishefsky avec le glycal .....	14
Schéma 17. Glycosidation avec un n-pentényl glycoside .....	15
Schéma 18. Mécanisme l'activation à distance avec un MOP-glycoside comme donneur .....	17
Schéma 19. Estérification de l'aspirine.....	18
Schéma 20. Azidation via MOP donneur.....	18
Schéma 21. Formation du bromobutyl $\alpha$ -D-mannopyranoside.....	19
Schéma 22. Mécanisme d'auto-activation du bromobutyl D-mannopyranoside .....	20
Schéma 23. Synthèse des donneurs <i>p</i> -toluènesulfonohydrazide.....	21
Schéma 24. Étude sur la réactivité de <i>p</i> -toluènesulfonohydrazinyl glycosides avec le n-décanol ....	21
Schéma 25. Mécanisme du donneur <i>p</i> -toluènesulfonohydrazide issu du <i>N</i> -acétyl D-glucosamine...23	
Schéma 26. Synthèse des donneurs alkynyles .....	24
Schéma 27. Synthèse directe de thioglycoside d'aryl sans protection .....	25
Schéma 28. Azidation en présence de DMC.....	26
Schéma 29. Effet plausible du DMC dans le couplage glycosidique.....	26
Schéma 30. Glycosidation de l'octanol avec le D-mannose avec BAIL .....	27

Schéma 31. Mécanisme plausible de l'activation de la glycosidation par le solvant ionique.....	28
Schéma 32. Produit de déshydratation à haute température.....	29
Schéma 33. Approches générales employées en synthèse en phase solide de glycosides .....	32
Schéma 34. Premier trisaccharide synthétisé sur support solide.....	34
Schéma 35. Synthèse automatisée de dodécamère $\beta$ -glucan par Seeberger .....	35
Schéma 36. Concept l'activation du glycal et glycosidation .....	36
Schéma 37. Chargement de la résine de Wang avec un glycal à l'aide d'un silane.....	36
Schéma 38. Synthèse d'un glycopeptide par Danishefsky.....	37
Schéma 39. Chargement sur un dérivé de TentaGel amine avec un thioglycoside donneur .....	38
Schéma 40. Procédure clivage de la sialyl Lewis <sup>X</sup> protégé de sur la résine Tentagel .....	39
Schéma 41. Chargement sur la résine TentaGel amine par couplage avec un acide carboxylique ...	39
Schéma 42. Glycosidation avec l'iodure de glycosyl sur support solide .....	40
Schéma 43. Synthèse de la résine avec « linker » thioéther.....	40
Schéma 44. Synthèse de trisaccharide mannoside sur support solide à l'aide de glycosyl trichloroacétimide.....	41
Schéma 45. Synthèse du « linker » clivable photochimiquement par Fraser-Reid.....	42
Schéma 46. Chargement par le pentényl D-galactoside et clivage de la résine par photochimie .....	42
Schéma 47. Le principe d'indication interne avec la pyridone .....	44
Schéma 48. Mécanismes S <sub>N</sub> 2, S <sub>N</sub> 1, « S <sub>N</sub> 2-like » appliqués à la glycosidation.....	45
Schéma 49. Concept d'activation à distance.....	47
Schéma 50. Préparation du sel d'argent de la 3-méthoxy-2-hydroxypyridine.....	48
Schéma 51. Préparation générale des glycosides MOP .....	49
Schéma 52. Préparation du sel d'argent de la 3-bromo-2-hydroxypyridine .....	50
Schéma 53. Préparation générale des (3-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glycosides .....	50
Schéma 54. Glycosylation de l' <i>iso</i> -propanol par Hanessian.....	52
Schéma 55. Glycosylation de l' <i>iso</i> -propanol avec de DMF.....	53
Schéma 56. Glycosidation avec l' <i>iso</i> -propanol comme solvant .....	53
Schéma 57. Glycosidation avec l' <i>iso</i> -propanol à -20°C dans le nitrométhane .....	53
Schéma 58. Glycosidation avec <i>tert</i> -butanol.....	54
Schéma 59. Formation <i>tert</i> -butyl 2,3,4,6-tétra- <i>O</i> -benzyl-D-glucopyranoside par déshydratation par Garcia .....	54

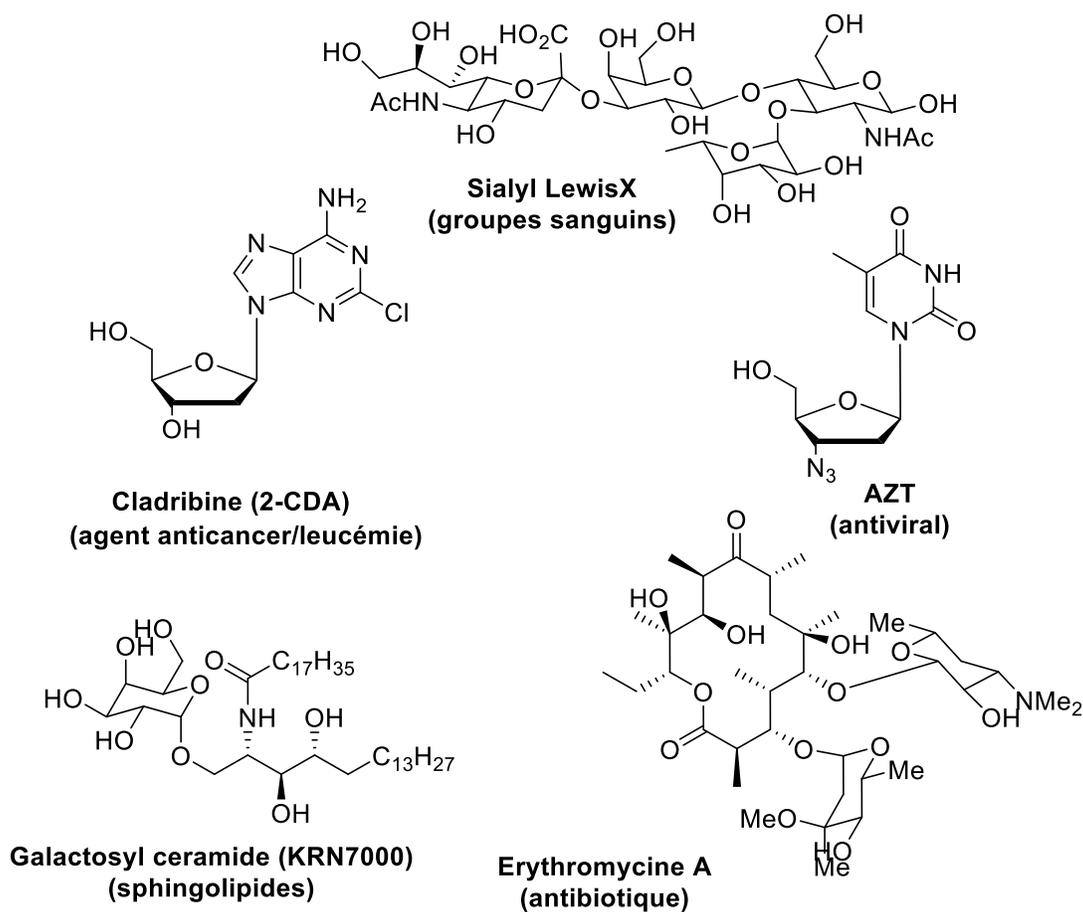
Schéma 60. Formation <i>tert</i> -butyl $\beta$ -2,3,4,6-tétra- <i>O</i> -benzyl-D-glucopyranoside par voie électrochimique par Yoshida.....	55
Schéma 61. Glycosylation du <i>tert</i> -butanol en combinant un acide Lewis et un acide de Brønsted par Miller.....	55
Schéma 62. <i>C</i> -Glycosylation d'un aryle riche en électrons par Schmidt.....	57
Schéma 63. <i>O</i> -glycosylation d'un aryle riche en électrons par Nguyen.....	57
Schéma 64. Glycosidation d'un D-mannoside avec le triaryloxyborane par Yamazaki.....	58
Schéma 65. L' <i>O</i> -aryl-glycosidation par un bromure de glycosyl avec une catalyse par transfert de phase par Kröger.....	58
Schéma 66. Glycosylation de phénol avec un thioglycosyl donneur 2,3-oxazolidinone par Ye.....	59
Schéma 67. Formation 1,6-anhydro- $\beta$ -D-glucopyranose.....	61
Schéma 68. Explication de l'attaque intramoléculaire.....	61
Schéma 69. Condition réactionnelle pour la protection 6- <i>O</i> -TBDPS.....	62
Schéma 70. Possible interaction stabilisante entre la pyridone et l'hydroxyle en C-4 du D-galactose.....	65
Schéma 71. Évolution d'anomérisation de 2-naphthyl 6- <i>O</i> -TBDPS- $\alpha$ -D-galactopyranoside.....	67
Schéma 72. Glucosylation de la <i>Z</i> -Ser-OMe dans un solvant ionique et Sc(OTf) <sub>3</sub> par Augé.....	76
Schéma 73. Hypothèse mécanistique de (3-méthoxy-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glycoside et de (3-méthoxy-2-pyridyl)- $\alpha$ -D-glycoside.....	79
Schéma 74. Estérification avec (3-méthoxy-2-pyridyl)- $\alpha$ -D-glucopyranoside par Shindo.....	79
Schéma 75. Formation du (3-méthoxy-2-pyridyl)- $\alpha$ -D-glucopyranoside par Hanessian.....	80
Schéma 76. Synthèse du (3-bromo-2-pyridyl)- $\alpha$ -D-glucopyranoside.....	80
Schéma 77. Inversement de sélectivité des (3-bromo-2-pyridyl)- $\alpha$ -D et $\beta$ -D-galactopyranosides avec l' <i>iso</i> -propanol.....	81
Schéma 78. Comparaison des sélectivités des (3-bromo-2-pyridyl)-6- <i>O</i> -TBDPS- $\alpha$ -D et $\beta$ -D-glucopyranosides avec l' <i>iso</i> -propanol.....	82
Schéma 79. Synthèse de la 6- <i>O</i> -TBDPS- <i>O</i> -méthyl-arbutine.....	83
Schéma 80. Glycosidation de la <i>Z</i> -Ser-OMe avec (3-bromo-2-pyridyl)-6- <i>O</i> -TBDPS- $\alpha$ -D-glucopyranoside.....	83
Schéma 82. Principe glycosidation séquentielle.....	86
Schéma 83. Préparation du sel d'argent de la du 6-bromo-2-hydroxypyridine.....	87
Schéma 84. Préparation générale des (6-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glycosides.....	87

Schéma 85. Protection du (6-bromo-2-pyridyl)-6- <i>O</i> -TBDPS- $\beta$ -D-glycoside.....	88
Schéma 86. (3-Bromo-2-pyridyl)-6- <i>O</i> -TBDPS- $\beta$ -D-galactopyranoside vs (6-bromo-2-pyridyl)-6- <i>O</i> - TBDPS- $\beta$ -D-galactopyranoside .....	91
Schéma 87. (3-Bromo-2-pyridyl)-6- <i>O</i> -TBDPS- $\beta$ -D-galactopyranoside vs (6-bromo-2-pyridyl)-6- <i>O</i> - TBDPS- $\beta$ -D-glucopyranoside .....	92
Schéma 88. (3-Bromo-2-pyridyl)-6- <i>O</i> -TBDPS- $\beta$ -D-glucopyranoside vs (6-bromo-2-pyridyl)-6- <i>O</i> - TBDPS- $\beta$ -D-glucopyranoside .....	93
Schéma 89. (3-Bromo-2-pyridyl)-6- <i>O</i> -TBDPS- $\beta$ -D-glucopyranoside vs (6-bromo-2-pyridyl)-6- <i>O</i> - TBDPS- $\beta$ -D-galactopyranoside .....	94
Schéma 90. Synthèse sur support solide avec (2-pyridyl)-glycosides pour l'activation à distance...	96
Schéma 91. Lithiation de la résine polystyrène par Farrall et Fréchet .....	97
Schéma 92. Fonctionnalisation d'une résine 4-bromopolystyrène par Thomas .....	97
Schéma 93. Silylation de la résine polystyryllithium par Huang .....	97
Schéma 94. Chargement d'un alcool sur la résine silylée.....	98
Schéma 95. Préparation de la résine di- <i>iso</i> -propyl chlorosilane .....	98
Schéma 96. Synthèse d'un alcool chromophorique par Hou .....	99
Schéma 97. Attachement du chromophore sur la résine 197 .....	99
Schéma 98. Attachement du (3-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-galactopyranoside sur la résine 197.....	100
Schéma 99. Chargement de la résine de Wang avec un glycal à l'aide d'un silane par Danishefsky .....	100
Schéma 100. Évaluation qualitative du chargement par phosphorescence .....	102
Schéma 101. Clivage de la résine avec HF .....	102
Schéma 102. Glycosylation de l' <i>iso</i> -propanol sur support solide et suivi par spectrophotométrie UV .....	104
Schéma 103. Optimisation de la silylation et attachement du (3-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D- galactopyranoside.....	104
Schéma 104. Principe de la glycosidation des (2-pyridyl)-glycosyl donneurs sur support solide...	111
Schéma 105. Exemple de comparaison entre phase solide vs phase liquide .....	113
Schéma 106. Principe de glycosidation séquentielle sur support solide .....	114

## INTRODUCTION

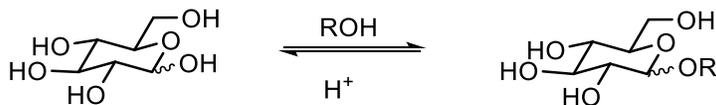
Les macromolécules sont des entités essentielles qui de structure fort complexe se séparent en quatre grandes catégories : lipides, protéines, glucides et acide nucléique. Certaines de ces molécules touchent à plus d'une catégorie : protéoglycane, glycoprotéines, lipopolysaccharide, glycolipides, nucléosides, etc.

Les saccharides représentent une famille de molécules naturelles étant impliquées dans plusieurs processus biologiques tels que la reconnaissance cellulaire, l'inflammation, la réponse immunitaire, la croissance, le transport cellulaire, l'adhésion cellulaire, les groupes sanguins<sup>1,2</sup>.



**Figure 1.** Exemples de glycosides ayant un rôle biologique

Depuis plus d'un siècle la chimie des carbohydrates ne cesse de prendre de l'expansion<sup>3</sup>. La première glycosidation a été réalisée par Emil Hermann Fischer et ses travaux et ceux sur la synthèse des purines ont été récompensés en 1902 avec le prix Nobel en Chimie<sup>4,5</sup>.



**Schéma 1.** Glycosidation d'Emil Hermann Fischer

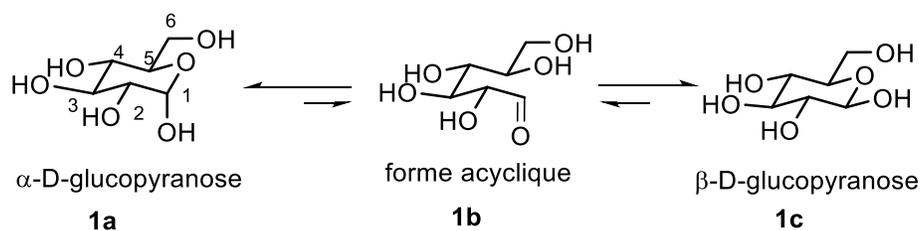
Il a démontré qu'en milieu sec il est possible à l'aide d'une catalyse acide de faire condenser un alcool sur un hémiacétal cyclique non protégé, soit le D-glucose. Une mixture de glycoside  $\alpha/\beta$  est obtenue et le sous-produit de cette réaction est l'eau. L'eau peut occasionner l'hydrolyse du glycoside en condition acide. La réaction de Fischer est limitée à des alcools ne pouvant que servir de solvant tels que le méthanol et l'éthanol. Ainsi en utilisant un excès d'alcool, l'équilibre est poussé vers la formation du glycoside.

La structure d'un sucre simple tel que le D-glucose présente plusieurs stéréocentres qui se prêtent à des transformations chimiques vers d'autres carbohydrates ou des molécules polyfonctionnelles (approche chiron)<sup>6</sup>.

Dans la nature, le processus de glycosidation est stéréospécifique grâce aux enzymes. Par exemple, les glycosyl transférases ont évolué de manière spécifique à ce qu'un seul anomère se produise, défavorisant l'autre<sup>7,8</sup>. Ne pouvant reproduire la complexité et spécificité des enzymes, la glycosidation stéréocontrôlée en laboratoire présente un réel défi.

Les grands défis de la chimie de synthèse des glycosides :

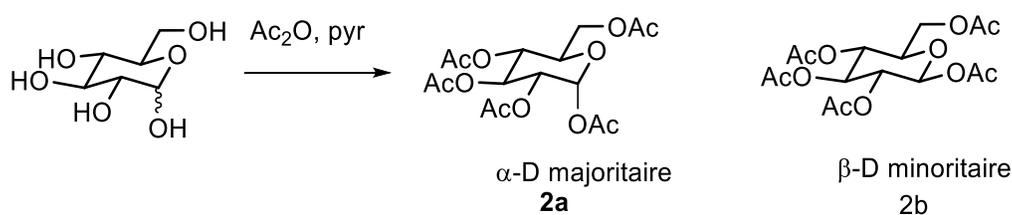
1. Nécessité de différencier des fonctionnalités chimiques similaires.
2. Possibilité d'ouverture de la forme pyranose. Par exemple, le carbone C-1 dans le D-glucopyranose existe sous trois formes.



**Figure 2.** Les formes cyclique et acyclique du D-glucose

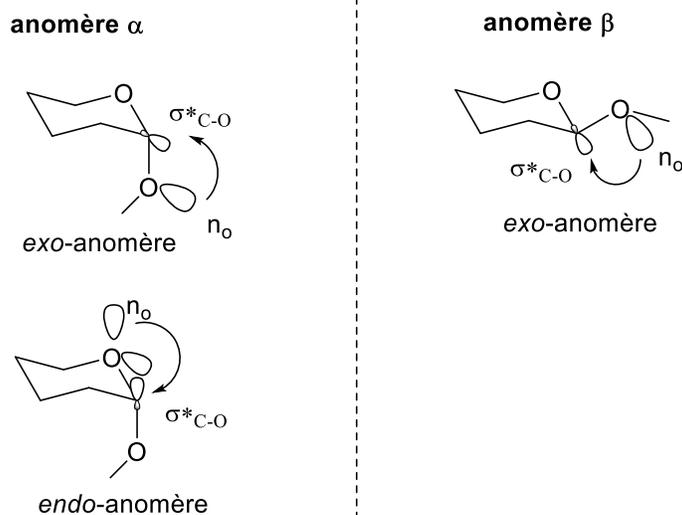
### 3. Induction d'une stéréosélectivité dans la formation de lien glycosidique.

Le dernier point est le principal défi de la chimie des carbohydrates. Afin de concevoir une méthodologie de glycosidation stéréospécifique, il faut tenir compte des facteurs électroniques. Par exemple, l'acétylation avec anhydride acétique du D-glucose mène majoritairement au  $\alpha$ -D-glucopyranose pentaacétate.



**Schéma 2.** Anomères  $\alpha$  et  $\beta$

L'effet anomérique est un phénomène stéréoélectronique permettant d'expliquer la formation préférentielle de l'anomère  $\alpha$  lorsqu'il est question de la forme D-pyranoside<sup>9,10</sup>.



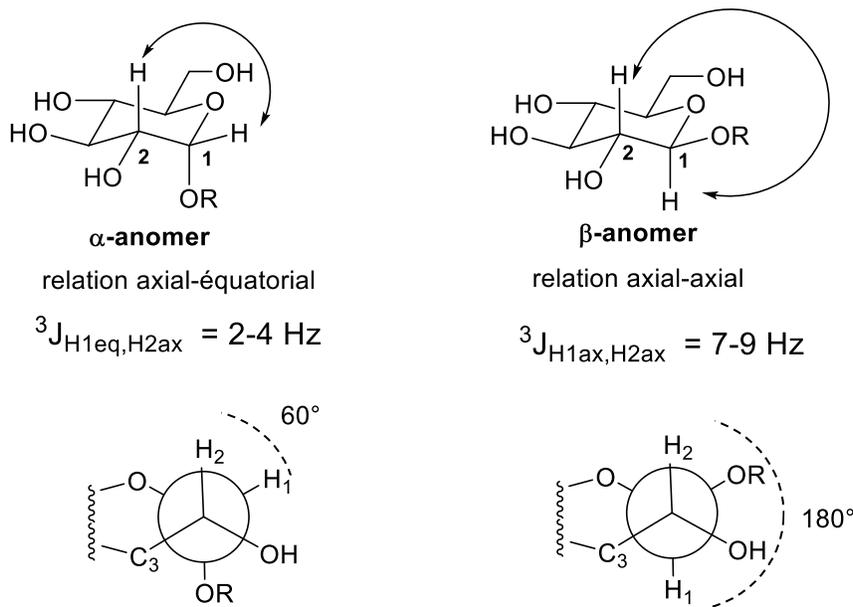
**Figure 3.** Effets anomériques d'un D-pyranoside

Dans le cas de l'anomère  $\alpha$ , il existe un recouvrement électronique dans l'orbitale l'anti-liante du C-O (orbitale  $\sigma^*$ ) par la paire d'électrons libres qui se trouve dans l'orbital  $n_o$  de l'oxygène exocyclique. Ce même type de recouvrement orbitalaire exocyclique est observé pour l'anomère  $\beta$ . Cependant, l'effet anomérique endocyclique impliquant l'orbital  $\sigma^*_{C-O}$  et la paire d'électrons en  $n_o$  de l'oxygène endocyclique est seulement possible dans l'anomère  $\alpha$ . Étant donné que l'anomère  $\alpha$  possède un effet anomérique supplémentaire que l'anomère  $\beta$ , ce dernier est mieux stabilisé et favorisé thermodynamiquement<sup>11</sup>.

L'effet anomérique fait partie des facteurs principaux qui vont influencer un anomère par rapport à l'autre. Dans le cas de certains sucres, d'autres facteurs électroniques ou encore stériques peuvent induire une stabilisation différente. Par exemple, la nature et la stéréochimie du substituant en C-2 influencent la stabilisation. Si ce substituant est équatorial (D-glucose, D-galactose), l'impact de l'effet anomérique s'affaiblit. Si le substituant est axiale (D-mannose), son induction a un effet synergique avec l'effet anomérique ce qui va déstabiliser l'intermédiaire oxocarbénium favorisant une prépondérance pour l'anomère  $\alpha$ -D<sup>12</sup>.

## I.1 Détermination de la stéréochimie du carbone anomère

La configuration du carbone anomérique pour le D-glucose et D-galactose peut être déterminée par la RMN<sup>1</sup>H.

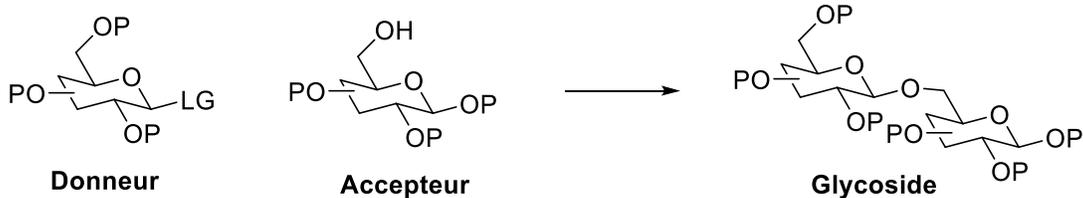


**Figure 4.** Relation entre les constantes de couplage vicinal selon l'orientation de H<sub>1</sub> pour le D-glucose

En transposant ces angles approximatifs de  $\angle H_1-C_1-C_2-H_2$  dans l'équation de Karplus ( $J(\theta) = A \cos^2 \theta + B \cos \theta + C$ ), on détermine avec l'anomère- $\alpha$  présente que le couplage vicinal entre H<sub>2</sub> et H<sub>1</sub> est d'environ 2-4 Hz et avec l'anomère- $\beta$ , ce couplage est entre 7-9 Hz<sup>13</sup>.

## I.2 Glycosidation en solution

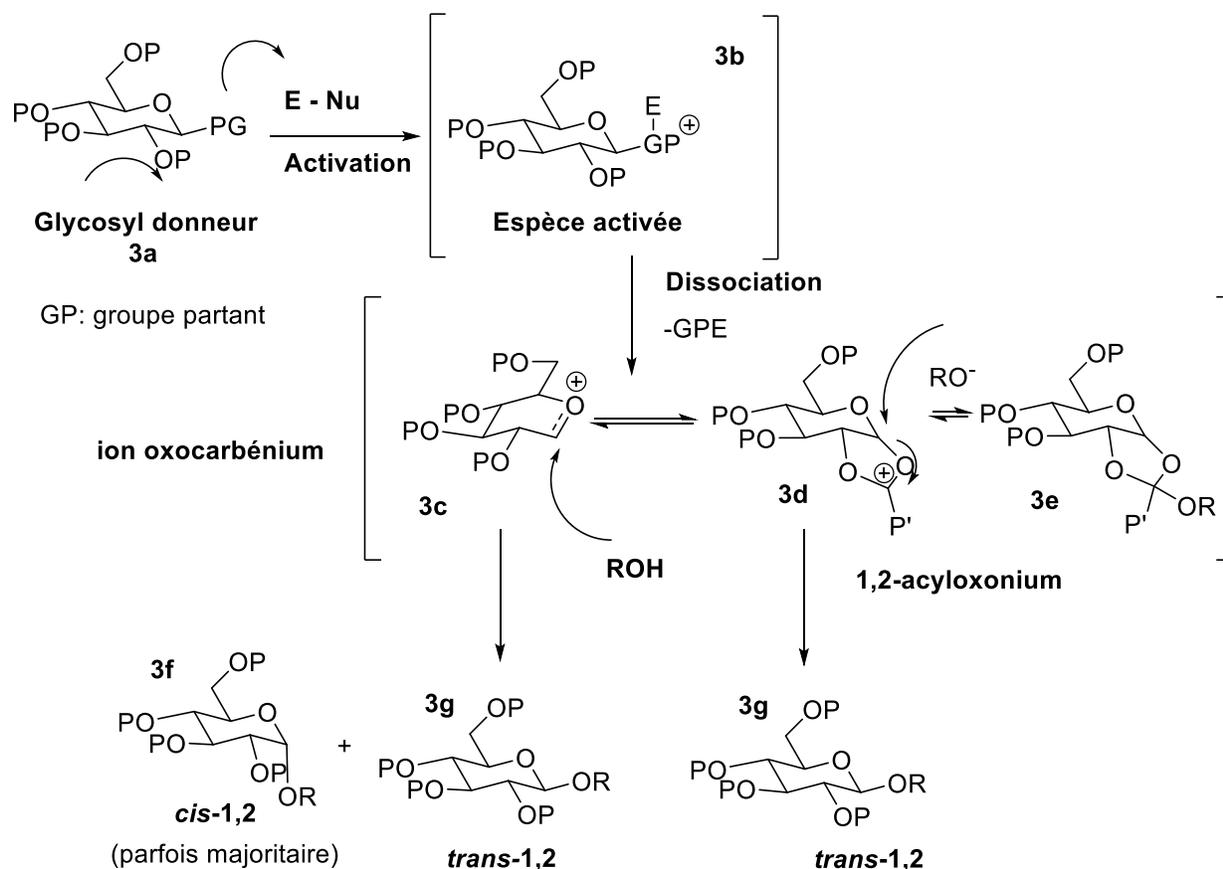
La réaction de glycosidation est un type de couplage entre un glycosyl donneur et un alcool accepteur. Généralement, ce couplage mène à une O-glycosidation. Or, il existe aussi les S, N et C-glycosidations.



**Figure 5.** Définitions de donneur et d'accepteur

Un glycosyl donneur possède un groupe partant sur son centre anomérique. L'accepteur peut être un saccharide possédant une seule fonctionnalité hydroxyle libre.

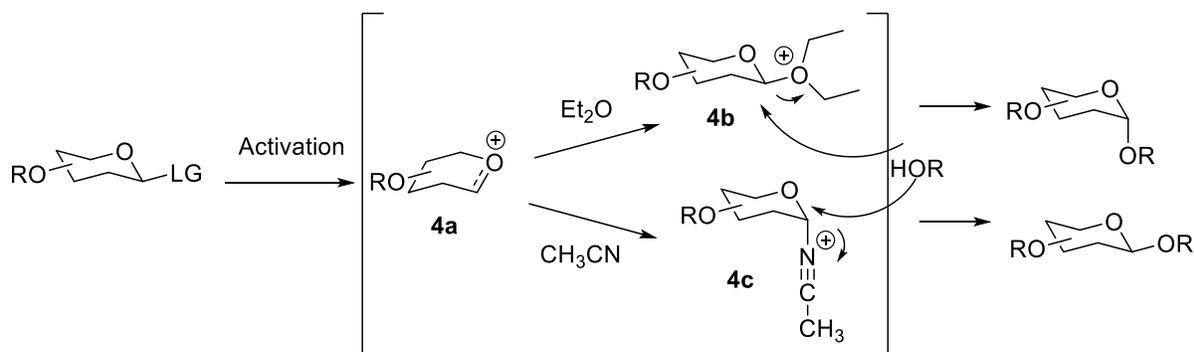
Les journaux scientifiques regorgent de revues rapportant le développement de la glycosidation en solution<sup>14</sup>. En général, le mécanisme typique des méthodes de synthèse glycosidique est illustré au Schéma 3.



**Schéma 3.** Mécanisme général d'O-glycosidation

Premièrement, le donneur **3a** se fait activer par un électrophile. Dans un cas, la dissociation du groupe partant mène à un intermédiaire ion oxocarbenium **3c**. Sous sa forme bateau, cet intermédiaire peut être attaqué par l'accepteur en position axiale ou en position équatoriale, menant respectivement au produit *cis*-1,2 et *trans*-1,2. L'approche axiale est favorisée étant donné qu'elle mène une conformation de type chaise, tandis que l'approche équatoriale mène à un bateau croisé, défavorisé thermodynamiquement. Cependant, les réactions passant par l'ion oxocarbenium donnent souvent des mélanges d'anomères  $\alpha/\beta$ . La deuxième possibilité est que d'autres fonctionnalités se trouvant sur le donneur puissent interagir sur l'état de transition. Souvent le substituant en C-2 est un ester et son assistance anchimérique mène à un intermédiaire 1,2-acyloxonium **3d**. L'alcool présent en solution peut réagir avec le site le plus électrophile et former un orthoester **3e**, cependant cette forme est en équilibre avec l'intermédiaire 1,2-acyloxonium et seulement l'attaque au site anomérique permet la formation d'un glycoside. Ainsi l'intermédiaire 1,2-acyloxonium favorise une approche équatoriale de l'accepteur menant au D-glycoside *trans*-1,2.

Il est connu que les solvants utilisés peuvent favoriser la formation d'un anomère par rapport à l'autre<sup>15</sup>. Il a été observé les solvants comportant un éther tels que l'éther diéthylique ou le tétrahydrofurane favorise l'intermédiaire **4b**<sup>15a,c</sup>. Ce dernier se positionne temporairement en position équatoriale agissant comme groupe partant tout en minimisant les interactions stériques, ainsi l'approche axiale de l'alcool est favorisée. À l'opposé, l'utilisation de l'acétonitrile favorise la formation de l'intermédiaire  $\alpha$ -nitrilium **4c**<sup>15b</sup> favorisant l'approche équatoriale de l'alcool pour générer l'anomère  $\beta$ .

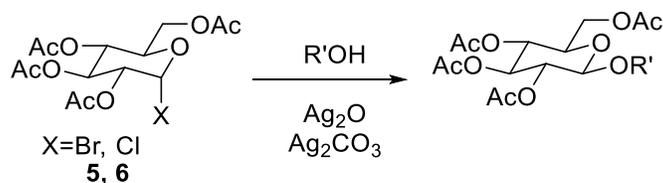


**Schéma 4.** Rôles proposés de l'éther diéthylique et de l'acétonitrile à partir de l'ion oxocarbenium

### I.3 Les points marquants de la formation de glycoside

#### I.3.1. Méthode de Kœnigs-Knorr

Une brève revue sur les glycosidations marquantes débute avec la méthode de Kœnigs-Knorr qui est basée sur l'utilisation des halogénures de glycosyl estérifiés. De manière sélective, l'halogénure de pyranosyl réagit avec un alcool en présence d'oxyde d'argent et de carbonate d'argent<sup>16</sup>. D'autres sels de métaux comme les sels de mercure sont aussi utilisés en quantité stœchiométrique.

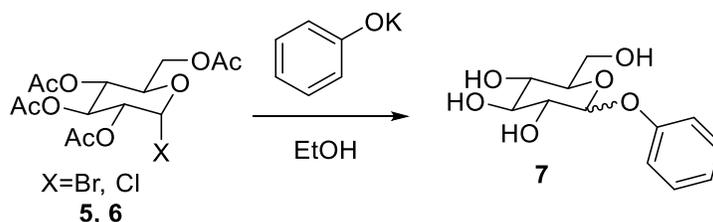


**Schéma 5.** Méthode de Kœnigs-Knorr

La stéréochimie résultante à la position anomérique est contrôlée par la nature du substituant à la position C-2. Avec son assistance anchimérique, l'acétate favorise la formation d'un glycoside *trans*-1,2.

#### I.3.2. Méthode de Michael

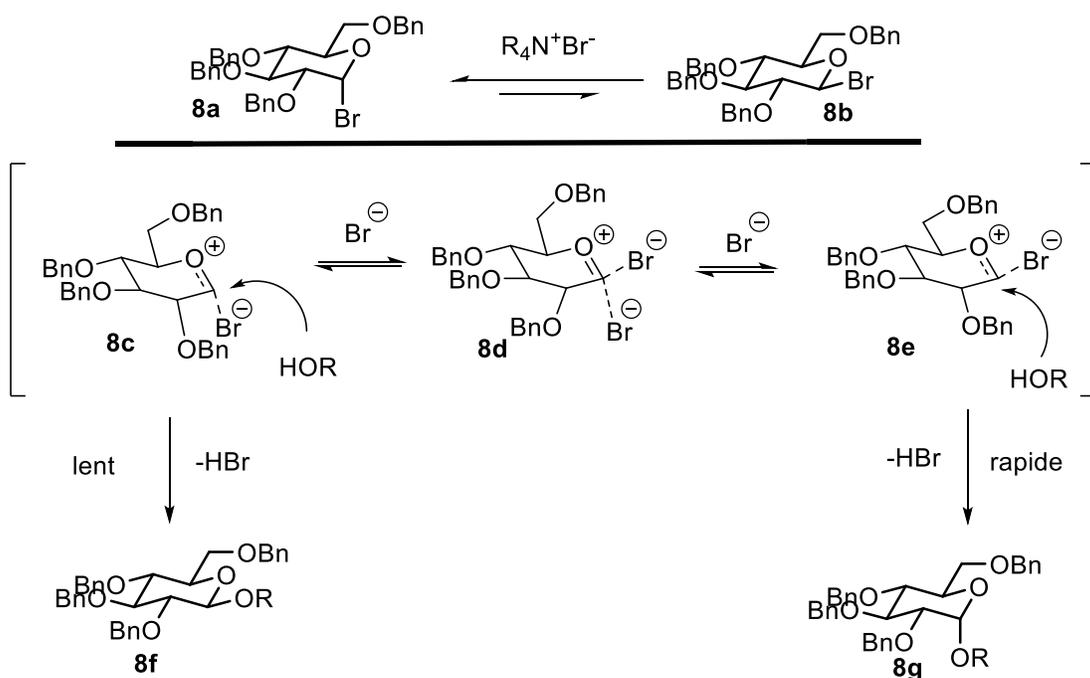
La première réaction de couplage glycosidique pour former un aryle glycoside a été rapportée par Michael en 1879<sup>17</sup>. La méthodologie consiste à prendre le chlorure ou le bromure de D-glucosyl peracétylé et de l'ajouter au phénolate de potassium en milieu aqueux.



**Schéma 6.** Première synthèse d'aryl glycoside

### I.3.3. Glycosidation avec assistance d'halogénure

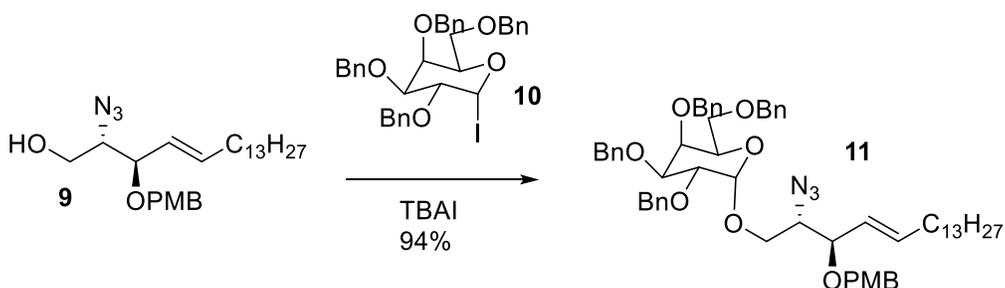
En absence de groupe participant en C-2, il est possible de générer davantage de glycoside *cis*-1,2. Lemieux et Ratcliffe ont découvert qu'en ajoutant une quantité stœchiométrique de bromure de tétraalkylammonium, ils parviennent à former l' $\alpha$ -D-glycoside en partant du bromure de tétra-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl<sup>18,19</sup>.



**Schéma 7.** Anomérisation des bromures de glucopyranosyl menant à l' $\alpha$ -D-glucopyranoside

L'équilibre engendré par la présence de  $R_4N^+Br^-$  permet de passer de la forme  $\alpha$ -D à la forme  $\beta$ -D du bromure de tétra-*O*-benzylglucopyranosyl. L'intermédiaire bromure de tétra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl permet une substitution de type «  $S_N2$ -like ion-pair » ce qui mène rapidement à l' $\alpha$ -D-glucoside stabilisé par les effets anomériques. Bien que le tétra-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl soit favorisé thermodynamique, l'équilibre est tiré vers la formation de l' $\alpha$ -D-glucoside, car le bromure de  $\beta$ -D-glucosyl **8b** réagit plus rapidement que le bromure de  $\alpha$ -D-glucosyl **8a**. Cependant l'intermédiaire ion oxonium peut subir une  $S_N1$  en étant attaqué de manière équatorial ou axiale ainsi diminuant la stéréosélectivité de la réaction<sup>20</sup>.

En 1997, le groupe de Gervay a exploré l'utilité de l'iodure de glucosyl<sup>21,22</sup>. Il s'avère que l'iodure de glycosyl est plus labile que le bromure de glycosyl. Leurs études mécanistiques ont révélées la présence du même équilibre décrit par Lemieux et une tendance pour le produit *cis*-1,2 est observée.



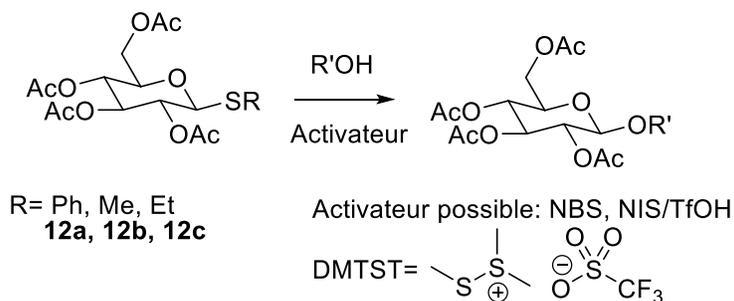
**Schéma 8.** Glycosidation d'un dérivé de sphingosine

Cette méthodologie a été appliquée dans la synthèse de l' $\alpha$ -D-galactosyl céramide<sup>23,24</sup>.

#### I.3.4. Méthode des thioglycosides comme donneurs

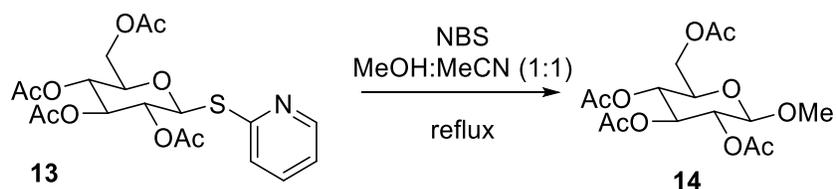
La méthode avec des donneurs thioglycosides est communément utilisée pour former de nombreux *O*-glycosides. Les thioglycosides sont des intermédiaires stables et peu dispendieux à préparer.

Les thioglycosides furent introduit par Ferrier<sup>25,26</sup>. En présence d'un réactif électrophile ou d'un agent oxydant, le soufre activé du thioglycoside sert de groupe partant afin de permettre l'approche de l'alcool accepteur.



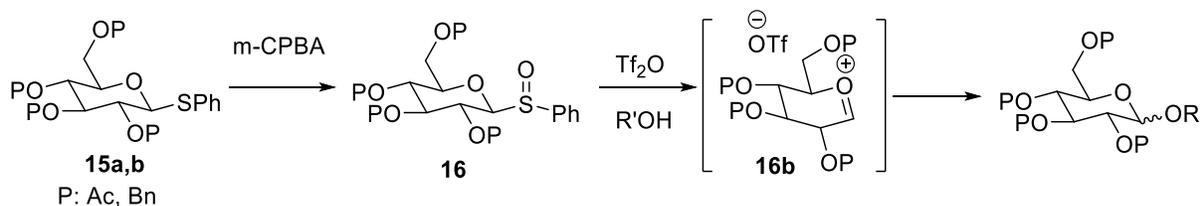
**Schéma 9.** Glycosidation avec thioglycoside

La présence d'un acétate en C-2 influence la sélectivité pour l'anomère- $\beta$ -D. Le donneur 2-thiopyridyl développé par le groupe d'Hanessian<sup>27</sup> a aussi démontré son utilité dans la formation de glycosides sans groupements protecteurs. S'inspirant de ces travaux, en 1981, Woodward et ses collaborateurs ont réussi à installer les sucres D-désosamine et L-cladinoses en adoptant cette méthodologie dans leur synthèse totale de l'érythromycine A<sup>28</sup>.



**Schéma 10.** Donneur 2-pyridylthio-glycosyl

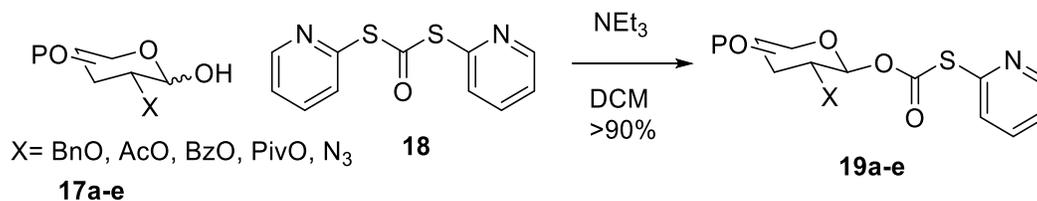
Les donneurs phénylesulfoxides agissent comme donneur doux lorsqu'ils sont activés par l'anhydride triflique<sup>29</sup>.



**Schéma 11.** Donneur phénylesulfoxide

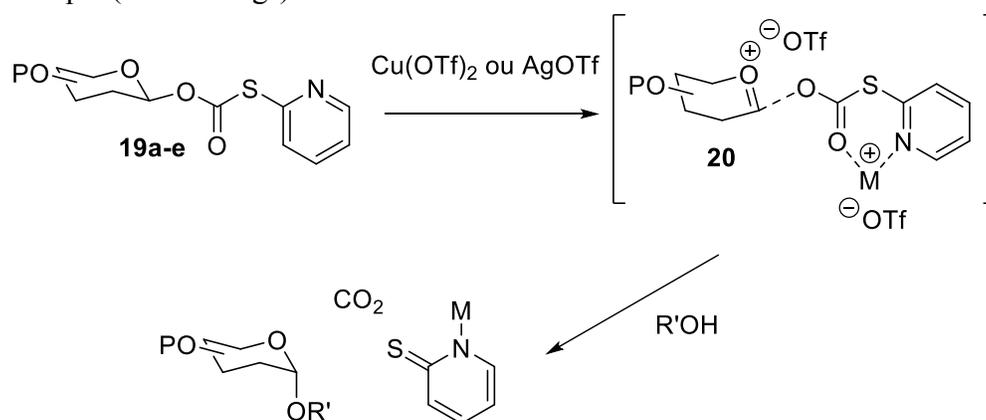
### I.3.5. Méthode avec un D-glycosyl 1-(2-thiopyridyl)carbonate comme donneur (TOPCAT)

Le groupe Hanessian a développé une nouvelle classe de donneur comportant un (2-thiopyridyl)carbonate<sup>14a</sup>.



**Schéma 12.** Préparation du D-glycosyl 1-(2-thiopyridyl)carbonate

L'utilisation de TOPCAP propose la formation d'un système bidendate par la chélation à un cation métallique ( $\text{Cu}^{+2}$  ou  $\text{Ag}^+$ ).

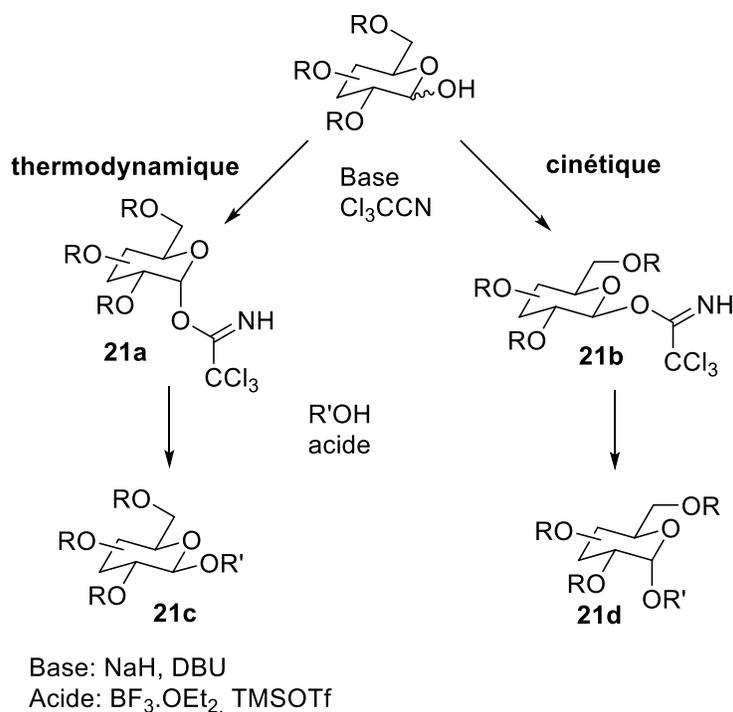


**Schéma 13.** Mécanisme de glycosidation avec des donneurs TOPCATs

Si la protection en C-2 est un benzyle, le produit *cis*-1,2 ( $\alpha$ -D-glycoside) est formé. Si la protection en C-2 est un ester, le produit *trans*-1,2 ( $\beta$ -D-glycoside) est favorisé. Plusieurs groupements protecteurs labiles en milieu acide tels que le benzylidène, l'acétate, les esters et les silyl éthers sont stables dans ces conditions réactionnelles.

### I.3.6. Méthode de Schmidt avec trichloroacétimides

Développés par le groupe de Schmidt<sup>30</sup>, les donneurs glycosyl 1-trichloroacétimide conduisent à des produits *trans*-1,2 et *cis*-1,2 dépendamment la stéréochimie initiale de l'imide.

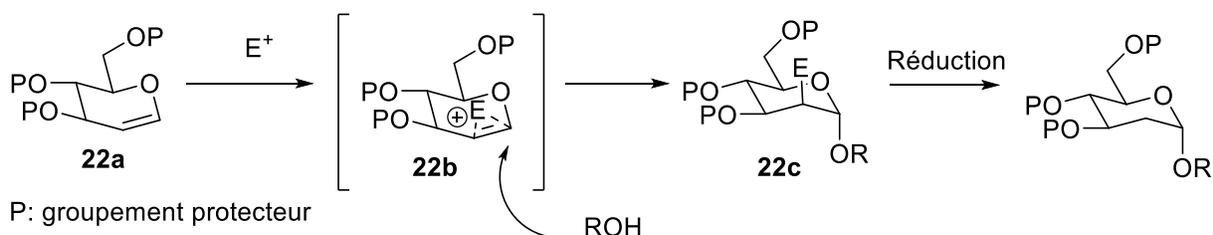


**Schéma 14.** Formation glycosyl 1-trichloroacétimide et réaction de glycosidation

Dans le but de générer sélectivement un imide, il faut passer soit par des conditions réactionnelles sous contrôle cinétique (anomère  $\beta$ ) ou sous contrôle thermodynamique (anomère  $\alpha$ )<sup>31</sup>. Afin d'effectuer la glycosidation, l'imide est activé en présence d'un acide de Lewis conduisant au couplage avec l'accepteur  $\text{R}'\text{OH}$ . Cette classe de donneur s'est montrée efficace pour effectuer des saccharides complexes.

### I.3.7. Méthode avec le glycal comme donneur

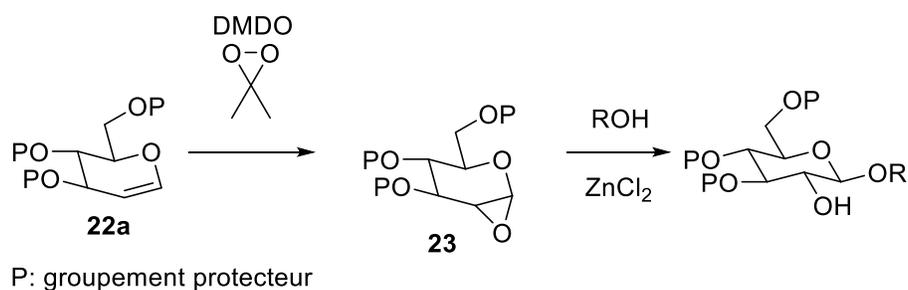
Les glycols sont des dérivés très utilisés en chimie des carbohydrates. Ils ont été exploités initialement par Lemieux<sup>32</sup> et plus tard par Danishefsky<sup>33</sup>.



**Schéma 15.** Glycosidation par Lemieux basée sur l'activation d'un glycal

Le principe de cette méthode de glycosidation se base sur la richesse électronique du glycal qui facilite l'attaque d'un électrophile. Plusieurs électrophiles peuvent être utilisés tels que les *N*-halogénosuccinimide, le chlorure de phénylsélényl et le chlorure de phénylsulfonyl. Suite à glycosidation, une réduction de type radicalaire peut être effectuée afin de générer le composé 2-déoxy glycoside.

Avec la méthode développée par Danishefsky, la nuance du DMDO conduit à un glycoside comportant un hydroxyle en C-2.

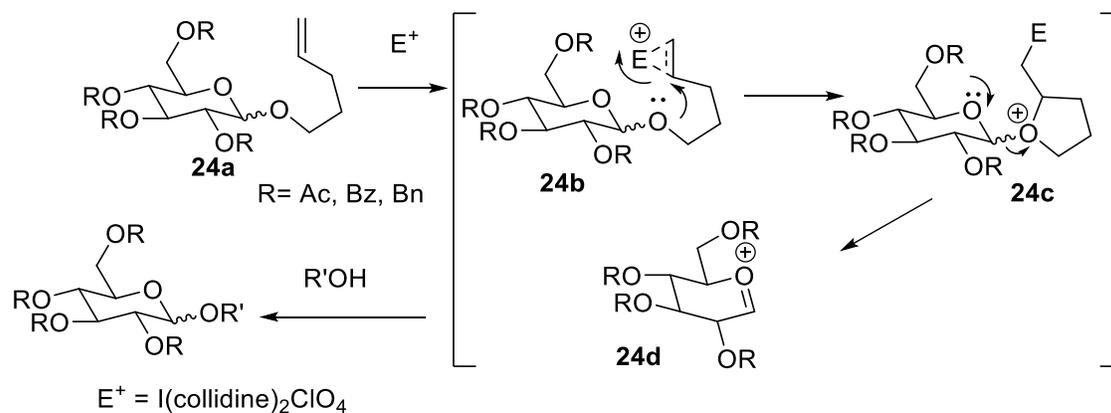


**Schéma 16.** Méthode de Danishefsky avec le glycal

L'ajout de DMDO au glycal forme un époxyde qui est automatiquement activé par l'acide Lewis  $ZnCl_2$ , menant ainsi au couplage avec l'alcool accepteur.

### I.3.8. Méthode de Fraser-Reid avec n-pentényl glycoside comme donneur

Introduit par le groupe de Fraser-Reid<sup>34</sup>, les n-pentényl glycoside est une méthode versatile de glycosidation. Premièrement, il y a une addition d'un électrophile sur l'alcène terminal. Cette addition occasionne un déplacement intramoléculaire sur l'oxygène du cycle. L'expulsion de la chaîne pentényl mène à la formation d'intermédiaire ion oxocarbenium qui permet l'attaque de l'alcool accepteur.



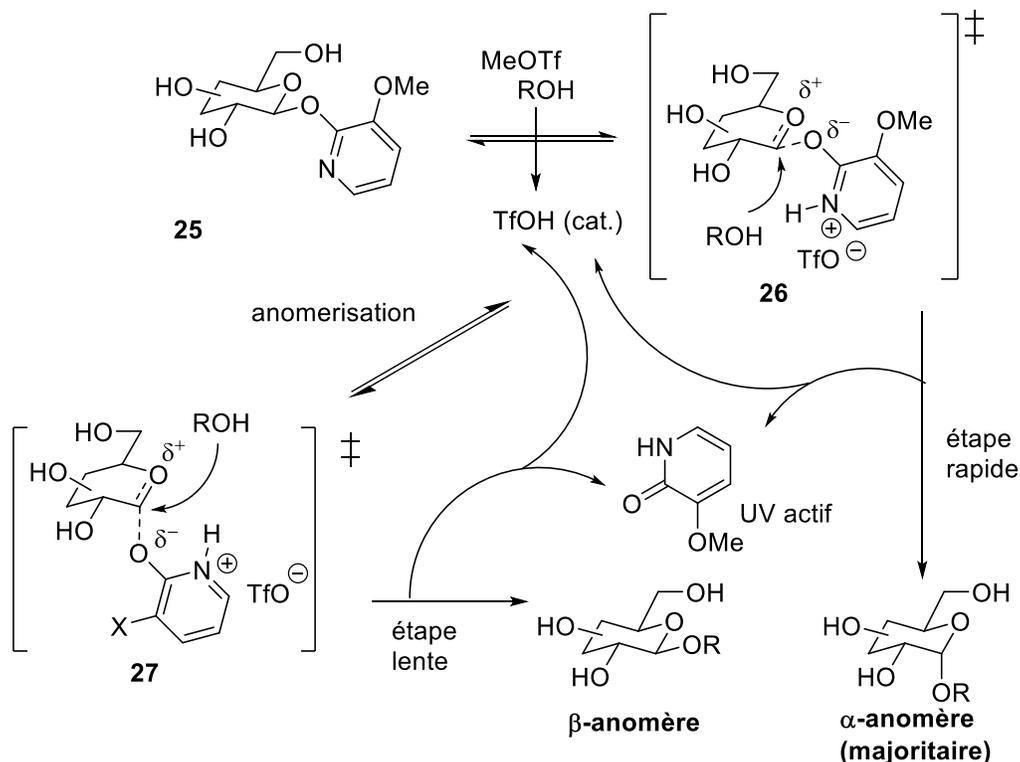
**Schéma 17.** Glycosidation avec un n-pentényl glycoside

## **I.4 Glycosidation avec protection minimale en solution**

Généralement les méthodes de glycosidation nécessitent des glycosides protégés. La glycosidation sans protection ou avec un minimum de protection est un grand défi. L'intérêt synthétique derrière cette méthodologie est son économie d'atomes. L'emploi de groupement protecteur ajoute des étapes supplémentaires de protection et de clivage. Au final, les cibles d'intérêt biologique ont des hydroxyles libres. Le grand défi pour ce type de glycosidation est premièrement d'éviter l'autocondensation, étant donné qu'il y a un risque qu'un hydroxyle comme en C-6 attaque le site anomérique ou encore la formation le polymère. De plus, la méthodologie doit pouvoir s'appliquer à une vaste gamme d'alcool accepteur : peu à très nucléophile, primaire à plus encombré. Tout comme dans la glycosidation avec protection, la participation de l'hydroxyle en position C-2 peut influencer la stéréochimie engendrée au centre anomérique.

### I.4.1. Les donneurs (2-pyridyl)- $\alpha$ -D-glycosyl

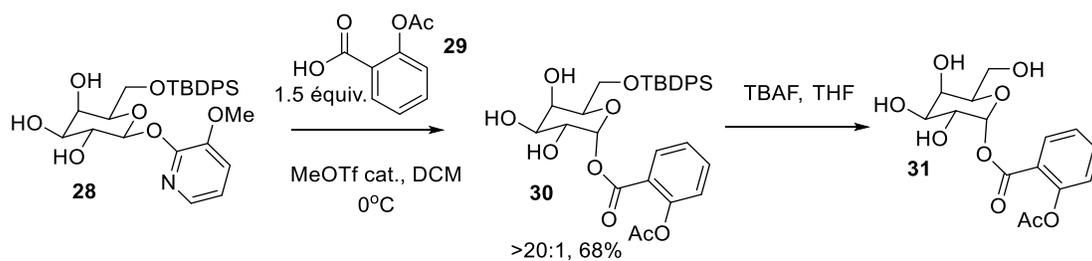
En 1995, suite à des travaux antérieurs<sup>35,36</sup> utilisant les 2-thiopyridyl glycosides non protégé comme donneur, le (3-méthoxy-2-pyridyl)-glycoside (MOP-glycoside) a émergé du laboratoire du professeur Hanessian. En 1997, les MOP-glycosides se sont illustrés dans la glycosidation avec un minimum de protection<sup>3</sup>. Cette méthodologie de cette glycosidation se base sur le concept d'activation à distance<sup>14a</sup>.



**Schéma 18.** Mécanisme l'activation à distance avec un MOP-glycoside comme donneur

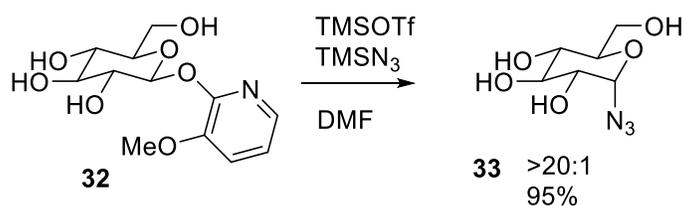
En présence d'un excès d'alcool accepteur, l'ajout d'une quantité catalytique de triflate de méthyle promue la protonation de l'azote de la portion pyridyl. La réaction subséquente avec le nucléophile suit le modèle de « S<sub>N</sub>2-like ion-pair » donnant la formation rapide de l' $\alpha$ -D-glycoside. Cependant, l'anomérisation de l'intermédiaire peut mener à une dissociation totale de la pyridone formant ainsi un intermédiaire ion oxocarbenium pouvant être attaqué d'une face comme de l'autre. Cette dernière étape est beaucoup plus lente que la formation rapide de l'anomère- $\alpha$ -D et n'est pas favorisée. La concentration et la nature de l'alcool sont des facteurs venant grandement jouer sur le type d'état de transition. De plus, cette réaction de glycosidation est très rapide et se fait sans ou avec un minimum de protection des alcools.

À l'aide de cette méthode, il a été possible de synthétiser des  $\alpha$ -D-glycosyl esters en utilisant un acide carboxylique comme nucléophile. Par exemple, l'acide salicylique, normalement peu soluble dans l'eau, peut être soluble dans ce solvant sous sa forme glycosyl ester<sup>37</sup>. Si ce composé est ingéré, l'estomac de l'être humain possède les enzymes pour hydrolyser le lien glycosidique libérant ainsi le médicament.



**Schéma 19.** Estérification de l'aspirine

Un autre exemple intéressant est la formation de composé azide en C-1<sup>3</sup>.



**Schéma 20.** Azidation via MOP donneur

En présence du TMSOTf servant d'activateur au noyau pyridyl, l'azide est installé à la position anomérique avec une excellente sélectivité pour l' $\alpha$ -D-glycoside et dans un excellent rendement. La synthèse de ces glycosides donneurs sera exposée dans le chapitre 1.

### I.4.2. Les donneurs bromobutyl D-mannopyranoside

En 2002, inspiré des travaux de Fraser-Reid<sup>34</sup> sur les bromobutyl D-mannopyranosides, Davis et ses collègues ont présenté un système utilisant le D-mannose comme un donneur sans protection<sup>38</sup>. Pour générer ce mannosyl donneur, le D-mannose peracétylé est ajouté au 4-bromobutan-1-ol en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Les acétates sont facilement retirés avec le méthanoate de sodium.

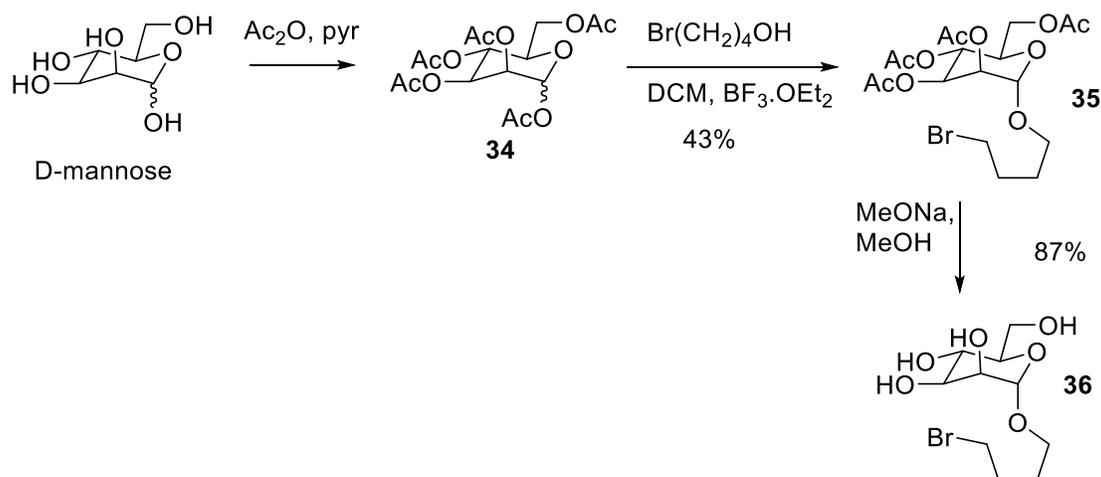
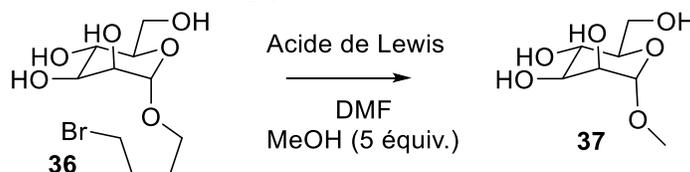


Schéma 21. Formation du bromobutyl  $\alpha$ -D-mannopyranoside

La glycosidation avec le méthanol a été explorée avec des activateurs tels que l'iodure de brome (IBr) et le triflate d'argent (AgOTf).

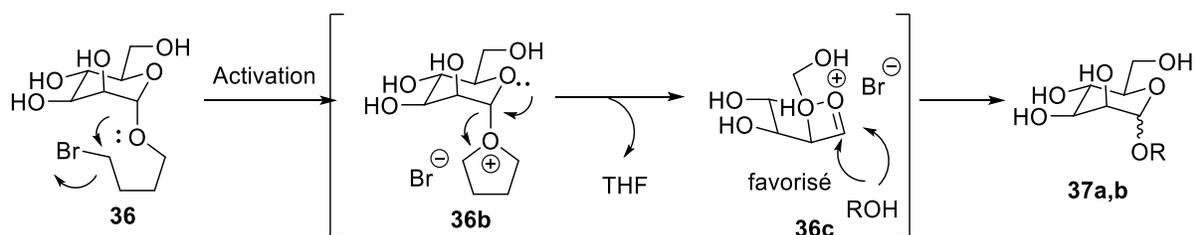
Tableau 1. Résultats de la glycosidation selon le choix de l'activateur



Entrée	Activateur	Temps (h)	Rendement (%)	Ratio $\alpha$ : $\beta$
1		60	53	9 : 1
2	IBr	12	36	8 : 1
3	AgOTf	24	66	9 : 1

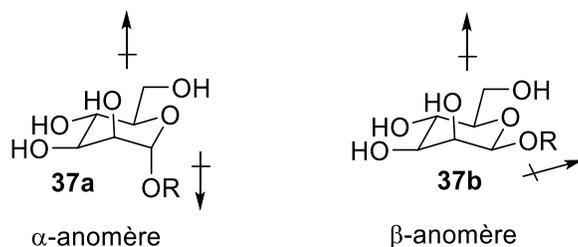
Étonnamment, avec d'aucun ajout d'activateur, la réaction est possible tout en conservant la sélectivité pour l'anomère- $\alpha$ -D.

Le mécanisme d'autoactivation propose que la paire d'électrons libres sur l'oxygène sert de base de Lewis et permet l'expulsion du bromure. L'apparition de l'intermédiaire ion oxocarbenium est suivie de la formation des glycosides finaux **37a,b**.



**Schéma 22.** Mécanisme d'auto-activation du bromobutyl D-mannopyranoside

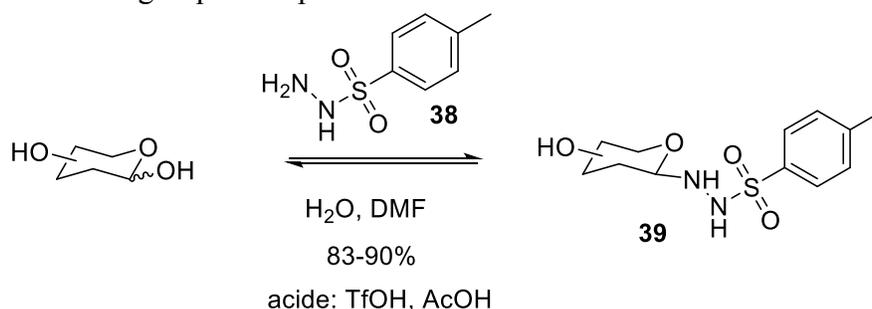
Ce système est limité au mannopyranoside, car l'anomère- $\alpha$ -D est favorisé étant donné que cette orientation minimise ses dipôles. Or pour le D-mannose, synthétiser l'anomère- $\beta$ -D est un véritable défi.



**Figure 6.** Représentation des dipôles au sein du mannoside

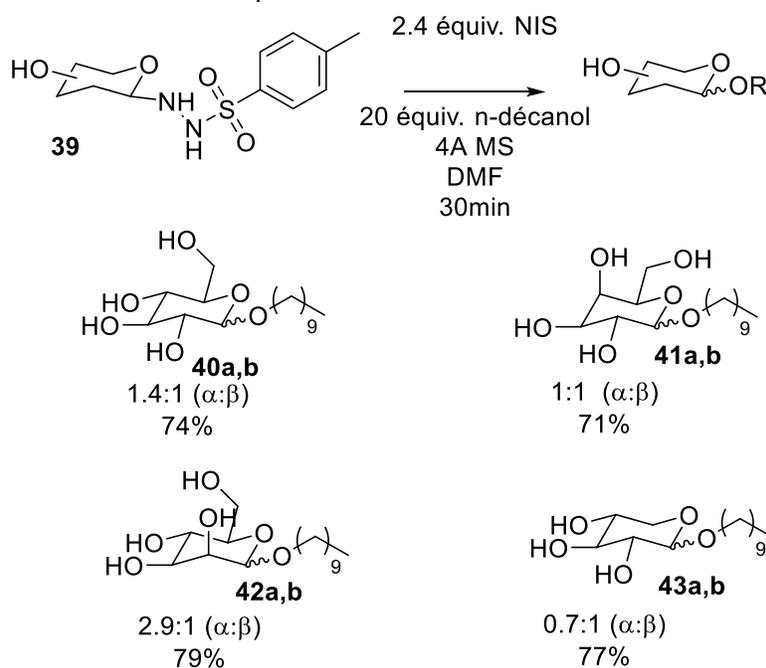
### I.4.3. Les donneurs *p*-toluènesulfonohydraside anomérique

En 2008, les donneurs *p*-toluènesulfonohydraside (GSH) ont fait leur apparition grâce au groupe de Nitz<sup>39</sup>. L'avantage de ce type de donneur est qu'il est généré en partant du sucre naturel, sans aucune manipulation de groupement protecteur.



**Schéma 23.** Synthèse des donneurs *p*-toluènesulfonohydraside

En présence d'acide dans un mélange d'eau et de DMF, le *p*-toluènesulfonohydraside condense sur le sucre afin de donner l'anomère- $\beta$ -D avec un bon rendement.

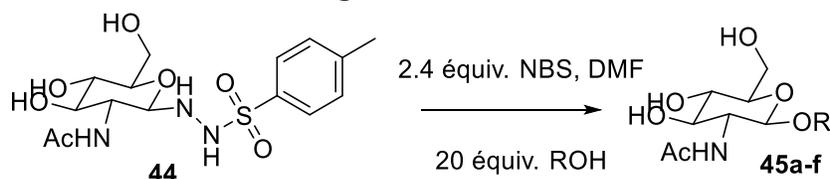


**Schéma 24.** Étude sur la réactivité de *p*-toluènesulfonohydrazinyl glycosides avec le n-décanol

Avec les donneurs GSH, la glycosylation en présence de 20 équivalents de n-décanol et 2,4 équivalents de *N*-iodosuccimide dans le DMF ne dure que 30 minutes. À l'instar du D-mannose,

les sélectivités  $\alpha/\beta$  pour les D-galactoside, D-glucoside et D-xyloside ne sont pas prononcées pour l'alcool primaire<sup>40</sup>. Dans le cas avec *N*-acétyl D-glucosamine<sup>39</sup> en présence de *N*-bromosuccimide, le donneur *p*-toluènesulfonohydrazide a démontré plus de sélectivité pour l'anomère  $\beta$ -D.

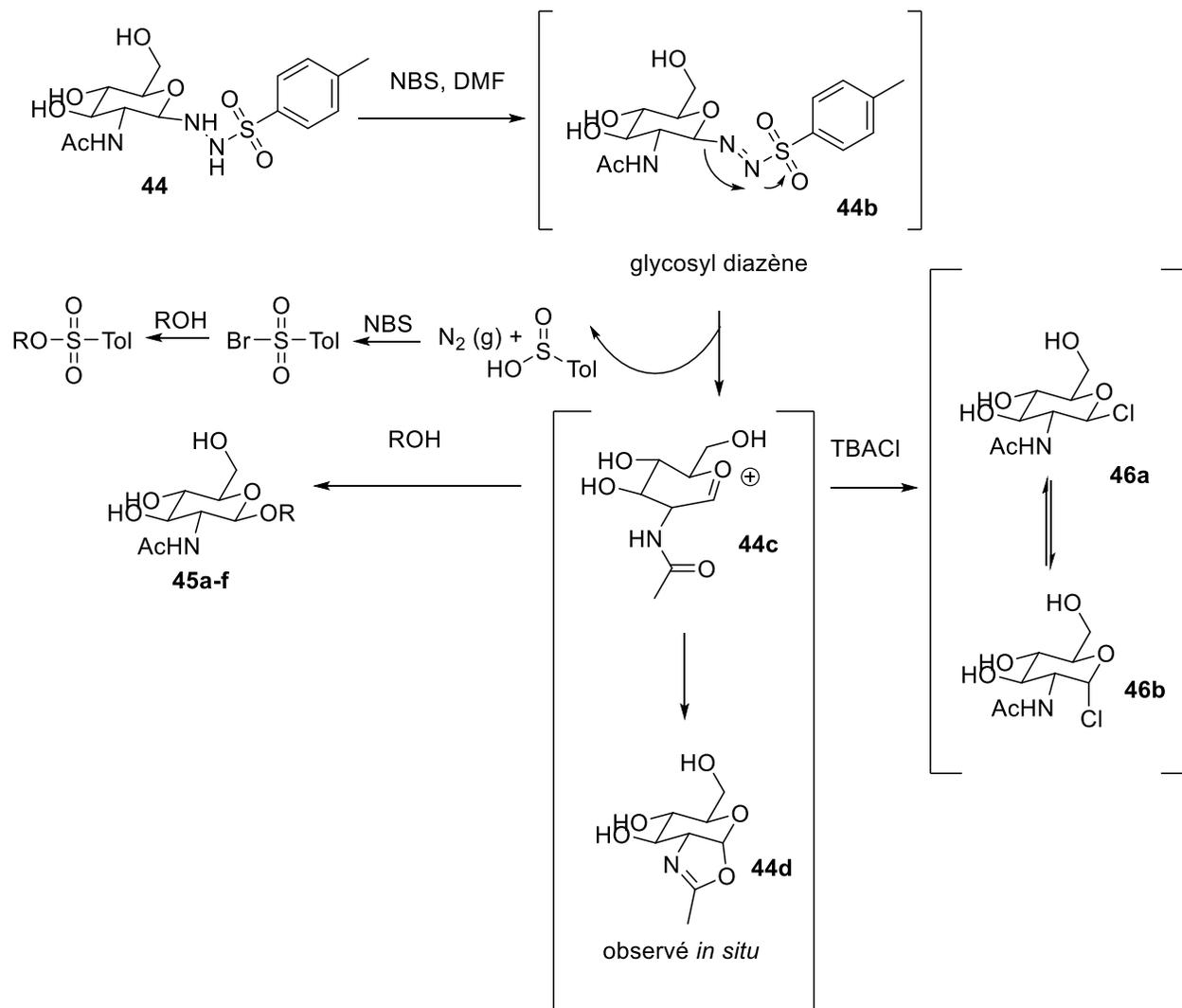
**Tableau 2. Étude de glycosidation avec le *p*-toluènesulfonohydrazinyl *N*-acétyl D-glucosamine**



Entrée	Accepteur ROH	Rendement (%)	Ratio $\alpha$ : $\beta$
1	MeOH	87	1 :10 ( <b>45a</b> )
2	3-Chloropropan-1-ol	72	1 :7 ( <b>45b</b> )
3	n-Octanol	75	1 :8 ( <b>45c</b> )
4	<i>iso</i> -Propanol	74	1 :7 ( <b>45d</b> )
5	Benzylalcool	80	1 :7 ( <b>45e</b> )
6	Cyclohexanol	76	1 :6 ( <b>45f</b> )

Avec une gamme d'alcools, une tendance pour l'anomère- $\beta$ -D est obtenu à partir du dérivé de *N*-acétyl D-glucosamine. Le groupement *N*-acétyl en C-2 serait impliqué dans cette sélectivité.

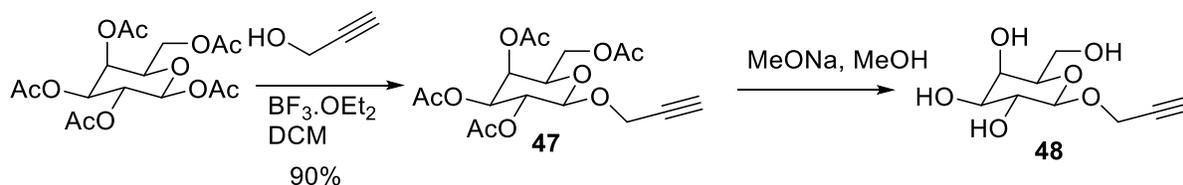
Le mécanisme propose que le donneur forme un glycosyl diazène. Par la suite, la libération du diazote mène à un intermédiaire ion oxocarbénium. La présence de cet intermédiaire **44c** a été confirmée en le piégeant avec du chlorure de tétrabutylammonium menant à un mélange de chlorure de glycosyls **46a** et **46b**. Cependant la participation de la fonctionnalité *N*-acétyl en C-2 a été constatée et ceci explique mieux pourquoi l'anomère- $\beta$ -D est majoritairement obtenu.



**Schéma 25.** Mécanisme du donneur *p*-toluènesulfonylhydrazide issu du *N*-acétyl D-glucosamine

#### I.4.4. Les $\beta$ -propargyl-D-galactoside comme donneurs

En 2009, une application l'or(III) a été démontré par le groupe de Finn en l'utilisant comme activateur de donneurs glycosidiques déprotégés comportant une fonctionnalité propargylique<sup>41</sup>.

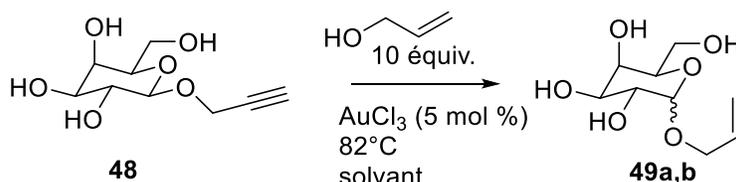


**Schéma 26.** Synthèse des donneurs alkynyles

Pour synthétiser ces donneurs, les conditions réactionnelles proposées utilisent le pyranoside pentaacétate en présence de l'alcool propargylique et de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  permettant ainsi de générer l'anomère- $\beta$ -D **47**. Les acétates sont ensuite retirés avec la méthanoate de sodium.

Avec une quantité catalytique d'or(III), une sélectivité pour l'anomère- $\alpha$ -D est observée. Si l'alcool devient encombré ou désactivé, le ratio chute.

**Tableau 3.** Étude sur l'influence du solvant avec le  $\beta$ -propargyl-D-galactoside



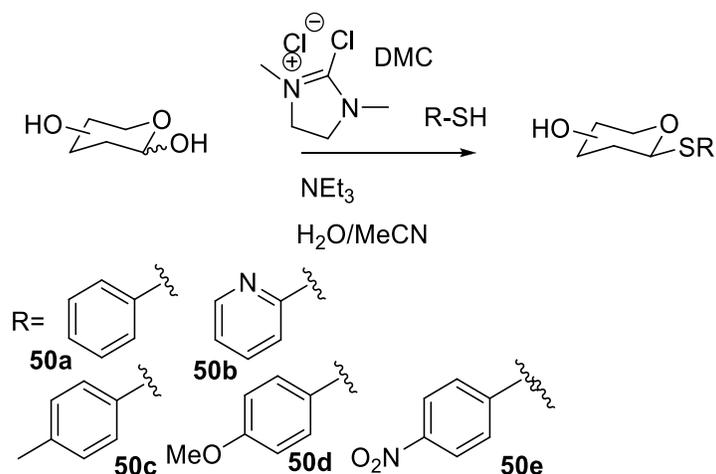
Entrée	Solvant	Temps	Rendement (%) ( $\alpha$ : $\beta$ )
1	MeCN	4h	60 (1.5 : 1)
2	MeNO <sub>2</sub>	4h	25 (2.3 : 1)
3	THF	1.5h	32 (3.0 : 1)
4	aucun	2h	35 (3.0 : 1)

De plus, il semble que le choix du solvant ait un impact sur la sélectivité. L'utilisation du tétrahydrofurane ou de l'accepteur comme solvant semblent être les meilleures options favorisant la formation de l'anomère- $\alpha$ -D, cependant les rendements sont bas.

Le mécanisme propose que cette catalyse à l'or(III) commence par la formation d'un complexe  $\pi$  entre l'alcyne et le métal.

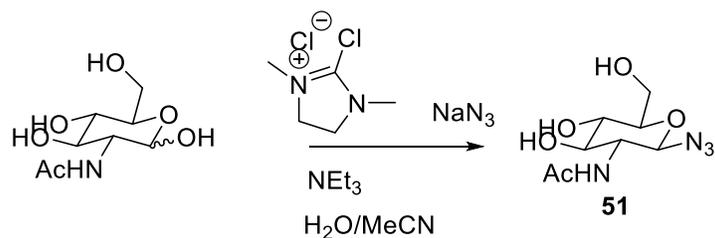
#### I.4.5. L'utilisation du chlorure de 2-chloro-1,3-diméthylimidazolium (DMC) comme agent de condensation déshydratant

Depuis 2009, l'emploi de DMC est une méthode exploitée pour former les thioglycosides. Elle se démarque, car c'est le donneur déprotégé qui est généré. Le groupe de Shoda a démontré que cette transformation directe en composé soufré s'applique à une gamme de glycosides tant que monomère qu'à oligosaccharides<sup>42</sup>.



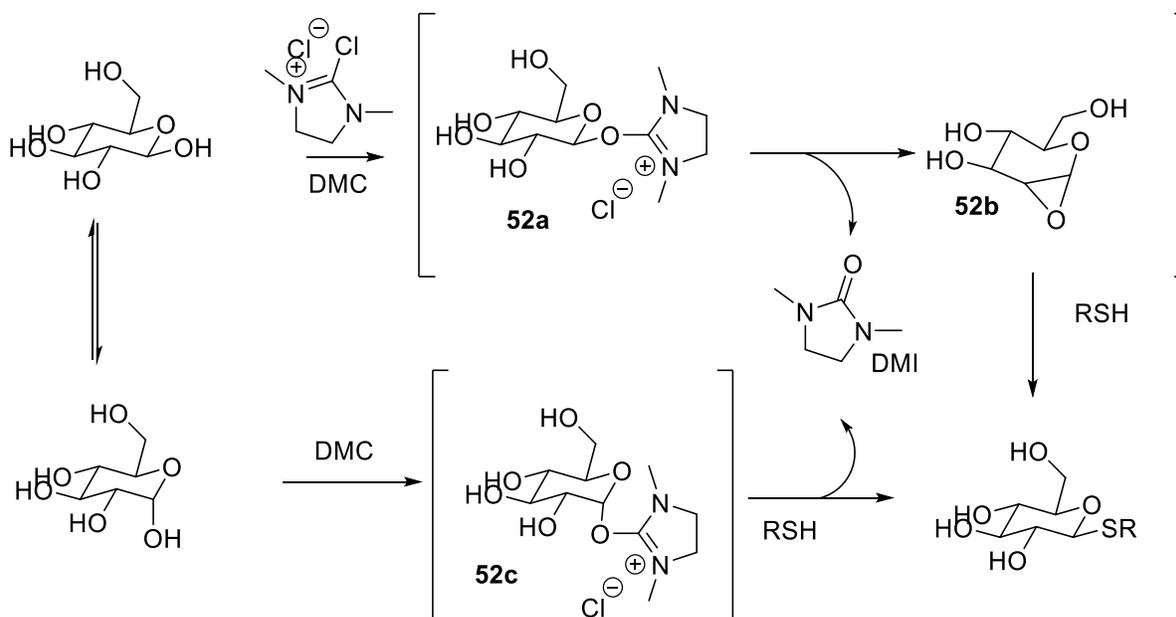
**Schéma 27.** Synthèse directe de thioglycoside d'aryl sans protection

Leurs études révèlent que la triéthylamine est la base menant à de meilleures sélectivités et rendements<sup>43</sup>. Il a été observé qu'en présence de d'azoture de sodium, il est possible de former l'azide de configuration  $\beta$ <sup>44</sup>.



**Schéma 28.** Azidation en présence de DMC

Le mécanisme plausible pour l'effet du DMC stipule la formation *in situ* d'un groupe partant avec son addition sur l'hydroxyle anomérique. Si la configuration est  $\beta$ , l'attaque intramoléculaire de l'hydroxyle en C-2 mène à un époxyde. Cet époxyde peut être ouvert lors de l'ajout du thiol. Dans le cas de la configuration  $\alpha$ , l'alignement pour faire l'époxydation est défavorisé et ainsi l'ajout du thiol mène directement au  $\beta$ -D-thioglycoside.



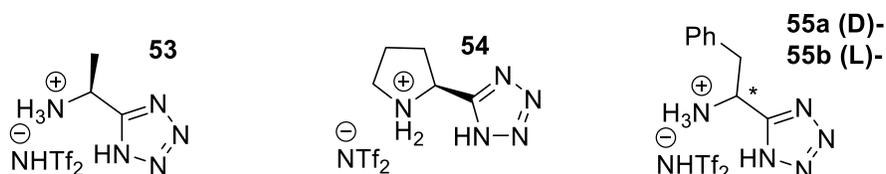
**Schéma 29.** Effet plausible du DMC dans le couplage glycosidique

Le sous-produit de la réaction est la formation stœchiométrique du 1,3-diméthylimidazolidin-2-one.

#### I.4.6. L'utilisation de solvant ionique activateur

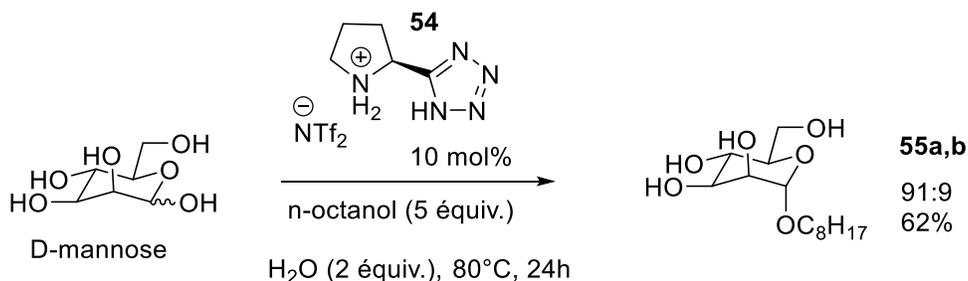
L'utilisation de solvant ionique avec des donneurs sans protection remonte à 2007<sup>45</sup>. Ces solvants combinés à une quantité catalytique d'acide de Lewis<sup>46</sup> ou à l'aide de résine acide telle que l'Amberlite IR-120 (H<sup>+</sup>)<sup>47</sup> ont démontré un potentiel pour la réaction de glycosidation avec un minimum de protection.

En 2013, des travaux sur l'utilisation d'un liquide ionique ayant la particularité d'être à la fois un acide de Brønsted (BAIL) ont été publiés par le groupe de Van Nhien<sup>48</sup>. Selon eux, son utilisation en milieu aqueux peut catalyser l'activation de glycoside déprotégé non réactif dans l'eau à pH neutre.



**Figure 7.** Exemples de liquide ionique servant d'acide de Brønsted

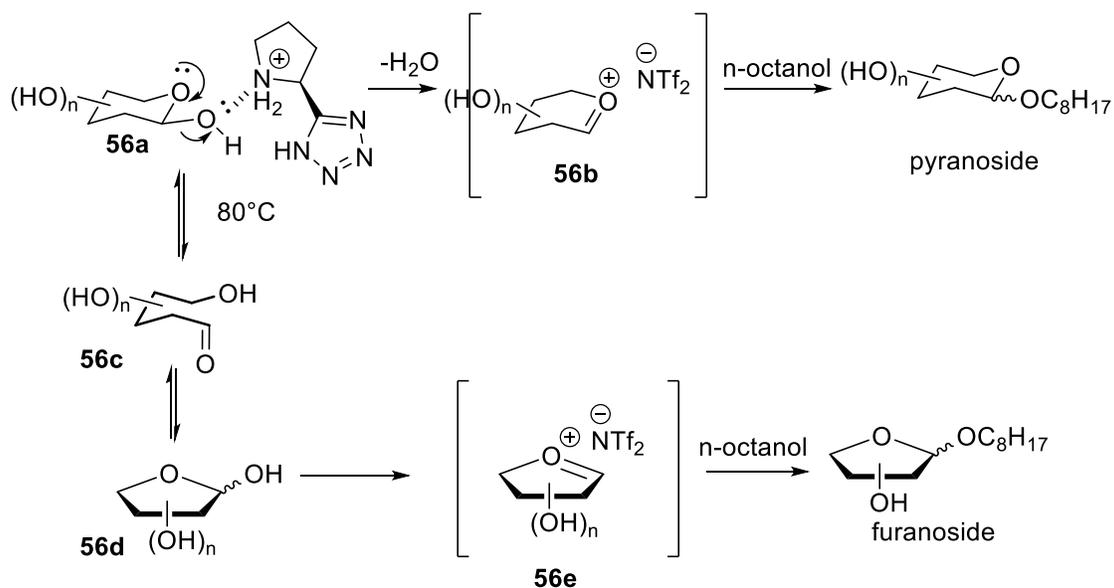
Voici quelques exemples de liquides ioniques provenant d'acide aminé tel la proline et la phénylalanine. Il est à noter qu'ici le contre-ion a aussi une influence sur les propriétés physiochimiques du liquide. Avec ces liquides ioniques, le groupe de Van Nhien a démontré la réaction de glycosidation grâce à des résultats prometteur en utilisant le D-mannose.



**Schéma 30.** Glycosidation de l'octanol avec le D-mannose avec BAIL

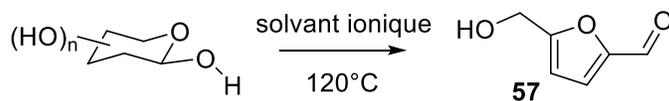
Dans ce système, l'anomère- $\alpha$ -D est obtenu pour des raisons de minimisation de dipôles intramoléculaires comme expliquées précédemment. Il mentionne que l'eau ne réagit pas avec le sucre de départ, cependant si l'eau additionne visiblement on revient en arrière. Il serait intéressant d'utiliser du D<sub>2</sub>O afin de voir si les deux équivalents n'entre pas en compétition avec les cinq équivalents de n-octanol. Il est aussi surprenant de n'avoir aucune mention de produits d'attaque intramoléculaire ou de polymérisation des sucres. Lorsque des aldoses tels que les D-glucose, D-galactose, D-fucose sont employés, les formations du pyranose et du furanose sont observées. Ces mélanges deviennent difficiles à séparer compte tenu des quatre produits générés de polarité similaire. Les sélectivités sont variables d'un sucre à l'autre, mais le D-mannose est le meilleur candidat.

L'effet de l'utilisation d'un solvant ionique sur le mécanisme de la glycosidation demeure méconnu. La formation d'un intermédiaire ion oxocarbenium expliquerait la faible sélectivité observée pour l'anomère  $\alpha$ . Ainsi le solvant ionique acide viendrait activer l'hydroxyle anomérique. À haute température, la forme pyranose **56a** peut s'ouvrir menant ainsi à sa forme acyclique **56c** et la fermeture du cycle peut mener à la forme furanose **56d**. La formation d'un cycle à cinq chaînons est plus rapide, donc le furanose **56d** est le produit cinétique.



**Schéma 31.** Mécanisme plausible de l'activation de la glycosidation par le solvant ionique

De plus à 120°C, il a été observé un produit supplémentaire correspondant à la déshydratation du sucre.

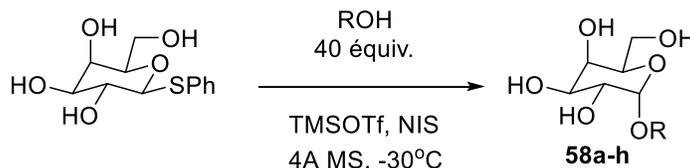


**Schéma 32.** Produit de déshydratation à haute température

#### I.4.7. Les donneurs thioglycosides non protégés

En 2014, le groupe de Baker a rapporté qu'il est possible d'effectuer la glycosylation en 1,2-*cis* d'alkyl prenant des donneurs phényl D-thioglycoside<sup>49</sup>.

**Tableau 4. Glycosylation d'alcool avec le phényl D-thiogalactopyranoside**



Entrée	Accepteur ROH	Rendement (%)	Ratio $\alpha$ : $\beta$
1		75	10 : 1 ( <b>58a</b> )
2		62	10 : 1 ( <b>58b</b> )
3		71	7 : 1 ( <b>58c</b> )
4		98	5 : 1 ( <b>58d</b> )
5		56	3 : 1 ( <b>58e</b> )
6		42	20 : 1 ( <b>58f</b> )
7		72	3 : 1 ( <b>58g</b> )
8		85	5 : 1 ( <b>58h</b> )

De bonnes sélectivités sont observées pour l'anomère- $\alpha$ -D avec une gamme d'alcools primaires. Tout comme la glycosidation avec protection à  $-30^{\circ}\text{C}$ , la réaction avec le thioglycoside utilise un acide de Lewis (TMSOTf) et le NIS afin de générer le glycoside 1,2-*cis* en 2h. En utilisant un large excès de l'alcool, les réactions secondaires sont diminuées tel que l'homocouplage. La dilution dans des solvants tels le DMF, le DCM, le THF, le diéthyléther ont mené à une diminution des ratios. Or pour que les conditions réactionnelles soient optimales, le solvant utilisé doit être l'alcool accepteur. Ce dernier point est une limitation majeure concernant le choix de l'accepteur.

#### I.4.8. Conclusion

La littérature présente plusieurs méthodes pour générer les glycosides de type *trans*-1,2. Le défi demeure la formation du *cis*-1,2. Dans le domaine de la glycosidation avec un minimum de protection, l'innovation reste un sujet d'actualité.

Il serait intéressant d'étudier une diversité d'alcool tel que secondaire et tertiaire. Avec la méthodologie basée sur le concept d'activation à distance développée dans le laboratoire Hanessian, la première étude dans le Chapitre 1 permet d'explorer cette réaction.

## **I.5. Glycosidation sur support solide**

Les polysaccharides et oligosaccharides sont impliqués dans plusieurs processus biologiques et jouent ainsi un rôle fondamental dans la vie. Leurs complexités moléculaires relèvent d'un grand défi d'isolation et d'identification en glycobiologie. Pour en faire la synthèse ou encore y incorporer des structures non naturelles de carbohydrates, la séquence synthétique devient rapidement difficile en solution.

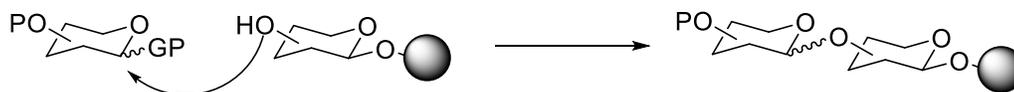
L'usage de la synthèse sur support solide est une méthode couramment utilisée pour l'élaboration de peptides. Avec la chimie combinatoire, de vastes bibliothèques de peptides peuvent être générées en peu de temps. On pense aussi à la synthèse d'oligopeptides et même d'oligonucléotides. La synthèse en phase solide présente les avantages de maximiser les rendements en utilisant des excès de réactif, sachant qu'ils peuvent être récupérés par un simple lavage suivant la réaction, d'une purification facile et de la possibilité de faire de la synthèse automatisée. Ainsi l'utilisation d'un support solide en chimie de carbohydrates ouvrirait la porte à la création facilitée de bibliothèques de polysaccharides, d'oligosaccharides, de molécules glycoconjuguées, d'aminoglycosides, etc.

L'application de glycoside sur la résine présente les mêmes défis que la synthèse de carbohydrate conventionnelle en solution : soient différencier des fonctionnalités chimiques similaires et contrôler la stéréochimie du centre anomérique. De plus, l'usage d'un support solide présente un problème supplémentaire : la compatibilité des réactions employées avec la résine.

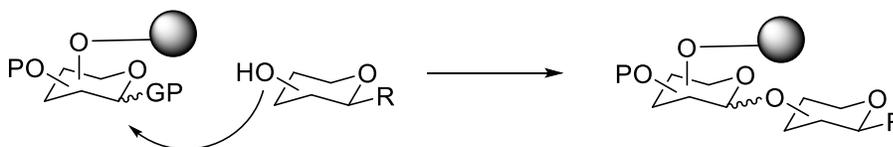
### I.5.1. Approches générales

La synthèse de glycoside en phase solide consiste en trois stratégies<sup>50</sup>.

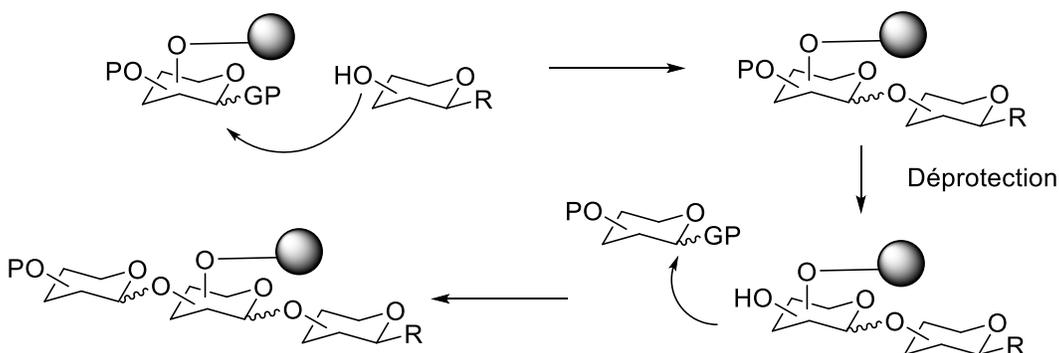
1. Accepteur lié au support solide par son centre anomérique



2. Donneur lié au support solide



3. Approche hybride bidirectionnelle



**Schéma 33.** Approches générales employées en synthèse en phase solide de glycosides

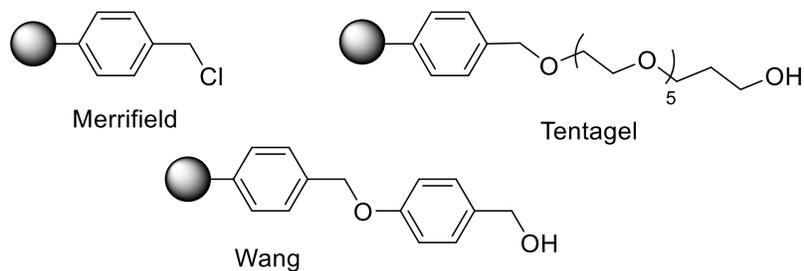
La première stratégie consiste à attacher l'accepteur sur une résine. Si l'accepteur est un glycoside, il est préférable de fixer sa position anomérique étant donné que cette fonction activée nécessite d'être protégé si on ne veut avoir de réaction secondaire. De plus, en glycobiologie, il est rare de voir des glycosides connectés en C-1-C-1. Pour que le glycoside donneur puisse être attaqué par l'accepteur de manière sélective, ce dernier doit comporter un seul hydroxyle libre (d'où l'importance de la compatibilité de la résine avec différentes conditions de protection et de déprotection). La deuxième stratégie propose que le glycoside donneur soit fixé à la résine. Ainsi la formation de lien glycosidique se fait par l'ajout de l'accepteur dans les

conditions réactionnelles adéquates. La dernière stratégie est une combinaison des deux premières. Cette synthèse bidirectionnelle basée sur le concept de glycosidation orthogonale. Selon cette approche, un premier monosaccharide accepteur en solution va attaquer le glycoside donneur fixé sur le support solide. Par la suite, une seule fonction hydroxyle est déprotégé sélectivement et servira d'accepteur lorsqu'un monosaccharide donneur sera mis en solution. Au final, un trisaccharide est généré et il ne restera qu'à le cliver de la résine.

### I.5.2. Choix du support solide

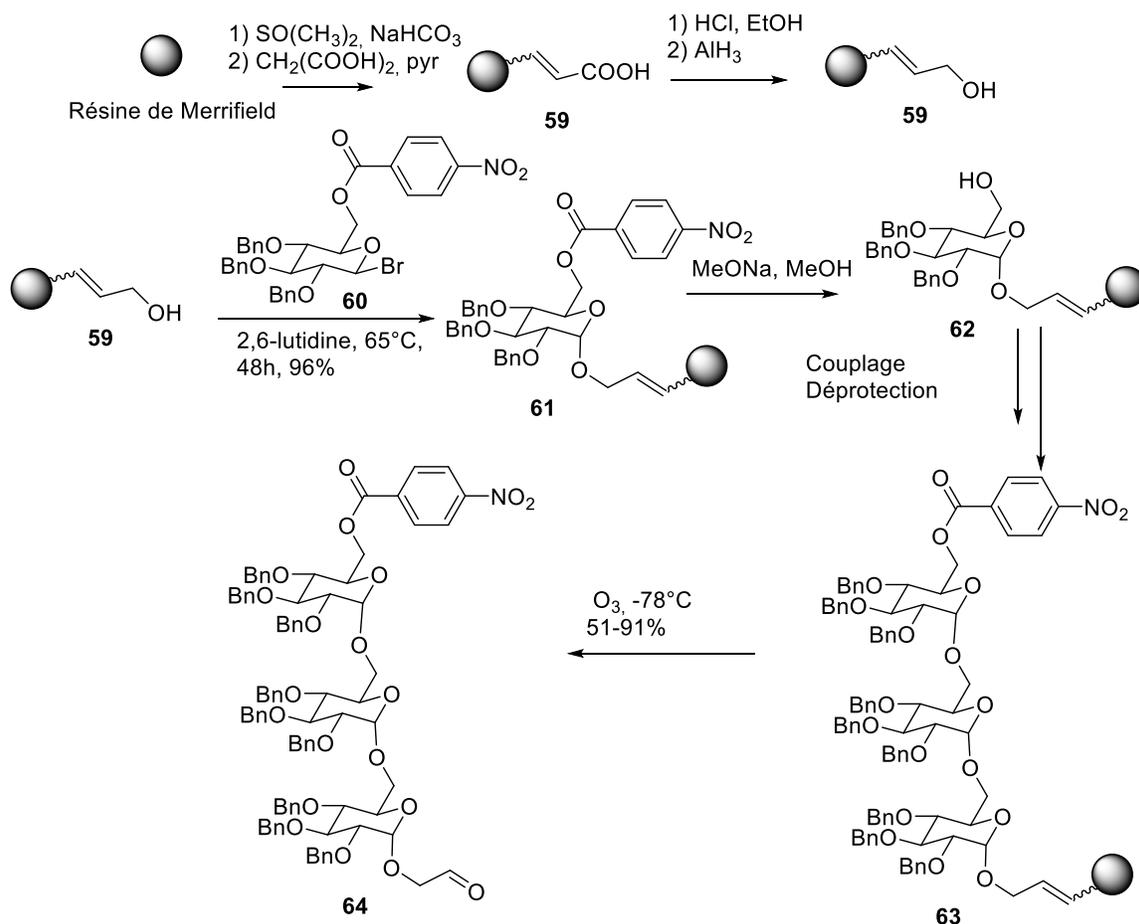
Afin d'en arriver à générer un premier glycoside sur en phase solide, la première étape est évidemment le choix d'un support solide. Il se doit d'être adéquat pour les diverses transformations chimiques qu'on veut effectuer une fois le glycoside accroché. Un facteur limitant est la capacité de gonflement de la résine par rapport à certains solvants. En se gonflant le résine expose les sites réactifs requis pour la glycosidation. Un solvant devient incompatible lorsque la résine se rétracte ainsi cachant les sites d'intérêt. Les derniers facteurs à considérer sont la nature du lien entre le glycoside-résine et sa méthode de clivage.

Plusieurs exemples de résines sont répertoriés dans la littérature pour effectuer des couplages glycosidiques<sup>51</sup>. Les résines à base de polymère de polystyrène sont communément utilisées en synthèse de peptides. L'utilisation accrue de ce type support est en raison de ses caractères à permettre une haute capacité de chargement, à se gonfler dans plusieurs solvants organiques peu polaires à semi-polaires tels que DMF, DCM et toluène<sup>52</sup>. De plus, il existe aussi les résines à base de polymère polyéthylène glycol, cependant elles présentent les inconvénients d'instabilité face à certaines transformations chimiques et sa capacité de chargement plus faible. Depuis 1963<sup>53</sup>, la résine de Merrifield à base de polystyrène est plus couramment utilisée étant donné qu'elle est peu dispendieuse et est chimiquement stable. Il existe évidemment une vaste gamme de substituants pouvant y être accrochés au polystyrène. La Figure 8 illustre quelques candidats utilisés en recherche pour effectuer de la glycosidation sur phase solide.



**Figure 8.** Polymères pour la glycosidation sur phase solide

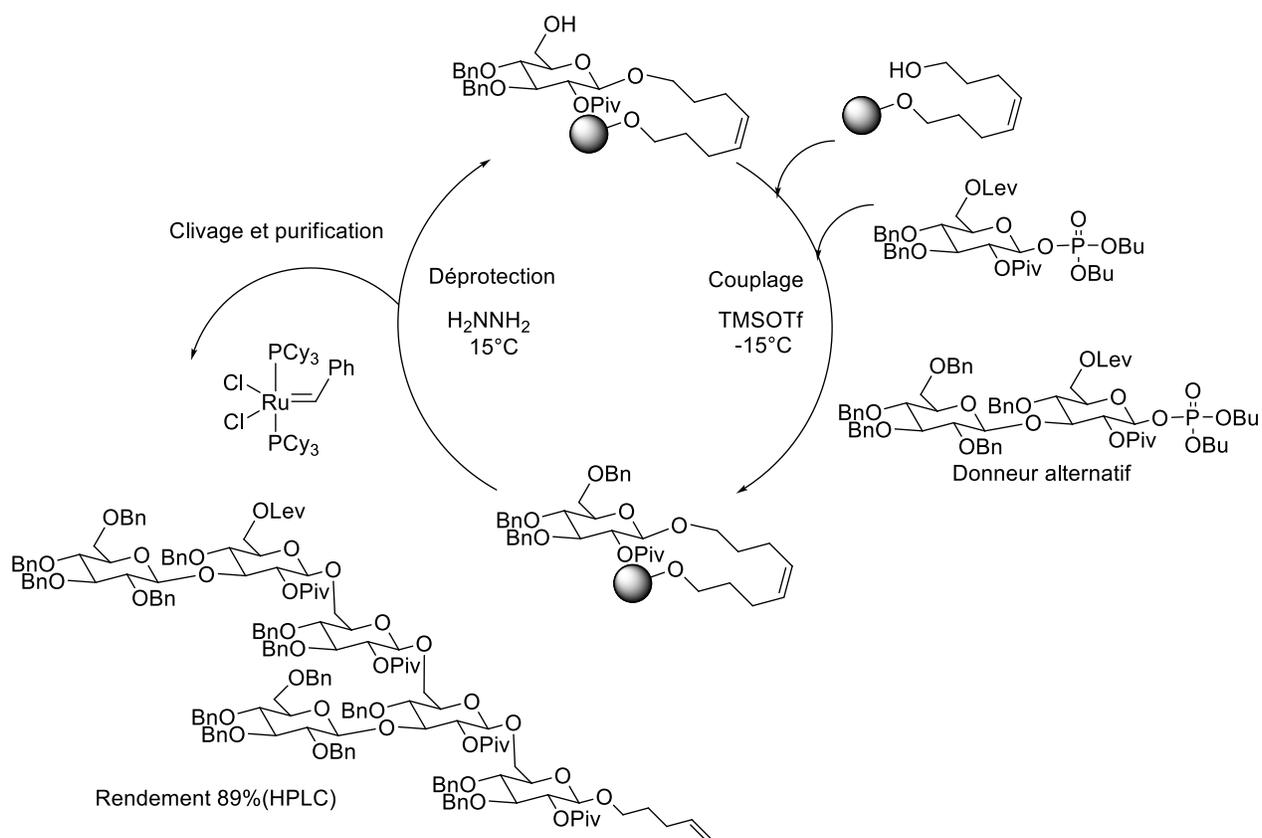
Le premier exemple de synthèse de trisaccharide sur support solide a été rapporté par Fréchet et Schuerch<sup>54</sup>.



**Schéma 34.** Premier trisaccharide synthétisé sur support solide

En présence de 2,6-lutidine, le bromure **60** a été accroché à la résine **59**. Une fois fixé, le glycoside voit sa position 6-O déprotégée avec le méthanoate de sodium. Les conditions de couplage suivi d'une déprotection sont réitérées pour arriver au trisaccharide **63**. Afin de décrocher le produit de la résine, l'ozonolyse permet de recueillir le trisaccharide **64** dans de bon rendement.

Inspirés par ces travaux, Seeberger et ses collaborateurs<sup>55</sup> ont conçu une machine permettant la formation automatisée d'oligosaccharides en modifiant une machine pour la synthèse automatisée d'oligonucléotides. À l'aide glycosyls donneurs protégés, ils ont assemblés plusieurs oligosaccharides complexes tels que des dérivés de dodécamère  $\beta$ -glucan<sup>55a</sup>. (Schéma 35)

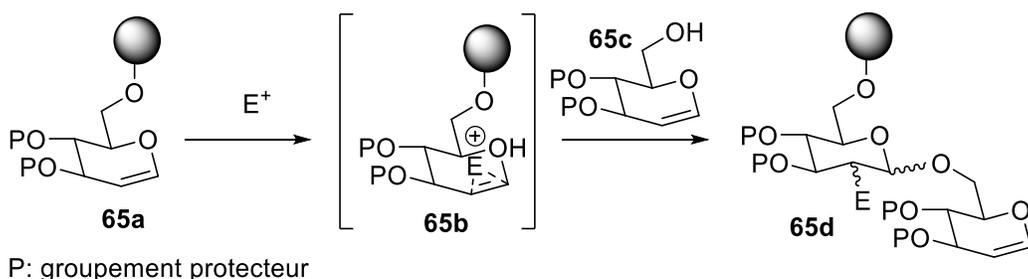


**Schéma 35.** Synthèse automatisée de dodécamère  $\beta$ -glucan par Seeberger

## I.6. Exemples de glycosidation en phase solide

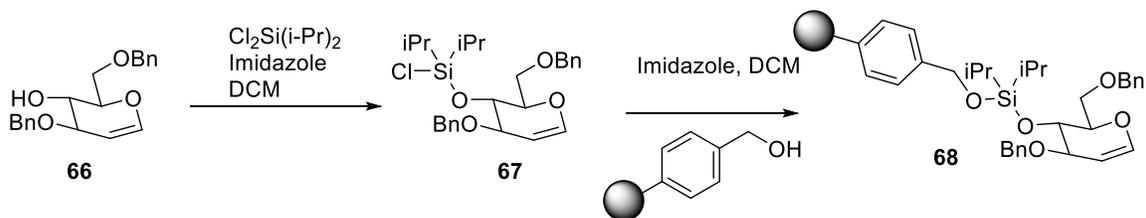
### I.6.1. Approche par l'assemblage avec le glycal sur un support solide

L'utilisation de glycal pour des fins de couplage glycosidique a été explorée sur support solide par le groupe de Danishefsky<sup>56,57</sup>. Ce concept de couplage glycosidique se base sur l'activation du glycal avec un électrophile permettant de faciliter l'attaque d'un nucléophile.



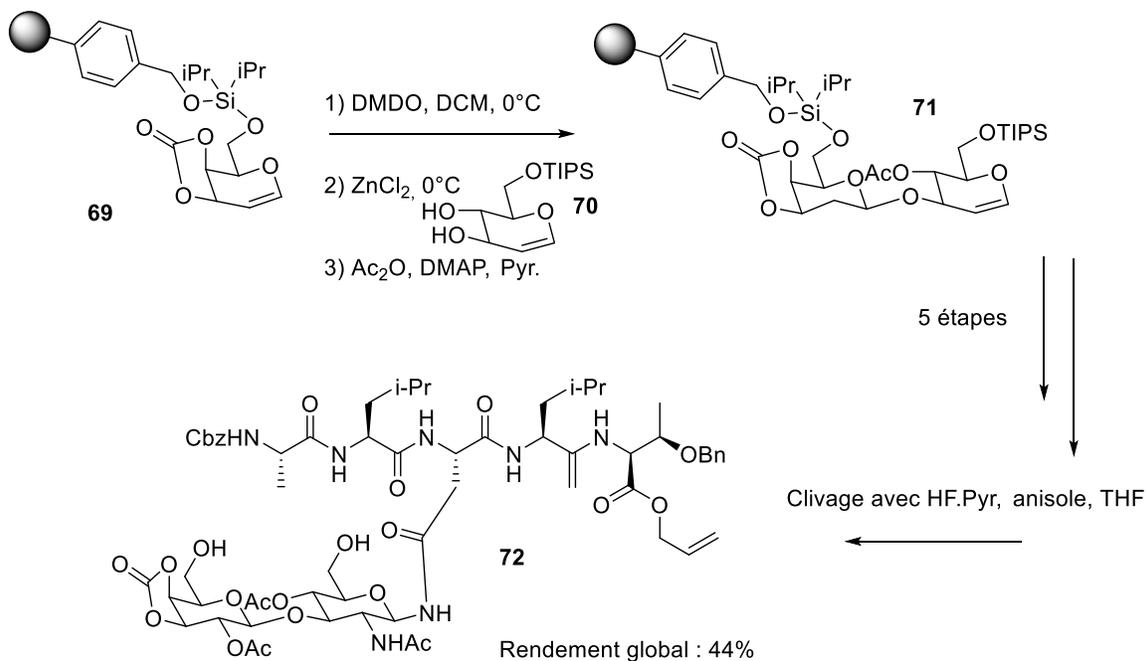
**Schéma 36.** Concept l'activation du glycal et glycosidation

Le modèle pour le chargement de la résine présenté par Danishefsky<sup>58</sup> utilise le di-*iso*-propyldichlorosilane afin de générer une ancre qui permet d'accrocher le glycoside protégé sur la résine de Wang.



**Schéma 37.** Chargement de la résine de Wang avec un glycal à l'aide d'un silane

Un exemple intéressant d'application avec ce type de glycal est la synthèse d'un glycopeptide sur support solide<sup>58</sup>.

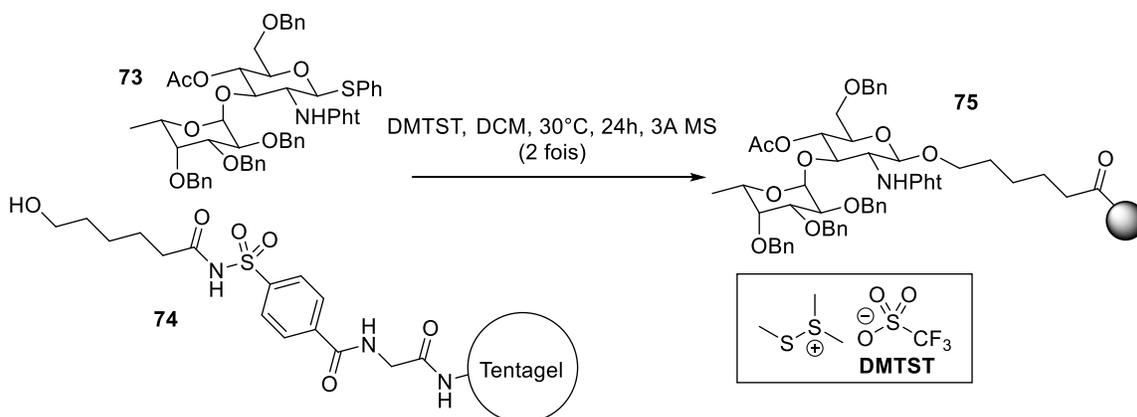


**Schéma 38.** Synthèse d'un glycopeptide par Danishefsky

Avec une capacité de chargement de 0,27 mmoles de glycal par gramme de résine et en 9 étapes, ils parviennent à former le glycopeptide avec un rendement global de 44%. De plus, le lien O-Si-O résiste à plusieurs transformations chimiques. Cependant, il est sensible à des acides forts et les sources de fluorure tels que TBAF et HF.

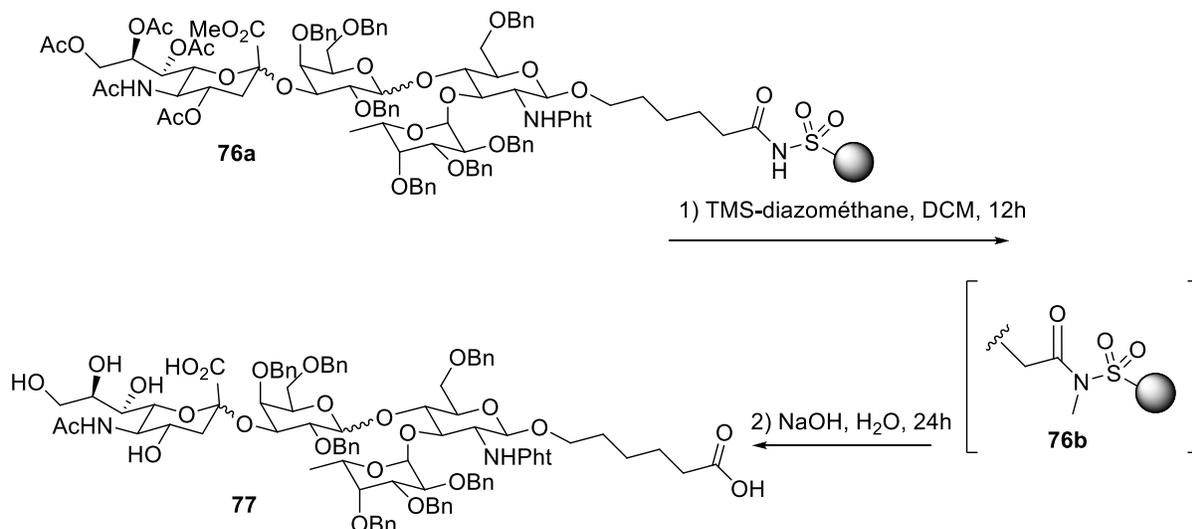
### I.6.2. Synthèse sialyl Lewis<sup>X</sup> utilisant des glycosyl thioether sur un support solide

En 2002, le groupe de Kanemitsu<sup>59</sup> ont développé une résine ayant comme medium le Tentagel amine dans le but de l'appliquer à la synthèse d'un antigène des globules sanguins, soit le sialyl Lewis<sup>X</sup>.



**Schéma 39.** Chargement sur un dérivé de TentaGel amine avec un thioglycoside donneur

Avec le trifluorométhane sulfonate de diméthyl(méthylthio)sulfonium (DMTST) dans le DCM, le couplage glycosidique entre le thioglycoside **73** et la portion hydroxyle libre de la résine a lieu. La procédure est répétée une seconde fois afin de maximiser le chargement de la résine pour donner un chargement de 0,26 mmole/g résine. La déprotection suivi du couplage glycosidique génère la structure de la sialyl Lewis<sup>X</sup> protégé sur la résine **76a**.

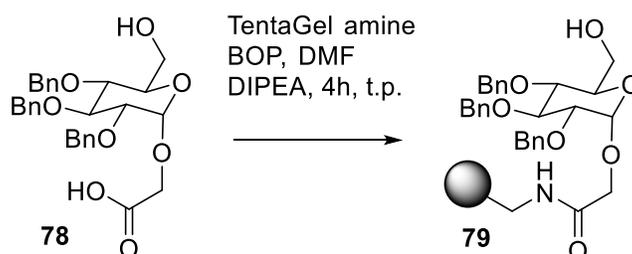


**Schéma 40.** Procédure clivage de la sialyl Lewis<sup>X</sup> protégé de sur la résine Tentagel

Un traitement avec TMS-diazométhane suivi de l'hydroxyde de sodium permettent le clivage libérant le sialyl Lewis<sup>X</sup> protégé 77.

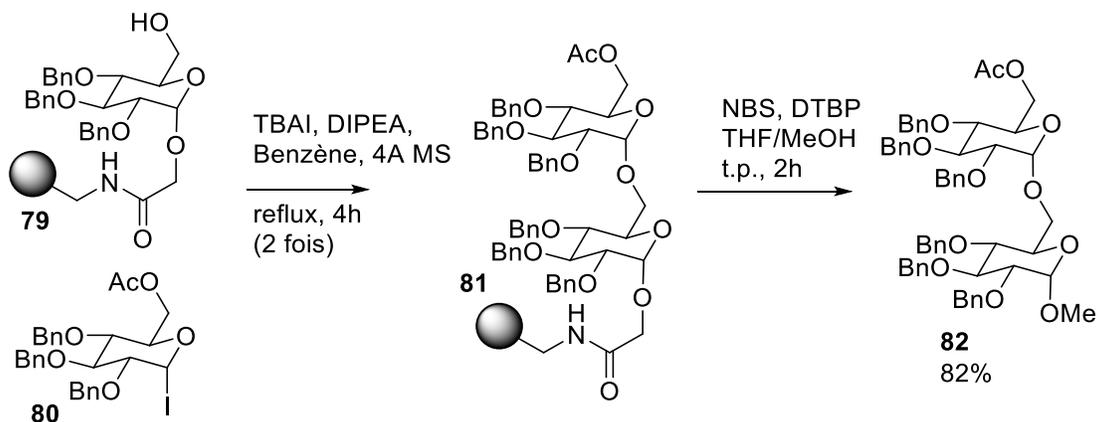
### I.6.3. Synthèse d'oligosaccharide utilisant l'iodure de glycosyl sur un support solide

Dans cet exemple de Gervay-Hague<sup>60</sup>, on accroche l'accepteur sous forme d'amide sur le support Tentagel amine.



**Schéma 41.** Chargement sur la résine TentaGel amine par couplage avec un acide carboxylique

Au glycoside attaché à la résine 79, le donneur iodure 80 (2.5 équivalents) a été ajouté en présence de TBAI et DIPEA dans le benzène. La procédure a été répétée une autre fois afin de maximiser le taux d'accrochage sur la résine.

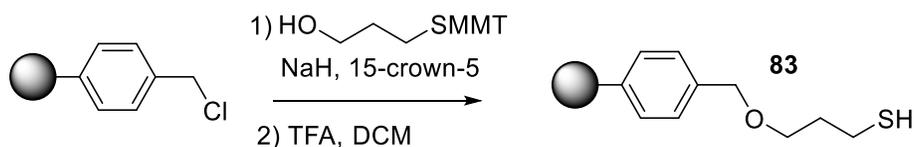


**Schéma 42.** Glycosidation avec l'iodure de glycosyl sur support solide

Ainsi, ils génèrent des dissaccharide, trisaccharide et tétrasaccharide du D-glucose ayant une connexion  $\alpha$ -(1-6).

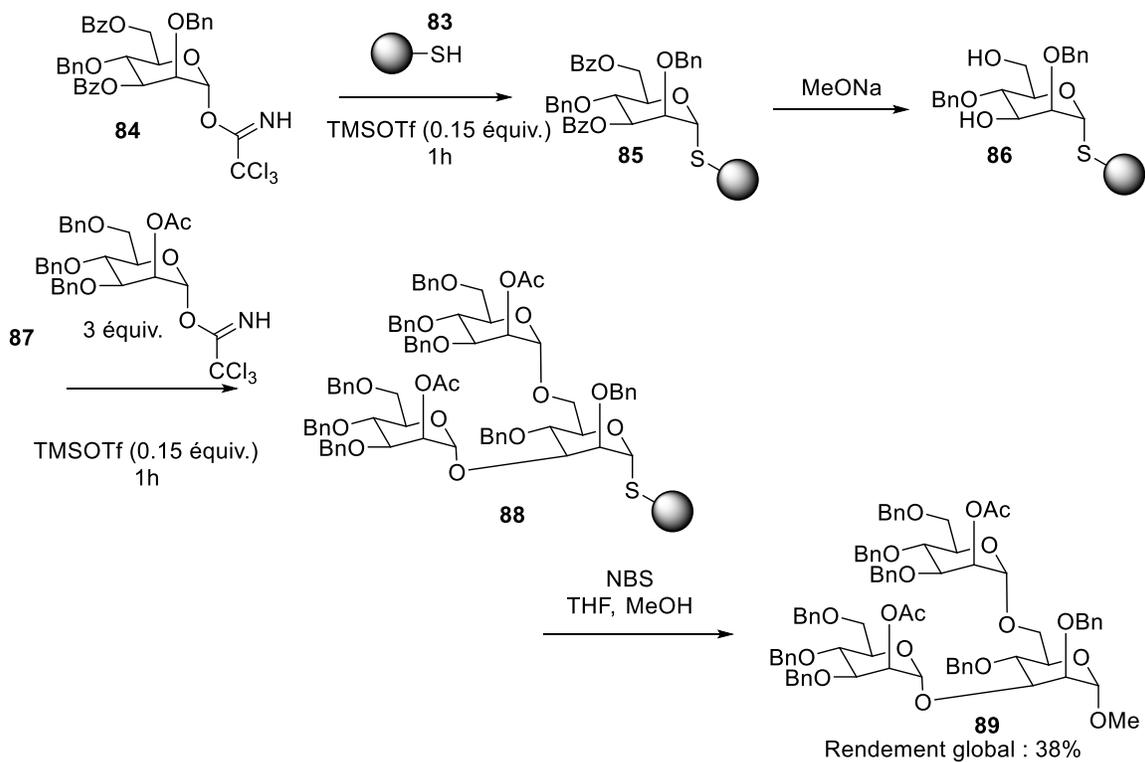
#### I.6.4. Approche par l'assemblage avec un donneur trichloroacétimide sur un support solide

Le groupe de Schmidt a accommodé leur donneur trichloroacétimide à la phase solide en utilisant un « linker » thiol sur la résine de Merrifield<sup>61</sup>.



**Schéma 43.** Synthèse de la résine avec « linker » thioéther

Sur cette résine soufrée, le donneur trichloroacétimide **84** est connecté par un couplage glycosidique avec une quantité catalytique de TMSOTf<sup>62</sup>.

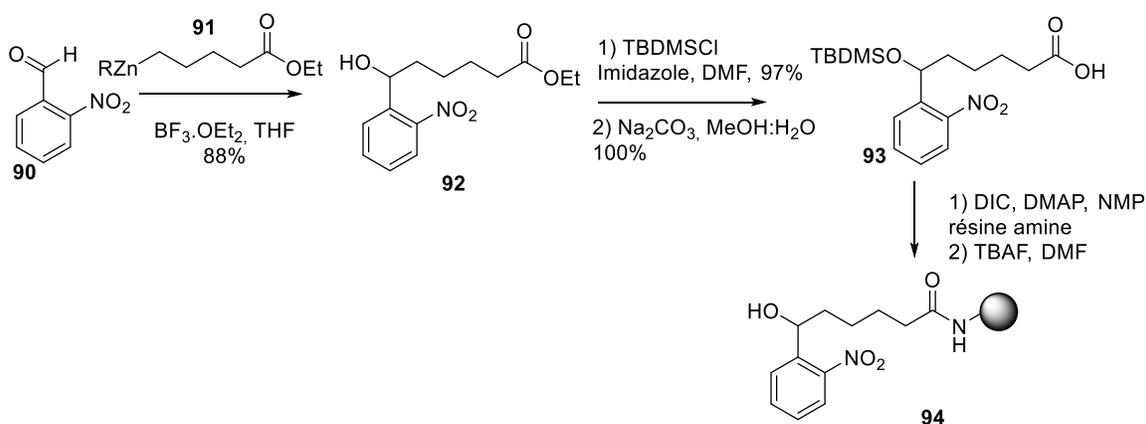


**Schéma 44.** Synthèse de trisaccharide mannoside sur support solide à l'aide de glycosyl trichloroacétimide

Par la suite, les benzoates sont retirés pour permettre un second couplage avec 3 équivalents du donneur trichloroacétimide **87**. Le trisaccharide **89** est clivé de la résine à l'aide de NBS dans un mélange de THF et de méthanol.

### I.6.5. Approche par l'assemblage avec un pentényl glycoside sur un support solide

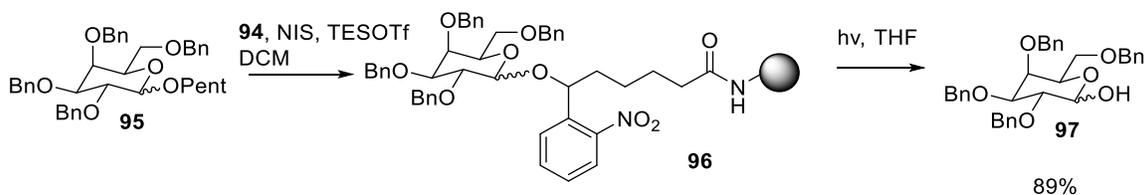
Cette dernière méthode a été développée dans le groupe de Fraser-Reid<sup>63</sup>. L'atout de cette méthodologie réside en l'utilisation d'un « linker » clivable par photochimie.



**Schéma 45.** Synthèse du « linker » clivable photochimiquement par Fraser-Reid

Afin de générer leur résine, le zincate de l'éther-valérate **92** additionne sur l'aldéhyde **90**. Pour des fins de comptabilités réactionnelles, un TBDMS a été installé sur l'hydroxyle libre afin de saponifier l'ester pour donner le composé **93**. Par couplage peptidique sur résine amine, le « linker » est accroché, puis la déprotection du silyl est réalisée avec TBAF.

Sur la résine **94**, il est possible grâce à la chimie du pentényl glycoside développée dans leur laboratoire<sup>34</sup> d'accrocher le D-galactoside **95**. Si la résine **96** est irradiée par un rayonnement UV pendant 16h, le D-galactoside **97** est relâché.



**Schéma 46.** Chargement par le pentényl D-galactoside et clivage de la résine par photochimie

### I.6.6. Conclusion

En somme, la littérature présente plusieurs méthodes afin de générer des glycosides sur support solide. Chacune d'entre-elles requiert l'utilisation de groupements protecteurs pour les fonctions hydroxyles du glycosyl donneur afin de le connecter sur un support solide. Souvent la fonctionnalité *O*-benzyle est employée étant que celle-ci est inerte à plusieurs conditions réactionnelles. Il existe même une méthode automatisée afin de former des oligosaccharides complexes<sup>55</sup>. De plus, le D-glycoside *trans*-1,2 semble être facile à obtenir, cependant il n'existe que peu de méthodologie pour former le produit *cis*-1,2 sur support solide.

## CHAPITRE 1 : GLYCOSIDATION AVEC PROTECTION MINIMALE EN SOLUTION

Lorsqu'il s'agit de faire de la synthèse de glycoside, les méthodes couramment utilisées nécessitent la protection des fonctionnalités hydroxyles non impliquées dans la réaction. L'inconvénient est que cette nécessité d'avoir ces groupements rajoute des étapes de protection et de déprotection à la synthèse glycosidique. Au final, les cibles désirées sont des saccharides avec des hydroxyles libres. Une approche avec une protection minimale sur les glycosyl donneurs permettrait de raccourcir la synthèse de glycoside et aussi de minimiser les pertes de rendement sur des étapes de manipulation de groupements protecteurs. Il demeure que la glycosidation avec une protection minimale présente de nombreux défis tels que l'autocondensation et la stéréosélectivité au carbone anomérique. Il est aussi raisonnable de considérer que le temps réactionnel doit être court afin d'éviter la formation de sous-produits.

Quelques méthodologies existent à ce jour pour générer les glycosides avec une protection minimale (voir section I.3 Glycosidation avec protection minimale en solution). L'innovation serait de créer une méthode afin de générer le glycoside de type *cis*-1,2 avec un minimum de protection. Comme illustrée dans le Schéma 47, l'utilisation du noyau pyridyl comme groupe partant grâce à l'activation à distance permet d'arriver à une glycosidation stéréosélective menant à l'anomère- $\alpha$ -D majoritaire. En principe la libération de la pyridone dans la solution indique la fin de la réaction et comme elle est visible sous UV, elle sert d'indicateur interne.

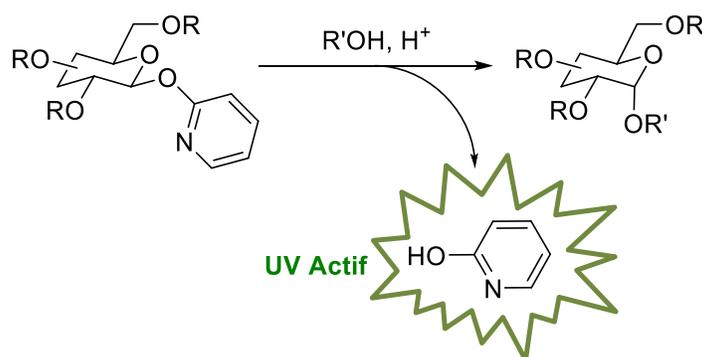
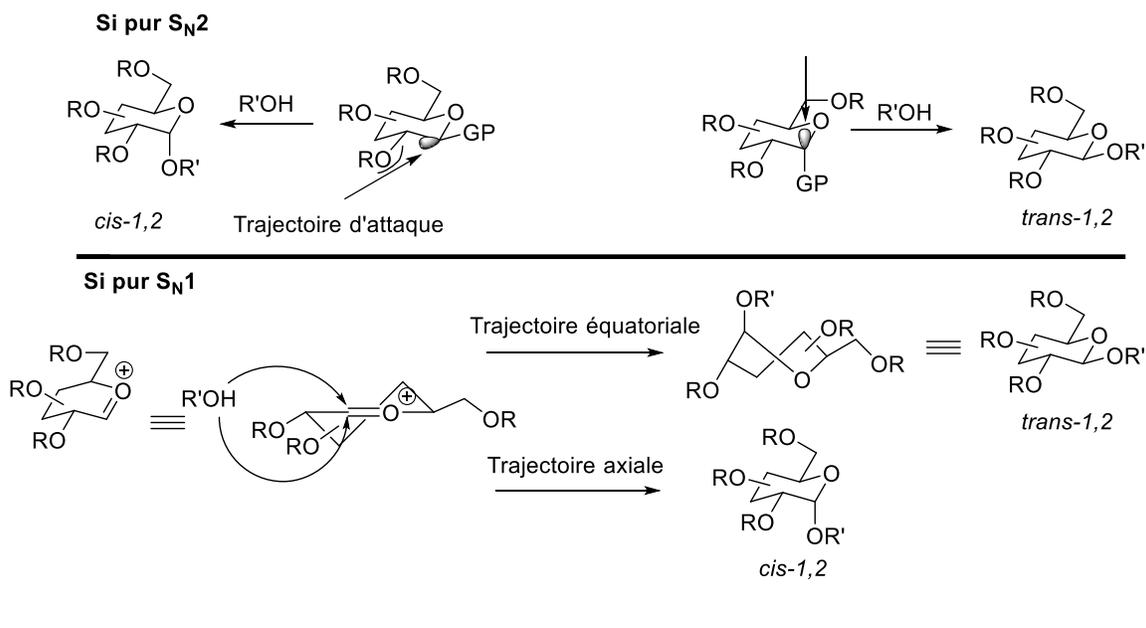
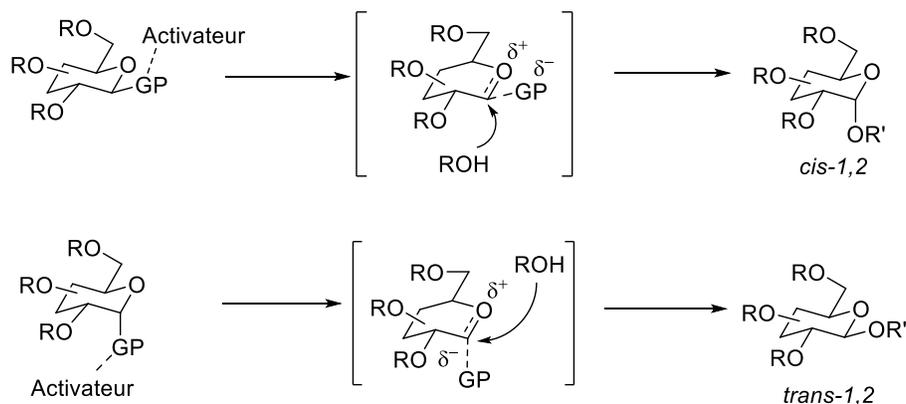


Schéma 47. Le principe d'indication interne avec la pyridone



**Mécanisme par paillage d'ion, "S<sub>N</sub>2-like"**



**Schéma 48.** Mécanismes S<sub>N</sub>2, S<sub>N</sub>1, « S<sub>N</sub>2-like » appliqués à la glycosidation

Les glycosides *trans-1,2* sont facilement obtenus avec la réaction de Koenigs-Knorr en se servant d'un ester en C-2 et sa participation anchimérique. La formation du produit *1,2-cis* dépend encore de l'emploi de glycosyl donneur *O*-benzylé.

Considérant un mécanisme de pur S<sub>N</sub>2, la difficulté à former le glycoside *cis-1,2* réside dans la trajectoire que doit prendre l'accepteur R'OH qui occasionne une collision avec le substituant en C-2. La trajectoire la moins encombrée est celle que prendrait l'accepteur R'OH si le groupe

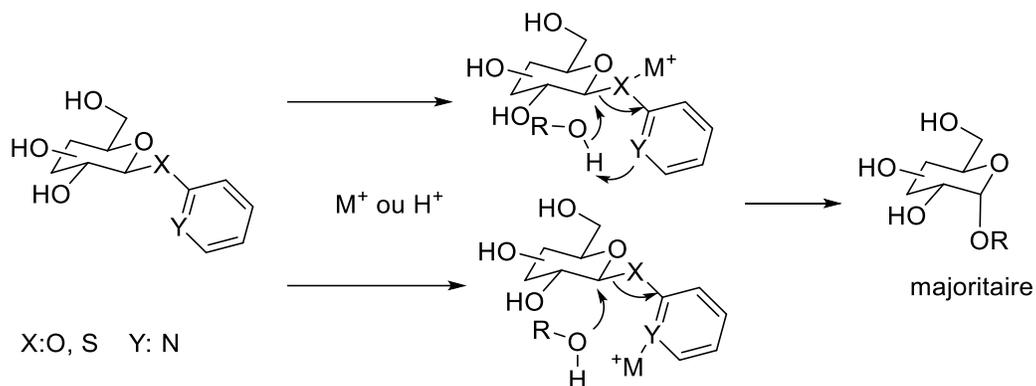
partant était en position axiale afin de former le produit cinétique *trans-1,2*. La tension occasionnée par le substituant en C-4 est moins importante que celle en C-2.

Considérant un mécanisme de pur  $S_N1$ <sup>11</sup>, l'intermédiaire ion oxonium peut être approché librement par la face axiale ou équatoriale. Une approche axiale mène directement à la conformation chaise du produit thermodynamique *cis-1,2*. Cependant, une approche équatoriale forme un conformère de type bateau-croisé. Cette conformation est plus haute en énergie, car elle nécessite d'éclipser d'autres substituants du dérivé pyranosidique<sup>64</sup>. Le bateau-croisé se convertit par la suite en la conformation chaise du produit *trans-1,2*. Afin de favoriser l'intermédiaire de plus basse énergie, abaisser la température réactionnelle permet de diminuer les probabilités que le conformère haut en énergie se forme. Au niveau expérimental, une sélectivité pour le produit *cis-1,2* est observée et il faut le séparer du produit *1,2-trans* minoritaire. La présence d'un hétéroatome au sein du glycosyl donneur présente une alternative mécanistique. Comme ici la  $S_N2$  pur n'est qu'un modèle théorique, on observe une forme de pairage d'ions entre l'intermédiaire ion oxocarbénium et le groupe partant menant à un produit comparable à celui attendu avec un comportement de «  $S_N2$ -like »<sup>65</sup>. Le groupement partant activé est dissocié, mais il reste en périphérie du site électrophile. Si initialement ce groupe partant était équatorial, au cours de la réaction il viendra encombrer la face équatoriale par pairage d'ions ainsi forçant l'accepteur à adopter une attaque axiale. Dans le cas inverse où le groupe partant était initialement axial, l'approche équatoriale sera envisagée.

### 1.1. Concept d'activation à distance

Le concept d'activation à distance propose l'utilisation d'un groupe partant à la position anomérique comportant deux hétéroatomes : X et Y<sup>27</sup>. L'hétéroatome Y n'étant pas lié de manière directe au carbone anomérique est activé par un activateur externe : une espèce électrophile ou un cation métallique.

Cette activation mène à un intermédiaire réactionnel avec un pairage d'ion et mène à l'attaque de type «  $S_N2$ -like » d'un nucléophile interne ou externe.



**Schéma 49.** Concept d'activation à distance

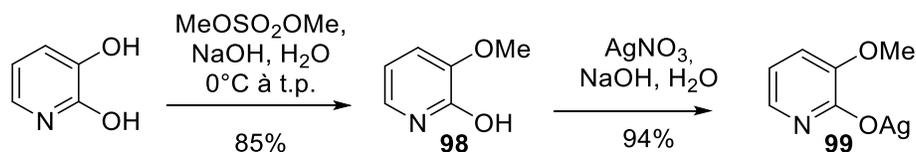
Dans le cas présenté au Schéma 49, l'anomère  $\alpha$  est le produit majoritaire<sup>3</sup>. Généralement la nature de Y est un azote, tandis que X peut être un soufre<sup>34</sup> ou un oxygène<sup>35</sup>.

## 1.2.Synthèse des glycosides des (2-pyridyl)-glycosides comme donneurs

### 1.2.1 Le (3-méthoxy-2-pyridyl)-glycoside comme donneur

Il a été démontré dans le groupe Hanessian que le MOP- $\beta$ -D-galactopyranoside ou le MOP- $\beta$ -D-glycopyranoside peut être converti en le glycoside *cis*-1,2 en présence d'un excès d'alcool et une quantité catalytique de triflate de méthyle<sup>36,66</sup>. De plus, ce donneur permet d'effectuer une glycosidation avec un minimum de protection.

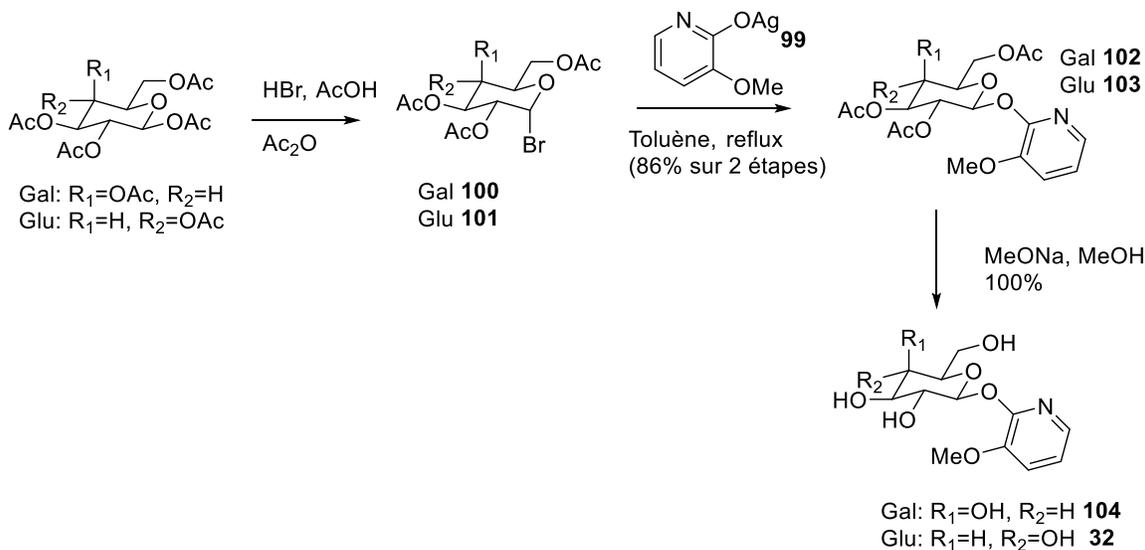
Afin de préparer les MOP  $\beta$ -D-glycopyranoside, on effectue une méthylation sélective de la 2,3-di-hydroxypyridine.



**Schéma 50.** Préparation du sel d'argent de la 3-méthoxy-2-hydroxypyridine

Par la suite, le sel d'argent **99** est formé à partir du MOP grâce la formation de l'alcoolate qui est piégé par le nitrate d'argent.

Le bromure de  $\alpha$ -D-glycopyranosyl tétraacétate étant sensible à l'humidité est utilisé directement avec le sel d'argent du MOP. Ces réactifs dans le reflux du toluène permettent la formation du MOP- $\beta$ -D-glycoside avec une bonne sélectivité et un bon rendement.



**Schéma 51.** Préparation générale des glycosides MOP

Il a été observé dans la synthèse du MOP- $\beta$ -D-galactopyranoside, qu'un peu de l'anomère- $\alpha$ -D-MOP résulte de la réaction (1 :13,  $\alpha$  : $\beta$ ). Sur une échelle de 10 g, celui-ci peut être isolé sans difficulté par chromatographie sur gel de silice. Dans le cas du MOP- $\beta$ -D-glucopyranoside, la présence de l'anomère  $\alpha$ -D-MOP est quasi-inexistante sur cette échelle.

Sous sa forme protégée d'acétate, le MOP-glycoside n'est guère sensible à la trace d'acide. L'acétate à la position C-2 a un effet désactivateur. Si un benzyle se trouverait en C-2, la présence d'acide activerait le MOP<sup>35</sup>.

Puisque l'étude porte sur les donneurs déprotégés, il est nécessaire d'effectuer une déprotection des acétates avec les conditions de Zemplén<sup>67</sup>. La neutralisation du méthanoate de sodium est réalisée à l'aide de la résine Amberlite IRC-50S (H<sup>+</sup>). Cette résine substituée d'acide carboxylique est faible acide comparativement à l'Amberlite IR-120 (H<sup>+</sup>) ornée de fonctionnalité sulfonique. Il a été observé que la pyridone étant légèrement basique peut être retenue sur une résine très acide par des interactions non-covalentes. Ainsi, l'utilisation de l'Amberlite IRC-50S (H<sup>+</sup>) donne l'obtention d'un rendement quantitatif.

De plus, le MOP-glycoside MOP donneur non protégé est un solide cristallin stable à température pièce. Sur une échelle de 10 g, aucune dégradation n'a été observée pour plus de 6 mois. Comme tous les sucres ayant ces hydroxyles libres, le MOP-glycosyl donneur n'est pas

très soluble dans les solvants apolaires tels que le toluène, le dichlorométhane et le nitrométhane. Il est miscible dans les solvants polaires aprotiques (diméthylsulfoxyde, diméthylformamide) et protiques (méthanol, eau).

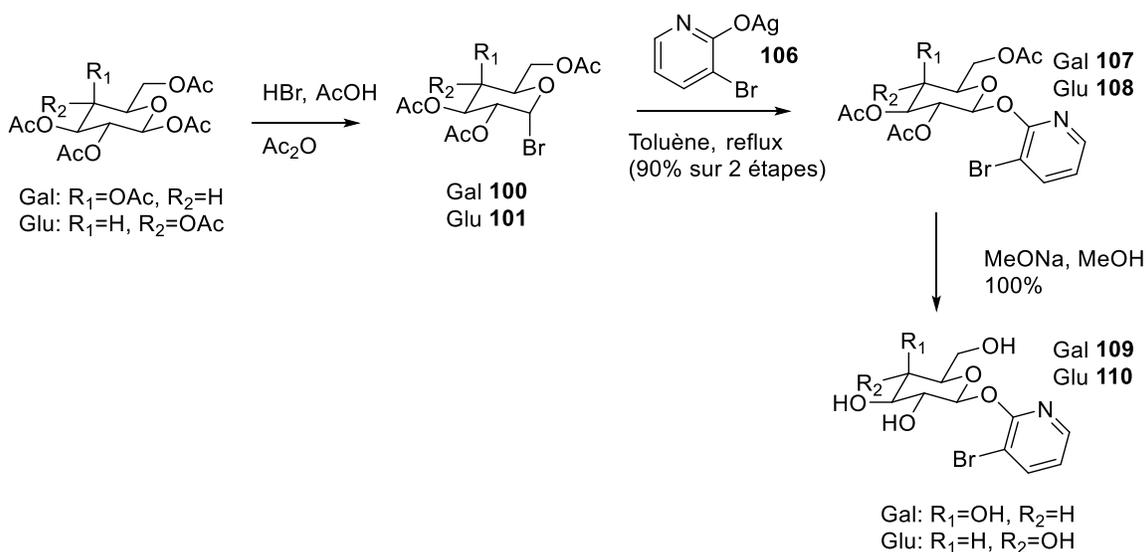
### 1.2.2. Le (3-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glycoside comme donneur

Étant donné la faible solubilité observée avec les MOP-glycosides dans les solvants non polaires, l'utilisation d'une fonctionnalité plus lipophile telle qu'un brome a été envisagé pour remplacer le 3-méthoxy. Cette fois, la synthèse pour former la 3-bromo-2-pyridone débute par une diazotization.



**Schéma 52.** Préparation du sel d'argent de la 3-bromo-2-hydroxypyridine

Le sel d'argent de la 3-bromo-2-hydroxypyridine **106** est généré selon la même procédure employée pour la formation du MOP.



**Schéma 53.** Préparation générale des (3-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glycosides

Une sélectivité comparable à celle de la voie synthétique pour le MOP-glycoside est obtenue pour le (3-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-pyranoside.

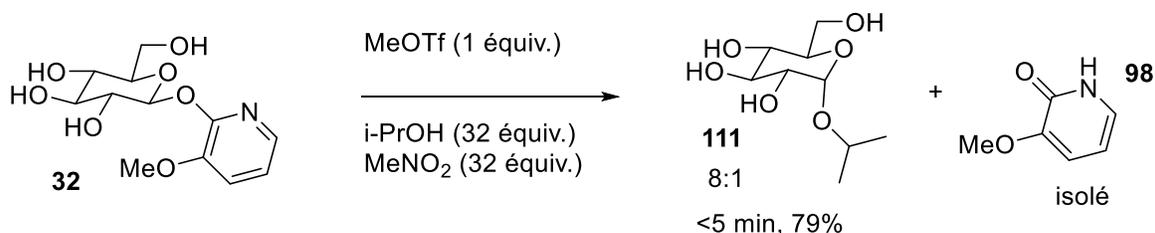
Dans le nitrométhane, solvant communément employé pour les glycosidations avec les donneurs MOP, le (3-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glucoside est légèrement plus soluble permettant une concentration de 0.005 M comparativement à 0.0004 M avec le MOP-glucoside dans le nitrométhane.

De plus, il s'avère que l'emploi d'un 3-bromo-2-pyridyl glycosyl donneur confère une sélectivité identique à celle observée dans les glycosidations avec le donneur MOP. Il offre aussi l'avantage de libérer la 3-bromo-2-hydroxypyridine moins polaire que la 3-méthoxy-2-hydroxypyridine, cette caractéristique présente une alternative pratique lors de la purification d'un glycoside.

### 1.3. Glycosidation avec un (2-pyridyl)-glycoside non-protégé comme donneur

#### I.3.1. Glycosidation de l'*iso*-propanol

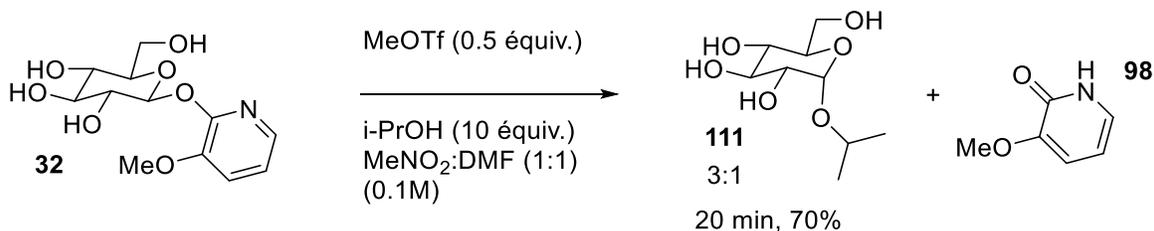
En 2000<sup>14a</sup>, un ratio de 8 :1 avait été rapporté avec le MOP  $\beta$ -D-glucoopyranoside lorsque celui-ci était mis en présence d'un excès *iso*-propanol (alcool secondaire) dans le nitrométhane et du triflate de méthyle. Le triflate de méthyle génère lentement *in situ* l'acide triflique avec l'excès d'alcool. L'utilisation directe d'acide triflique brusque la réaction, augmentant de quelque peu la formation de sous-produit.



**Schéma 54.** Glycosylation de l'*iso*-propanol par Hanessian

Tenant de diminuer le nombre d'équivalent d'*iso*-propanol, un problème technique s'est présenté. Les MOP-glycosyl donneurs sont soluble dans un mélange 1 :1 (i-PrOH : nitrométhane), cependant si on augmente la proportion de nitrométhane, le produit est moins soluble. Ainsi on voit apparaître de l'auto-condensation et la formation de dimères (non isolés, mixture complexe) puisque la réaction est hétérogène : phases liquide et solide.

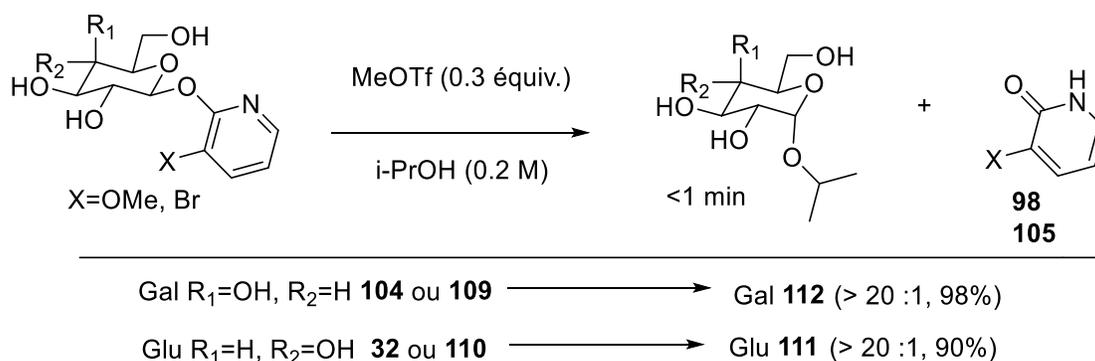
Malgré que l'ajout de quelque goutte de DMF aide à solubiliser le MOP-glycosyl donneur, on observe une diminution de la sélectivité pour l'anomère  $\alpha$  est observée.



**Sch\u00e9ma 55.** Glycosylation de l'*iso*-propanol avec de DMF

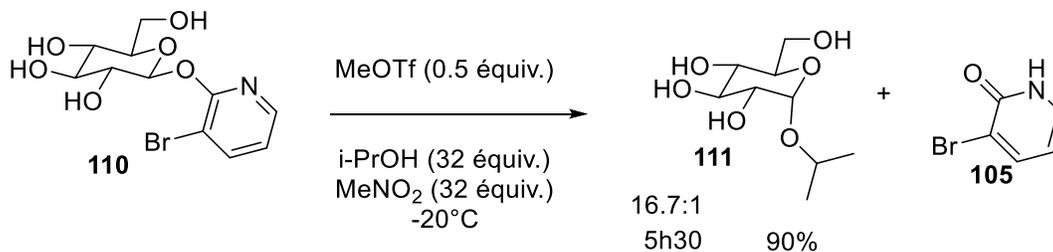
L'utilisation du DMF comme l'unique solvant \u00e0 la r\u00e9action provoque une d\u00e9sactivation de du catalyseur, ainsi il est impossible de faire r\u00e9agir le donneur. Avec le *N,N*-dim\u00e9thylac\u00e9tamide, le m\u00eame r\u00e9sultat est observ\u00e9.

Dans le cas limite o\u00f9 l'*iso*-propanol sert de solvant \u00e0 la r\u00e9action, l'ajout du MeOTf provoque une r\u00e9action instantan\u00e9e et un excellent rendement en l'anom\u00e8re- $\alpha$ -D est obtenu.



**Sch\u00e9ma 56.** Glycosidation avec l'*iso*-propanol comme solvant

Il est \u00e0 noter que dans cette r\u00e9action les deux types glycosyl donneurs r\u00e9agissent de mani\u00e8re identique menant aux m\u00eames rendements et st\u00e9r\u00e9os\u00e9lectivit\u00e9s.

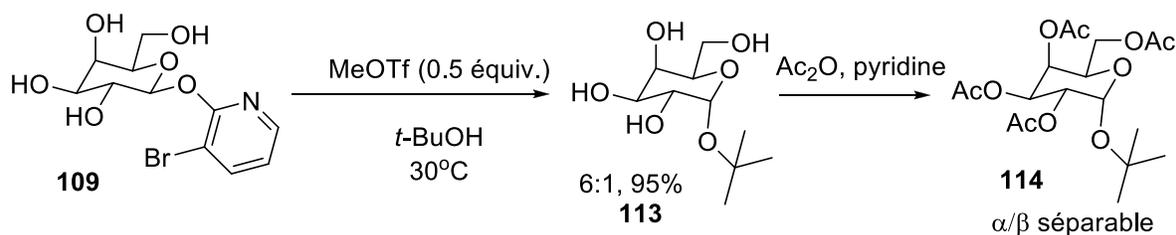


**Sch\u00e9ma 57.** Glycosidation avec l'*iso*-propanol \u00e0  $-20^\circ\text{C}$  dans le nitrom\u00e9thane

En introduisant le (3-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glycosyl donneur, il est possible de descendre à  $-20^{\circ}\text{C}$  en présence de 32 équivalents d'*iso*-propanol sans avoir de précipitation. À cette température, un ratio de 16.7 :1 en faveur de l'anomère- $\alpha$ -D est obtenu, améliorant ainsi le ratio obtenu en 2000<sup>14a</sup>. Cependant la réaction est beaucoup plus lente que celle à température pièce. En-dessous de  $-20^{\circ}\text{C}$ , aucune réaction n'a été observée.

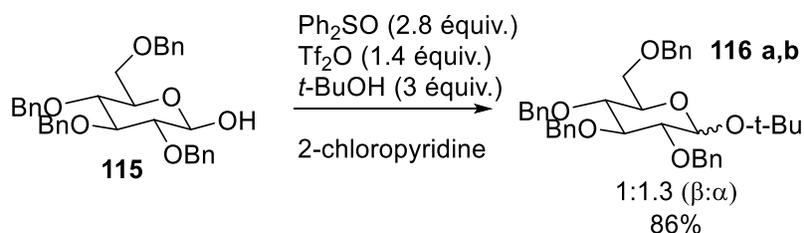
### 1.3.2. Glycosylation du *tert*-butanol

La glycosylation du *tert*-butanol a été réalisée à  $30^{\circ}\text{C}$  en utilisant l'alcool comme solvant. Malgré l'encombrement que présente cet accepteur, une sélectivité pour l'anomère- $\alpha$ -D est étonnamment conservée dans un temps réactionnel court.



**Schéma 58.** Glycosidation avec *tert*-butanol

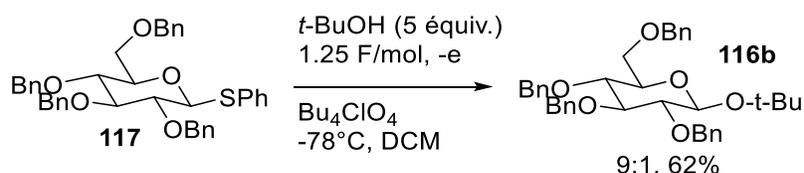
Aucune glycosidation avec un minimum de protection pour des alcools tertiaires n'est rapportée à ce jour dans la littérature. Étant donné l'encombrement du *tert*-butanol, il est difficile d'avoir une sélectivité d'attaque  $\alpha$  ou  $\beta$ . Une glycosidation par déshydratation développée par le groupe de Garcia combine l'usage d'anhydride triflique et de diphenyl sulfoxide<sup>68</sup>.



**Schéma 59.** Formation *tert*-butyl 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucopyranoside par déshydratation par Garcia

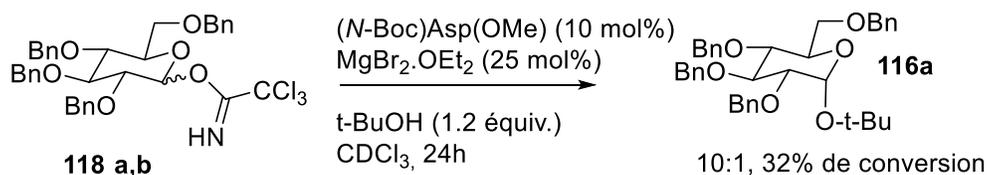
La très faible sélectivité pour l'anomère- $\beta$ -D illustre bien l'influence des facteurs stériques.

Par voie électrochimique, il a été démontré la formation majoritaire de l'anomère  $\beta$ <sup>69</sup>. Cette méthode consiste à placer le donneur thiophényl dans une chambre anodique en solution dans le DCM à  $-78^{\circ}\text{C}$  et d'appliquer un courant de 1.25F/mol. Ici le perchlorate de tétrabutylammonium sert d'électrolyte dans la réaction d'électrolyse.



**Schéma 60.** Formation *tert*-butyl  $\beta$ -2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucopyranoside par voie électrochimique par Yoshida

Toujours avec un donneur 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucopyranosyl trichloroacétimide, en présence d'un dérivé de l'acide aspartique et le bromure de magnésium diétherate favorise la formation de l'anomère- $\alpha$ -D<sup>70</sup>. Cette méthode nécessite que 1.2 équivalents de *tert*-butanol pour conférer un ratio de 10 :1 en l'anomère  $\alpha$  majoritaire, cependant au-delà de 24h, seulement 32% de conversion est obtenue.



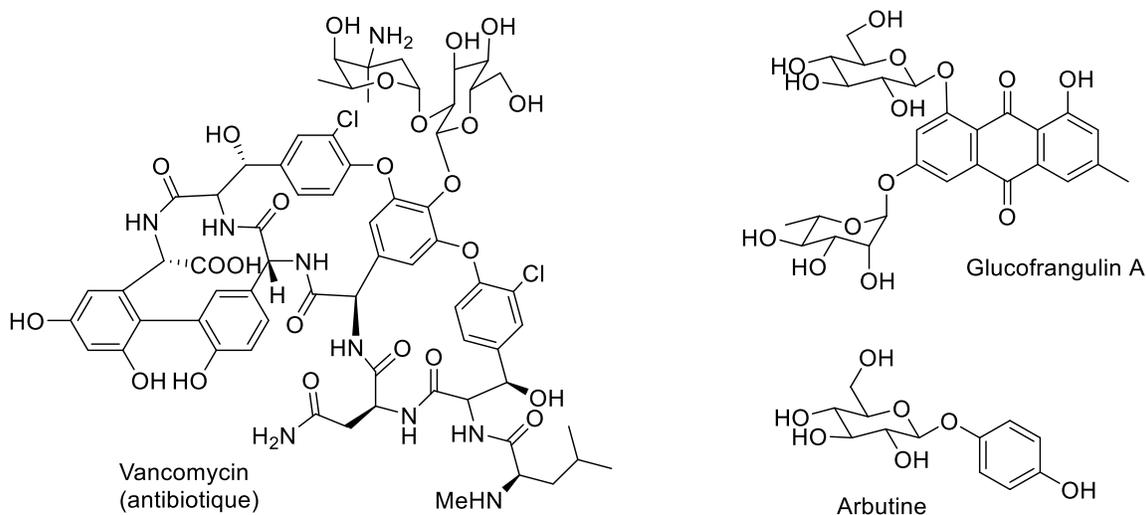
**Schéma 61.** Glycosylation du *tert*-butanol en combinant un acide Lewis et un acide de Brønsted par Miller

Il serait tout de même intéressant de vérifier avec cette méthode si l'utilisation de plus d'équivalent de *tert*-butanol peut mener à un meilleur taux de conversion.

Le ratio 6 :1 en l'anomère  $\alpha$ -D-*tert*-butyl **116** majoritaire et l'excellent rendement obtenu avec le (3-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-galactopyranoside sont unique au glycosidation avec une protection minimale.

### 1.3.3. Glycosidation avec des phénols

La Nature offre une variété de carbohydrates ornés d'aglycones aromatiques<sup>71</sup>. La vancomycine<sup>71</sup> est un glycopeptide complexe avec des propriétés antibiotiques. D'autres structures d'origine végétale sont plus ou moins complexes telles que l'arbutine et la glucofranguline A<sup>1</sup>.

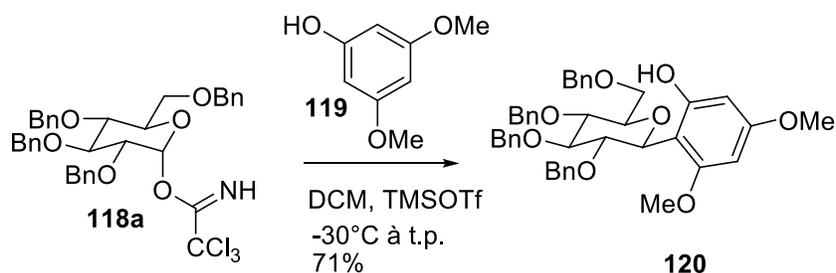


**Figure 9.** Exemples d'*O*-aryl glycosides naturels

Leur rôle biologique présente un intérêt pour la synthèse d'aryle glycoside. De plus, l'élaboration de la synthèse organique de ces composés permet d'inventer des analogues qui peuvent présenter davantage d'activités biologiques que leur homologue naturel.

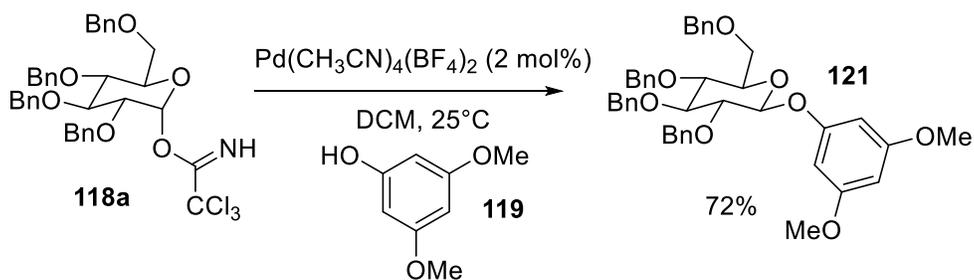
La première réaction de couplage glycosidique pour former un aryle glycoside a été rapportée par Michael en 1879<sup>17</sup>. Comparativement à l'*O*-alkyl glycosidation, l'*O*-aryl glycosidation expose des problèmes spécifiques à la génération de phényl glycosides<sup>71</sup>. Le premier problème encouru lors de la glycosidation de ces alcools est que leurs structures aromatiques peuvent être

appauvries électroniquement par des substituants électroattracteurs. Les phénols sont considérés plus acides que les alcools aliphatiques. Le pka des phénols varie entre 9-10 comparativement au pka 16-18 d'un simple alcool, et cette valeur s'abaisse si des substituant électroattracteur sont ajoutés à l'aromatique. L'acidité de l'hydroxyle indique que ce dernier sera facilement déprotonné. Ainsi les conditions basiques de glycosidation des phénols mènent à de bon rendement. En milieu acide, les phénols sont moins nucléophiles. Si l'aromatique comporte des substituants électrodonneurs, son caractère nucléophile augmente. Le deuxième point pouvant être problématique est dû au fait que les phénols comportent un phénomène d'enrichissement électronique de l'aromatique par des groupements électrodonneurs. Ils deviennent des nucléophiles ambivalents. Il a été observé en milieu acide qu'un phénol riche en densité électronique peut mener à la formation de C-glycosidation faisant compétition à l'O-glycosidation<sup>72</sup>.



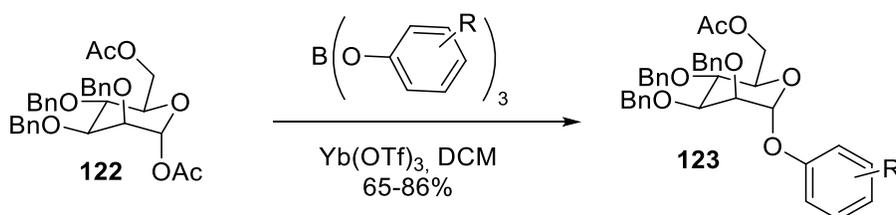
**Schéma 62.** C-Glycosylation d'un aryle riche en électrons par Schmidt

Pour ce type de phénol il est possible de favoriser la formation de l'O-glycosidation lorsqu'un catalyseur de palladium est utilisé comme activateur<sup>73</sup>.



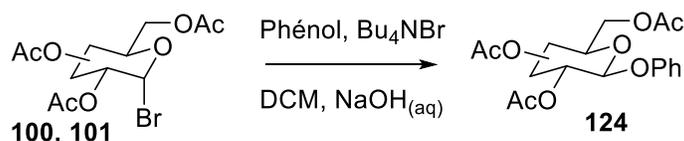
**Schéma 63.** O-glycosylation d'un aryle riche en électrons par Nguyen

L'emploi de triaryloxyborane permet de réduire la C-glycosidation (voir Schéma 63)<sup>74</sup>. De plus, l'usage du trifluorométhane sulfonate d'ytterbium(III) comme activateur permet une meilleure réactivité et une sélectivité pour l'anomère  $\alpha$  dans le cas du mannoside.



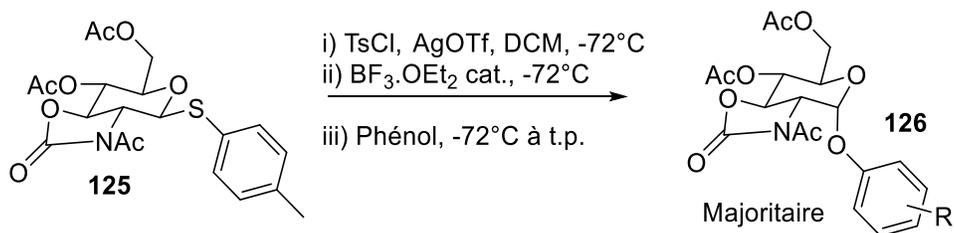
**Schéma 64.** Glycosidation d'un D-mannoside avec le triaryloxyborane par Yamazaki

Plusieurs méthodes existent pour la synthèse d'*O*-aryl glycoside<sup>71</sup>. Autre que le donneur trichloroacétimide<sup>75</sup>, l'emploi d'halogénure de glycosyl est couramment rapporté. La réaction biphasique dans le DCM et une solution de NaOH avec l'utilisation d'un agent de transfert (TBABr) permet l'obtention du produit d'*O*-aryl glycoside *trans*-1,2<sup>76</sup>.



**Schéma 65.** L'*O*-aryl-glycosidation par un bromure de glycosyl avec une catalyse par transfert de phase par Kröger

Il existe aussi un exemple de cette glycosidation avec le bromure de glycosyl protégé appliqué en méchanochimie (ou tribochimie, broyage ou frottement d'une surface solide) menant au produit *trans*-1,2 **124**<sup>77</sup>. La méthode consiste à prendre **100** ou **101** et de le broyer en présence de NaOH et de phénol. Plus récemment, le groupe de Ye a démontré qu'un thioglycoside donneur d'une D-glucosamine ou d'une D-galactosamine protégée en 2,3 avec une oxazolidinone donne de bonnes sélectivités pour l'anomère  $\alpha$ -D-*O*-aryle<sup>78</sup>.



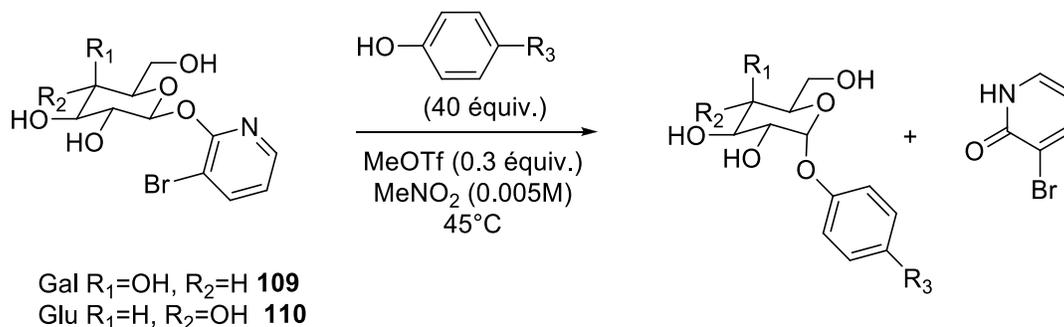
**Schéma 66.** Glycosylation de phénol avec un thioglycosyl donneur 2,3-oxazolidinone par Ye

À basse température, le thioglycosyl donneur est pré-activité avec le chlorure de tosyle et le triflate d'argent, puis une quantité catalytique de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  est ajoutée. L'ajout de 2.5 équivalents de phénol génère rapidement l' $\alpha$ -D-glycoside majoritaire. Il semble que la présence de groupe électrodonneur sur le phénol favorise l'obtention de l'anomère- $\alpha$ -D.

### 1.3.4. Glycosylation de phénols avec les (2-pyridyl)- $\beta$ -D-glycosides

L'utilisation MOP-glycosyl donneur non protégé pour la glycosylation de phénol en milieu acide a été étudiée.

**Tableau 5. Glycosidation avec des phénols *para*-substitués glycosides**

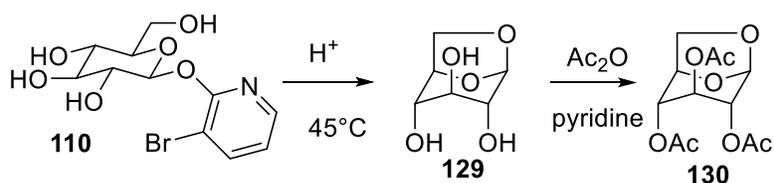


Entrée	R <sub>3</sub>	D-Galactose			D-Glucose		
		Temps	y <sup>a</sup> (%)	$\alpha$ : $\beta$ ratio <sup>b</sup>	Temps	y <sup>a</sup> (%)	$\alpha$ : $\beta$ ratio <sup>b</sup>
1	H	5 min	70	4.5 : 1 (127)	>1h <sup>c</sup>	-	-
2	OMe	10 min	65	3.5 : 1 (128)	>1h <sup>c</sup>	-	-

- a) Rendements obtenus en  $\alpha/\beta$  suite à une rapide chromatographie par gel de silice  
 b) Déterminé par RMN<sup>1</sup>H 400 MHz sur le produit brut  
 c) Produit d'attaque intramoléculaire

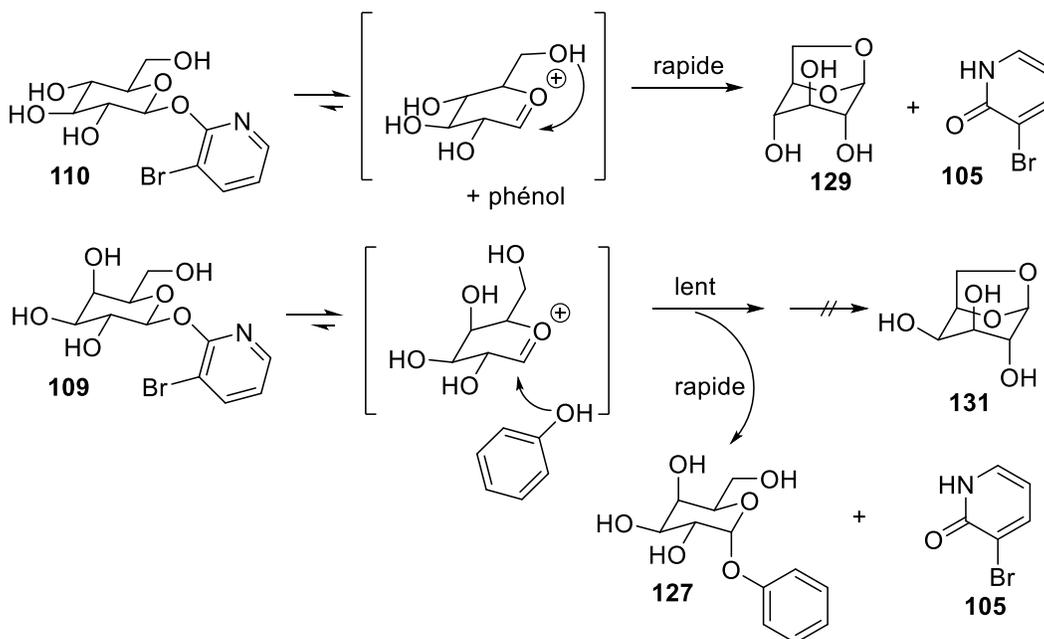
Le protocole général pour cette réaction nécessite de dissoudre le MOP-glycosyl donneur dans un large volume de nitrométhane à chaud, puis la solution est refroidie à 45°C. Les 40 équivalents de phénol sont ajoutés, suivi de la catalyse avec MeOTf.

Pour le MOP-galactosyl donneur, la glycosylation en présence d'un large excès de phénol ou de *para*-méthoxyphénol mène à l'anomère- $\alpha$ -D. Cependant avec le MOP-glucosyl donneur, l'hydroxyle en C-6 attaque la position anomérique pour donner le 1,6-anhydro- $\beta$ -D-glucopyranose. Une fois acétylé, ce produit concorde avec les données présentes dans la littérature<sup>79</sup>.



**Schéma 67.** Formation 1,6-anhydro-β-D-glucopyranose

La réaction a été aussi réalisée dans l'acétonitrile et la même attaque intramoléculaire est observée. Or, il s'avère problématique d'effectuer la glycosylation des phénols sans protection dans le cas du D-glucose, alors qu'avec le D-galactose, le produit intramoléculaire n'est pas observé.

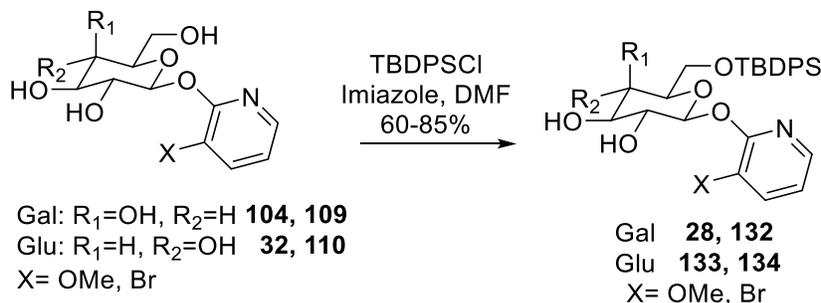


**Schéma 68.** Explication de l'attaque intramoléculaire

De plus, une lacune de solubilité du produit de départ influence irrévocablement la concentration effective de l'accepteur et comme il a été démontré que l'issue de la réaction est grandement influencé par ce facteur.

#### 1.4.Préparation des (2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS-glycosyl donneurs

L'ajout d'une protection en C-6 a été envisagé afin d'augmenter la solubilité du glycosyl donneur et d'empêcher la possible attaque intramoléculaire de cet hydroxyle primaire.



**Schéma 69.** Condition réactionnelle pour la protection 6-*O*-TBDPS

Le MOP-glycosyl donneur a été traité avec le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyl en présence d'imidazole dans un minimum de DMF anhydre. La protection sélective de l'hydroxyle C-6 est obtenue avec des rendements oscillant entre 60-85%.

Le (2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS-glycosyl donneur est facilement solubilisé dans des solvants tels que le dichlorométhane et le nitrométhane. De plus, l'ajout de l'encombrement sur la face supérieur de la molécule peut favoriser la formation de l'anomère- $\alpha$ -D.

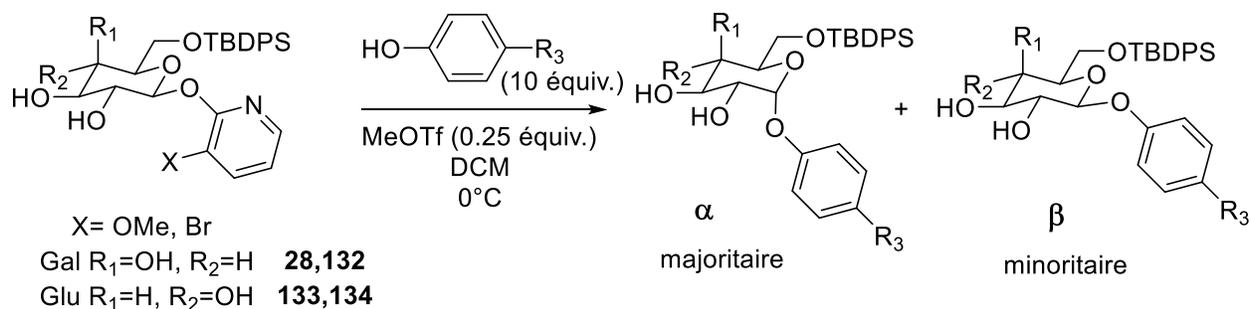
## 1.5. Glycosidation avec (2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS-glycosyl donneurs

### 1.5.1. Glycosidation avec des phénols

Dans le cadre de ce projet, plusieurs essais de glycosidation avec la série des 6-*O*-TBDPS-glycosyls donneurs ont été effectués. Premièrement, une évaluation de l'acidité d'un hydroxyle aromatique, soit son caractère nucléophile, a été réalisée en faisant varier les substituants sur le phényle.

Sachant qu'un excès de phénol doit être utilisé, il s'est avéré qu'avec 10 équivalents une bonne sélectivité pour l'anomère- $\alpha$ -D est obtenue. De plus, la quantité de MeOTf a été diminuée de moitié, soit 0.25 équivalent, même si la réaction est plus longue. En appliquant les conclusions réalisées avec les tests avec l'*iso*-propanol, les réactions à 0°C sont plus longues mais mènent à de meilleure sélectivité pour l'anomère- $\alpha$ -D.

**Tableau 6. Glycosidation avec des phénols *para*-substitués à l'aide des (2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS glycosyl donneurs**



Entrée	R <sub>3</sub>	D-Galactose			D-Glucose		
		Temps	y <sup>a</sup> (%)	α : β ratio <sup>b</sup>	Temps	y <sup>a</sup> (%)	α : β ratio <sup>b</sup>
1	H	3h	88	10.0 : 1 (135)	3h	80	9.2 : 1 (136)
2	OMe	2h30	84	9.0 : 1 (137)	3h	80	6.6 : 1 (138)
3	F	2h30	82	6.6 : 1 (139)	3h	76	5.1 : 1 (140)
4	Cl	2h30	83	7.2 : 1 (141)	3h	76	6.8 : 1 (142)
5	Br	2h30	85	8.0 : 1 (143)	3h	75	7.2 : 1 (144)
6	I	2h30	80	8.8 : 1 (145)	3h	79	8.3 : 1 (146)

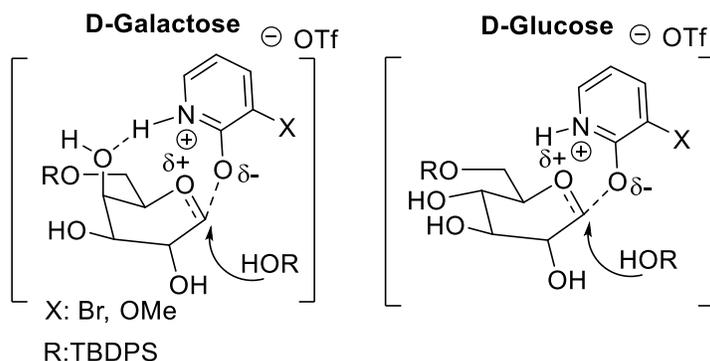
a) Rendements obtenus en α/β suite à une rapide chromatographie par gel de silice

b) Déterminé par RMN<sup>1</sup>H 400 MHz sur le produit brut

Pour les phénols riches en densité électronique, donc plus nucléophiles, les sélectivités pour l'anomère- $\alpha$ -D sont plus accentuées. Pour un alcool plus acide comme le 4-fluorophénol, la sélectivité décroît de 9 à 6.6 :1. Ceci concorde avec l'hypothèse qu'un alcool plus acide réagira moins vite au niveau l'intermédiaire « S<sub>N</sub>2-like ion-pair », ainsi augmentant la probabilité de former l'anomère- $\beta$ -D secondaire.

À titre de contrôle, il a été vérifié si le 4-fluorophénol est assez acide pour initier la réaction avec le donneur sans MeOTf. Après un suivi durant 3 jours, aucune réaction du (3-bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS- $\beta$ -D-galactoside n'a été observé.

Pour tous les phényl glycosides, les rendements obtenus sont bons. Un autre point à soulever est que le D-galactose donne en général de meilleure sélectivité pour le produit *cis*-1,2 que le D-glucose et sa réaction est légèrement plus rapide.



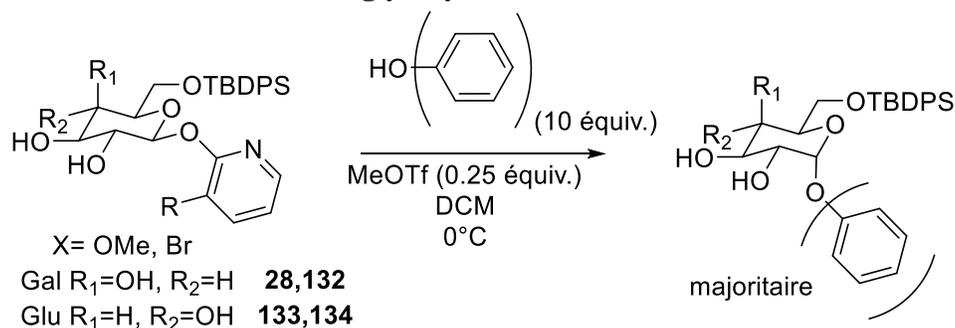
**Schéma 70.** Possible interaction stabilisante entre la pyridone et l'hydroxyle en C-4 du D-galactose

Cette tendance pourrait s'expliquer par un possible pont hydrogène entre l'hydroxyle axial en C-4 et la pyridone protonée dans le cas du D-galactose pendant l'état de transition. Dans le cas du D-glucose, la configuration équatorial en C-4 rend l'hydroxyle trop éloigné du pyridinium, et ainsi aucun pont hydrogène ne serait envisagé. Ainsi cette hypothèse de stabilisation s'accorde avec la possibilité d'avoir un intermédiaire de « S<sub>N</sub>2-like ion-pair ». Il avait été émis comme hypothèse que le méthoxy en position C-3 de la pyridone pourrait aussi être impliqué dans la formation de pont hydrogène, cependant il ne semble pas que ce dernier est un grand impact compte tenu qu'un brome en position C-3 du pyridone mène à la même réactivité.

Dépendamment la nature de l'alcool employé, il demeure que l'implication de ces ponts hydrogènes occasionne une différence bénigne.

Dans de similaires conditions réactionnelles, les réactions de glycosidation avec le sésamol, le 1-naphthol et le 2-naphthol ont été réalisées.

**Tableau 7. Glycosidation avec d'autres phénols à l'aide des (2-pyridyl)-6-O-TBDPS-glycosyl donneurs**



Entrée	Phénol	D-Galactose			D-Glucose		
		Temps	y <sup>a</sup> (%)	α : β ratio <sup>b</sup>	Temps	y <sup>a</sup> (%)	α : β ratio <sup>b</sup>
1	<b>Sésamol</b> 	3h	93	7.0 : 1 <b>(147)</b>	4h	93	6.0 : 1 <b>(148)</b>
2	<b>2-Naphthol</b> 	3h	83	8.4 : 1 <b>(149)</b>	4h	80	7.4 : 1 <b>(150)</b>
3	<b>1-Naphthol</b> 	3h	83	8.2 : 1 <b>(151)</b>	4h	80	7.3 : 1 <b>(152)</b>

a) Rendements obtenus en α/β suite à une rapide chromatographie par gel de silice

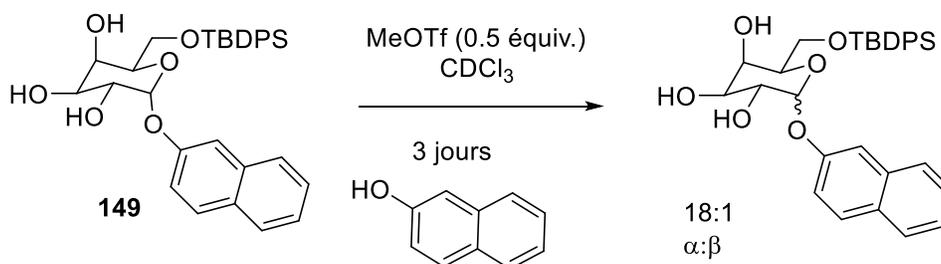
b) Déterminé par RMN<sup>1</sup>H 400 MHz sur le produit brut

Malgré la richesse électronique du sésamol, le substituant à la position *mé*ta de l'aromatique occasionne une faible diminution des ratios comparativement à l'usage du 4-méthoxyphénol. Il ne semble pas y avoir de différence de sélectivité entre le 2-naphthol et le 1-naphthol. Il est à noter que tous les rendements sont ceux obtenus suite à une rapide chromatographie par gel de silice afin d'enlever l'excès d'accepteur et représentent la mixture  $\alpha/\beta$ .

Tous les produits obtenus sont des mousses blanches pour lesquels les anomères  $\alpha$  et  $\beta$  peuvent être séparés avec plus d'une chromatographie sur gel de silice. La séparation est aussi possible par HPLC-MS préparative avec une colonne de type Polar-RP (voir partie expérimentale).

L'inconvénient dans cette classe d'*O*-aryl glycosides est que leur polarité est proche de celle du 3-bromo-2-hydroxypyridine et une purification par chromatographie par gel de silice ne permet pas leur séparation. Or il est possible de mettre le produit brut en contact avec de l'Amberlite IR-120 ( $H^+$ ) pendant une nuit afin de retenir la pyridone par des interactions dipôles faibles. Cette manipulation n'influence guère le ratio  $\alpha : \beta$  et une filtration suffit à retirer la pyridone.

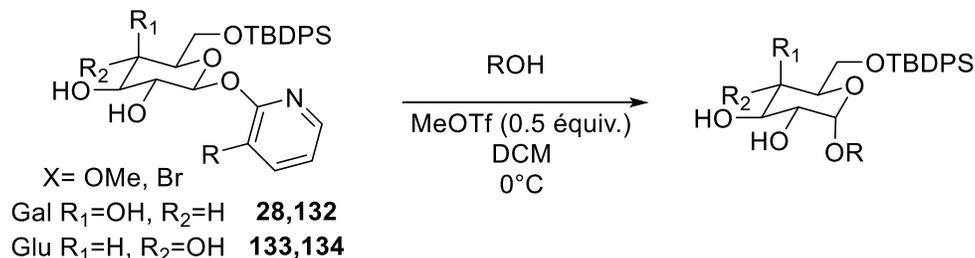
Les phényl glycosides peuvent être problématiques dans certains couplages glycosidiques. Les groupements phényl peuvent servir de groupe partant, il pourrait y avoir un risque l'épimérisation. Un test pour contrôler la stabilité du 2-naphthyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylesilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside a été réalisé en présence de 0.5 équivalent de MeOTf et de 2-naphthol. Les ratios ont été prélevés à différents temps par la RMN<sup>1</sup>H pour constater qu'au-delà de 3 jours, on n'a guère traces d'anomérisation du site anomérique.



**Schéma 71.** Évolution d'anomérisation de 2-naphthyl 6-*O*-TBDPS- $\alpha$ -D-galactopyranoside

Il est possible d'effectuer la glycosidation avec moins d'équivalent d'alcool, tout en gardant une sélectivité pour l'anomère  $\alpha$ . Cependant, on observe une légère diminution de rendement (de 5-10%) et du ratio  $\alpha$  :  $\beta$  (Tableaux 6 et 7).

**Tableau 8. Glycosidation avec un minimum d'équivalent de phénols à l'aide des (2-pyridyl)-6-O-TBDPS-glycosyl donneurs**



Entrée	Alcool ROH (équiv.)	D-Galactose			D-Glucose		
		Temps	y <sup>a</sup> (%)	$\alpha$ : $\beta$ ratio <sup>b</sup>	Temps	y <sup>a</sup> (%)	$\alpha$ : $\beta$ ratio <sup>b</sup>
<b>1</b>	<b>Phénol (10)</b>	1h30	88	<b>(135)</b> 10.0 : 1	-	-	-
	<b>(1.5)</b>	2h	75	4.0 : 1			
<b>3</b>	<b>2-Naphthol (10)</b>	1h30	83	<b>(149)</b> 8.4 : 1	3h	80	<b>(150)</b> 7.4 : 1
	<b>(5)</b>	2h	83	5.0 : 1	4h	83	4.0 : 1
	<b>(1.5)</b>	2h	75	4.4 : 1	4h	71	4.0 : 1
<b>6</b>	<b>1-Naphthol (10)</b>	1h30	83	<b>(151)</b> 8.2 : 1	3h	80	<b>(152)</b> 7.3 : 1
	<b>(1.5)</b>	2h	76	4.8 : 1	4h	70	4.0 : 1

a) Rendements obtenus en  $\alpha/\beta$  suite à une rapide chromatographie par gel de silice

b) Déterminé par RMN<sup>1</sup>H 400 MHz sur le produit brut

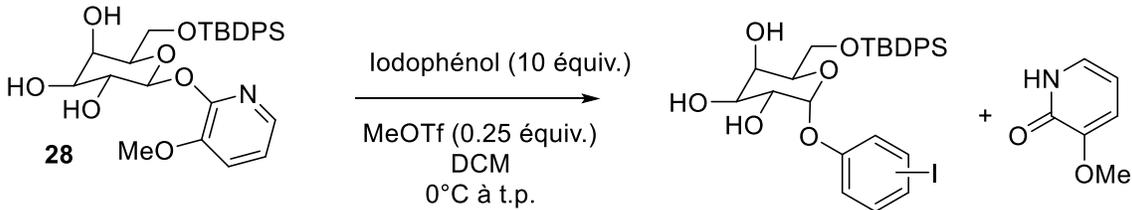
La réaction avec les (2-pyridyl)-glycosides est possible avec seulement 1.5 équivalents d'alcool tout en conservant la sélectivité pour l'anomère- $\alpha$ -D. Cependant, les conditions optimales demeurent avec l'utilisation de 10 équivalents de phénol. Ceci rappelle que la concentration effective de l'alcool est un facteur important dans l'accentuation de la sélectivité de la réaction.

### 1.5.2. Comparaison entre position *ortho*, *méta*, *para* d'un phénol

La glycosidation avec des (2-pyridyl)-glycosides avec des phénols *para*-substitués a démontré de haute sélectivité pour l'anomère- $\alpha$ -D. La prochaine étude consiste à voir comment l'influence de substituant *méta* ou *ortho* sur l'aryle peut affecter la sélectivité et le rendement. Considérant la position *ortho*, la proximité de la fonctionnalité peut interagir avec l'intermédiaire réactionnel de manière électronique ou stérique. Dans un cas comme dans l'autre, un substituant en *ortho* nuirait à la sélectivité pour l'anomère- $\alpha$ -D.

L'iodophénol a été choisi dans l'évaluation de l'impact des substituants *ortho*, *méta*, *para*.

**Tableau 9. Comparaison de glycosidation de l'*ortho*, *méta*, *para* iodophénol sur des (2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS-glycosyl donneurs**



Entrée	Alcool	Temps	y <sup>a</sup> (%)	$\alpha$ : $\beta$ ratio <sup>b</sup>
1	2-Iodophénol	8h	63	5.8 : 1 (153)
2	3-Iodophénol	8h	65	6.5 : 1 (154)
3	4-Iodophénol	3h	80	8.8 : 1 (145)

a) Rendements obtenus en  $\alpha/\beta$  suite à une rapide chromatographie par gel de silice

b) Déterminé par RMN<sup>1</sup>H 400 MHz sur le produit brut

Comme émis dans l'hypothèse, le *para*-iodophénol confère une meilleure sélectivité pour l'anomère- $\alpha$ -D. La sélectivité avec le *méta*-iodophénol se trouve en deuxième place suivi de celle avec l'*ortho*-iodophénol. Il est intéressant de comparer le résultat 7 : 1 pour le sésamol dans

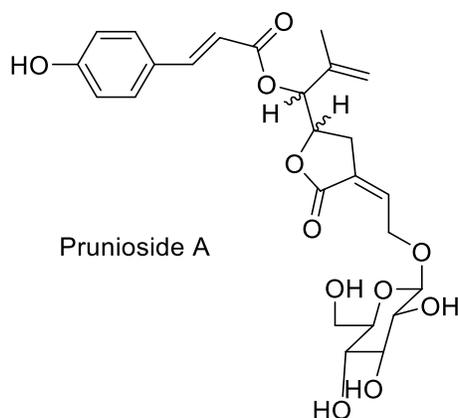
ce système réaction qui est proche du 6.5 :1 obtenu avec le *mé*ta-iodophénol. De plus, il a été observé que le temps réactionnel des glycosidations avec les phénols substitués en *mé*ta ou en *ortho* est nettement plus long. Malgré l'encombrement, il demeure qu'une bonne sélectivité pour l'anomère  $\alpha$  est conservée.

En général il semble que l'effet stérique de la présence du TBDPS accentue la sélectivité pour l'obtention du produit *cis*-1,2 en favorisant l'attaque axiale de l'accepteur sur le carbone anomérique.

### 1.5.3. Glycosidation avec des terpènes et stéroïdes comme accepteur

Lorsqu'on pense à des classes d'alcools naturels présentant des défis de glycosidation dû leur encombrement, les terpènes et les stéroïdes sont souvent employés dans le développement de méthodologie de glycosidation.

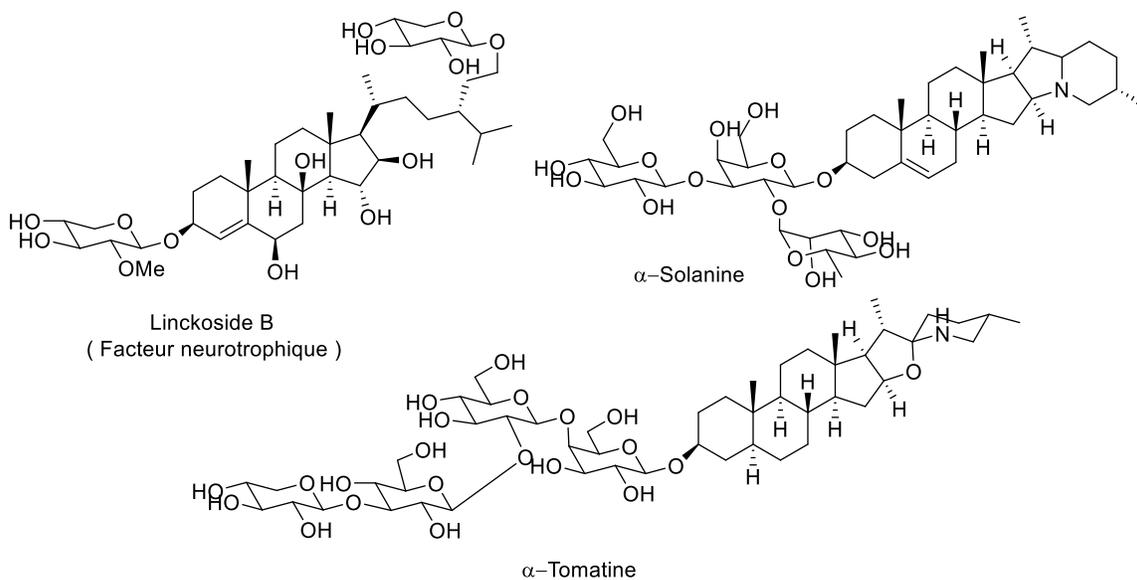
Les glycosides terpénoïdes occupent une grande classe de molécule dans la Nature<sup>80</sup>. Ils sont souvent extraits de plante. La prunioside A est un exemple de glycoside terpénoïde naturel<sup>81</sup>.



**Figure 10.** Exemple de glycoside contenant un terpène

L'avantage des terpénoïdes est qu'ils offrent une diversité d'alcools chiraux encombrés et sont accessibles pour le développement de méthodologie de synthèse<sup>82,83</sup>.

Quelques exemples de glycosides stéroïdiques tels que la linckoside B, l' $\alpha$ -solanine et l' $\alpha$ -tomatine sont présentés à la Figure 11<sup>84</sup>.

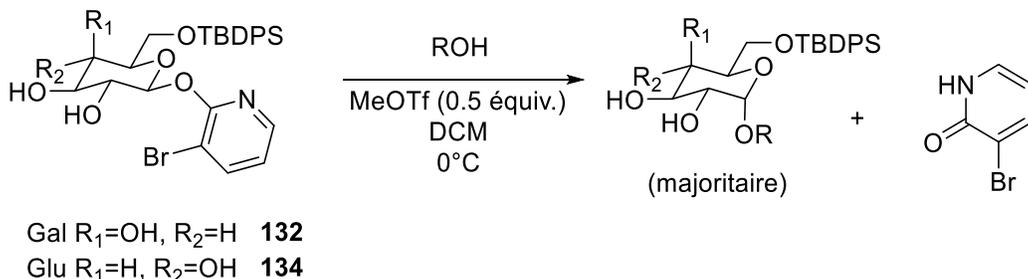


**Figure 11.** Exemples de glycosides stéroïdiques

La linckoside B est neurotrophique<sup>85</sup>. Ces analogues peuvent être utilisés dans le traitement ou la prévention de maladies neurodégénératives tels que l'Alzheimer et le Parkinson<sup>86</sup>. Les glycosides d'alcaloïde sont souvent des métabolites du cholestérol comme l' $\alpha$ -solanine et l' $\alpha$ -tomatine<sup>1</sup>.

Dans le cadre de cette étude de glycosidation avec les (2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS-glycosyl donneurs, le (-)-menthol et le dihydrocholestanol ont été utilisés.

**Tableau 10. Glycosidation avec des alcools secondaires à l'aide des (2-pyridyl)-6-O-TBDPS-glycosyl donneurs**



Entrée	Phénol	D-Galactose			D-Glucose		
		Temps	y <sup>a</sup> (%)	α : β ratio <sup>b</sup>	Temps	y <sup>a</sup> (%)	α : β ratio <sup>b</sup>
1	<p><b>(-)-Menthol</b></p>	2h30	82	2.5 : 1 <sup>c</sup> <b>(155 a,b)</b>	3h30	75	2.4 : 1 <b>(156 a,b)</b>
2	<p><b>Dihydrocholestanol</b></p>	3h	83	2.3 : 1 <b>(157 a,b)</b>	4h	78	2.2 : 1 <b>(158 a,b)</b>

a) Rendements obtenus en α/β suite à une rapide chromatographie par gel de silice

b) Déterminé par RMN<sup>1</sup>H 400 MHz sur le produit brut

c) Inséparable sous sa forme 6-O-TBDPS : 1) TBAF, THF ; 2) Ac<sub>2</sub>O, pyridine

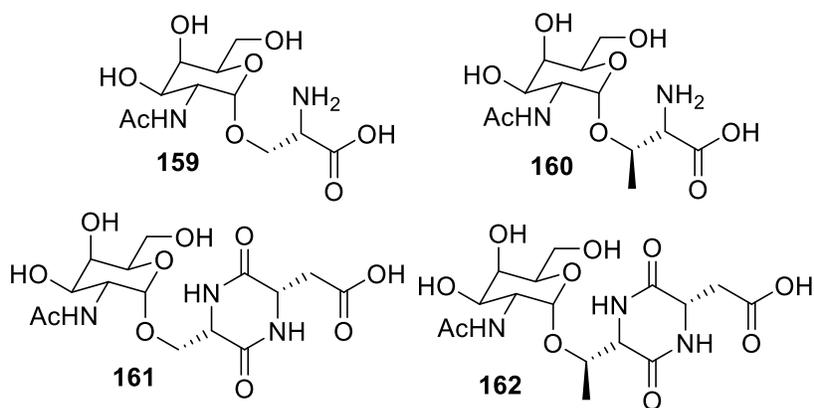
Tous les produits obtenus sont des mousses blanches. Le seul couple d'anomère α/β (-)-menthyl D-galactopyranoside ne pouvant être séparé directement par chromatographie sur gel de silice, a été traité avec TBAF et THF, puis acétylé afin de les séparer. Bien que le Tableau 10 ne présente que des ratios résultant de la présence de 10 équivalents d'alcool, l'utilisation de 1.5 ou 40 équivalents de ces accepteurs mène à des ratios similaires.

En conclusion, l'intermédiaire réactionnel « S<sub>N</sub>2-like » est sensible à la nature de l'alcool. Un hydroxyle secondaire encombré par des fonctionnalités en périphérie adoptera moins bien une trajectoire d'attaque sélective. Rappelons quand même la réaction favorisant la formation du *tert*-butyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside **113** qui a illustré que la méthodologie avec le MOP-glycosyl donneur est efficace avec des alcools encombrés.

#### 1.5.4. Acides hydroxyaminés

Les protéines excrétées des ribosomes sont susceptibles de subir des transformations co- et post-translationnelles telles que la *N*-glycosidation et l'*O*-glycosidation<sup>87</sup>. La fonctionnalité glucidique d'une glycoprotéine ou d'une hormone glycopeptide joue un rôle essentiel dans le transport intracellulaire et intercellulaire de ces derniers<sup>88</sup>.

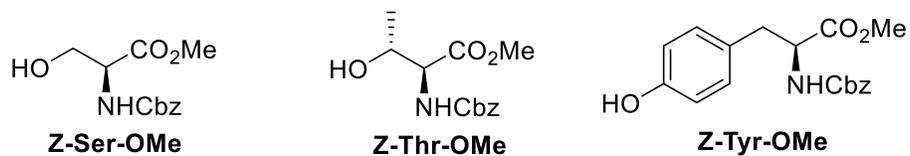
La maladie de Chaga est causée par le protozoaire *Tryposoma cruzi*<sup>89</sup>. En 2013, le groupe de Carvalho a élaboré des prototypes anti-trypanosomale dérivés de  $\alpha$ GalNAc ayant pour fonction d'interagir avec la *T. cruzi trans*-sialidase sur la muqueuse du parasite<sup>90</sup>. Deux de ces  $\alpha$ -dérivés de  $\alpha$ GalNAc comportent une sérine et une thréonine, tandis que les deux autres comportent le motif dicétopipérazine.



**Figure 12.** Cible anti-trypanosomale : glycosyl d'acide aminé et glycosyl de dicétopipérazine

Ces cibles ont été synthétisées<sup>90</sup> à partir de donneur protégé. Il s'est avéré que ce sont les glycosyl de dicétopipérazine **161** et **162** sont plus actif que les dérivés **159** et **160** d'acide aminé.

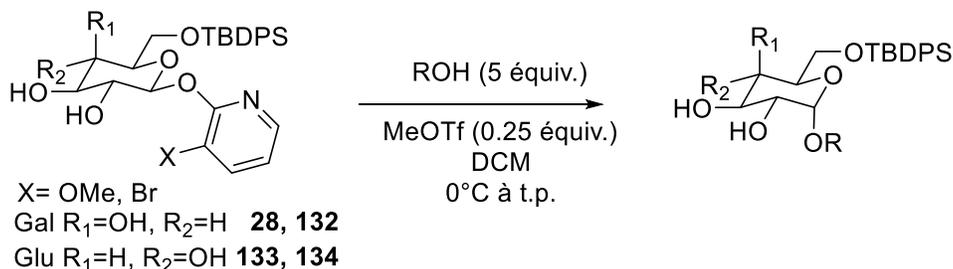
Dans cette présente étude, des acides aminés comportant un hydroxyle sur leur chaîne terminale ont été explorés : L-sérine, L-thréonine et L-tyrosine.



**Figure 13.** Acides aminés avec une chaîne terminale comportant un hydroxyle

Étant donné le risque d'estérification<sup>37</sup> de l'acide carboxylique avec le MOP-glycosyl donneur, sa protection sous forme d'ester de méthyle a été optée.

**Tableau 11. Glycosidation d'acides aminés à l'aide des (2-pyridyl)-6-O-TBDPS-glycosyl donneurs**



Entrée	Alcool ROH	D-Galactose			D-Glucose		
		Temps	y <sup>a</sup> (%)	α :β ratio <sup>b</sup>	Temps	y <sup>a</sup> (%)	α :β ratio <sup>b</sup>
1	<b>Z-Ser-OMe</b>	1h	87	20 :1	1h	85	10 :1
		(3h)	85	7 :1) <sup>c</sup> <b>(163)</b>	(5h)	83	6.4 :1) <sup>c</sup> <b>(164)</b>
2	<b>Z-Thr-OMe</b>	1h	80	4.6 :1 <b>(165)</b>	3h	80	4.8:1 <b>(166)</b>
3	<b>Z-Tyr-OMe</b>	1h	70	7.3 :1 <b>(167)</b>	2h	68	6.6 :1 <b>(168)</b>

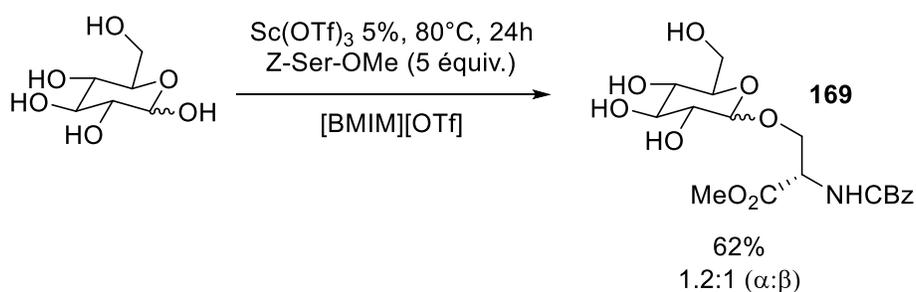
- a) Rendements obtenus en α/β suite à une rapide chromatographie par gel de silice  
b) Déterminé par HPLC-MS/UV-Visible sur le produit brut  
c) Si 1.5 équivalents d'alcool sont employés

Avec la chromatographie par gel de silice, les composés coéluent ensemble malgré leur différence de polarité. Ceci est possiblement dû à des ponts hydrogène intermoléculaire. Heureusement, les anomères α-D et β-D peuvent aisément être séparés par HPLC-MS Prep avec une colonne Polar-RP.

Les tendances observées dans les précédentes sections du Chapitre 1 concordent avec les résultats obtenus pour les glycosidations avec ces types d'alcools : primaire, secondaire, aromatique. Avec la sérine possédant un alcool primaire présente une très bonne sélectivité pour l'anomère-α-D. L'hydroxyle secondaire de la thréonine donne les ratios α/β autour de 4.5. Avec

la tyrosine, l'ordre du ratio  $\alpha/\beta$  7.3-6.6 ressemble à celui observé avec les phénols tel que le 4-chlorophénol.

En 2012, un exemple de glycosidation avec protection minimal a été rapporté par le groupe d'Augé<sup>91</sup>. En utilisant un liquide ionique, le triflate de butylméthylimidazolium ([BMIM][OTf]), en présence d'un acide Lewis tels que FeCl<sub>3</sub> et Sc(OTf)<sub>3</sub>, la glycosidation du D-glucose avec n-octanol mène à l'anomère  $\alpha$  **169** majoritaire. Ceci fonctionne bien avec plusieurs alcools primaires. Ils ont aussi testé des dérivés de la L-sérine dont la Z-Ser-OMe, mais avec des ratios  $\alpha/\beta$  bas.



**Schéma 72.** Glucosylation de la Z-Ser-OMe dans un solvant ionique et Sc(OTf)<sub>3</sub> par Augé

L'atout de cette méthodologie réside dans le fait que le sucre de départ est naturelle n'ayant besoin d'aucune transformation chimique. Pour le même nombre d'équivalent de Z-Ser-OMe, notre méthodologie permet l'obtention du ratio 10 :1 en l'anomère- $\alpha$ -D.

## 1.6. Conclusion

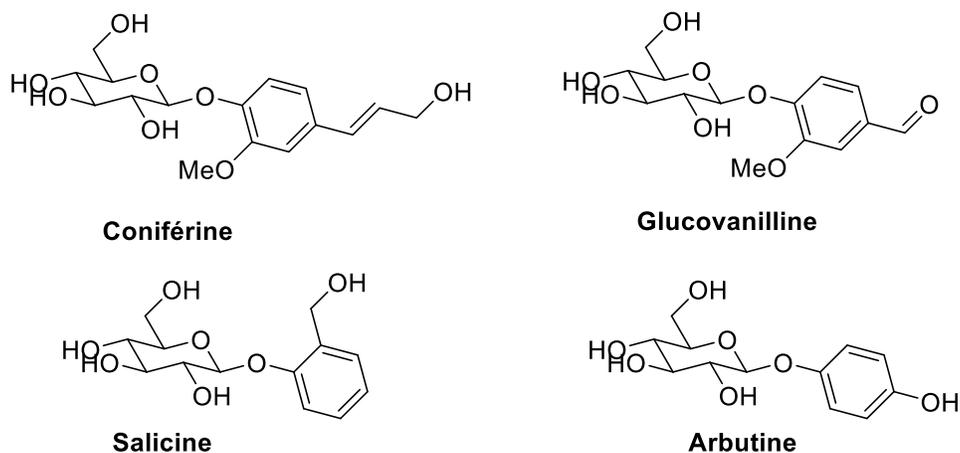
Cette étude a permis de démontrer que les (2-pyridyl)-glycosyl donneurs s'appliquent à la synthèse d'une vaste gamme de glycosides portant des alcools simples et complexes. Un excès d'alcool favorise la formation de l'anomère- $\alpha$ -D suivant la proposition de la présence d'un intermédiaire « S<sub>N</sub>2-like ion-pair ». Complètement déprotégé, le (2-pyridyl)-glycoside est difficile à être solubilisé dans les solvants non polaires. Lors la glycosidation des phénols, le produit majoritaire est celui d'une attaque intramoléculaire dans le cas du D-glucose.

L'usage d'une protection TBDPS sur l'hydroxyle en C-6 confère au (2-pyridyl)-glycoside la capacité soluble dans le DCM. L'effet stérique de la présence du TBDPS accentue la sélectivité pour l'obtention du produit *cis-1,2*. Avec un excès de 10 équivalents d'alcool, de bonne sélectivité pour l'anomère- $\alpha$ -D est obtenue quoiqu'il soit possible d'effectuer la réaction avec 1.5 équivalents d'alcool. En abaissant la température à 0°C, la glycosidation est plus longue, mais la sélectivité pour l'anomère- $\alpha$ -D est meilleure. Il demeure que les facteurs importants à considérer pour la réaction est la nature de l'alcool et sa concentration effective.

## CHAPITRE 2 : EXPLORATION ET APPLICATION DES (2-PYRIDYL)-GLYCOSYL DONNEURS

### 2.1. Exploration du (2-pyridyl)- $\alpha$ -D-glycoside comme donneur

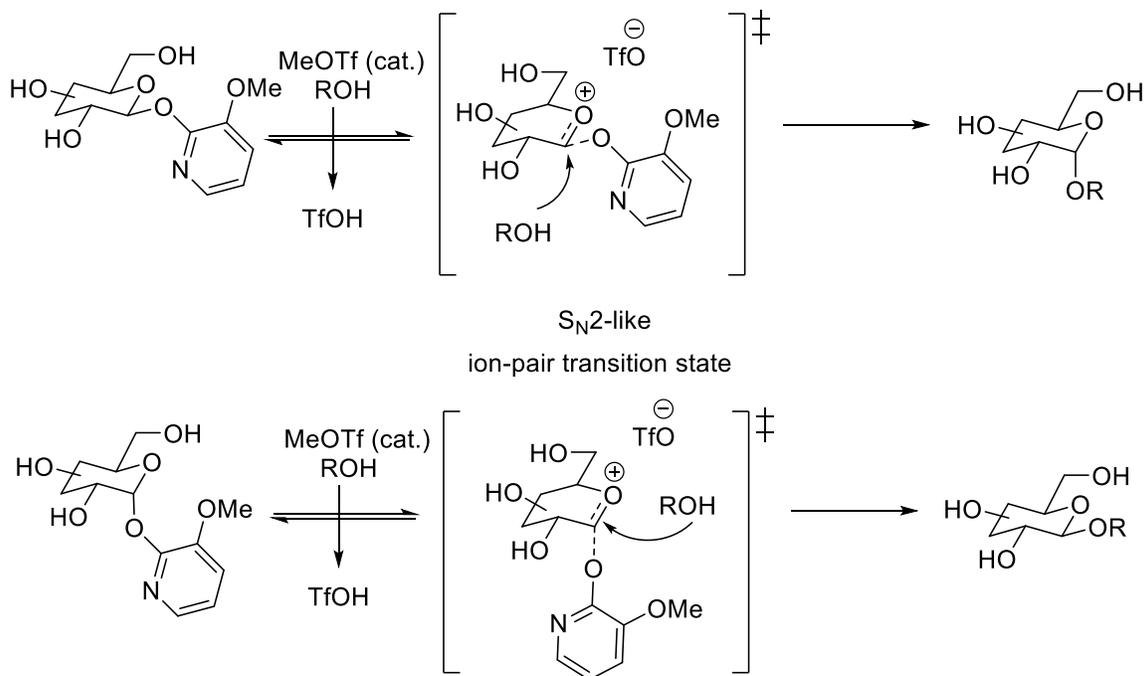
Il est évident qu'il nous reste encore beaucoup à comprendre sur la réactivité des MOP-glycosyls donneurs. Il serait intéressant d'appliquer le concept d'activation à distance avec nos (2-pyridyl)-glycosyl donneurs à la synthèse de glycosides phénoliques naturels. La Nature offre majoritairement des glycosides  $\beta$ -D<sup>1</sup>.



**Figure 14.**  $\beta$ -D-Glucosides phénoliques naturelles simples

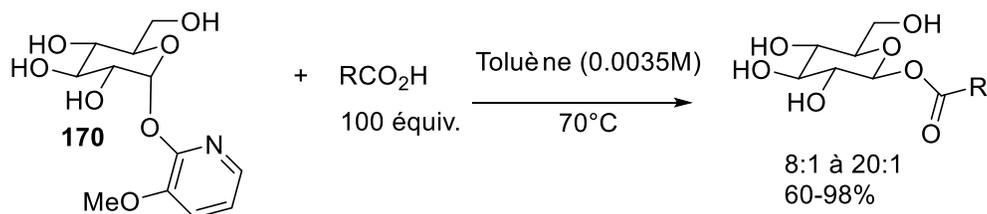
La coniférine, la glucovanilline, la salicine et l'arbutine sont tous des glycosides du D-glucose. Étant des glycosides simples d'aryles, ces molécules sont toutes de configuration  $\beta$ -D.

Notre méthodologie avec le (2-pyridyl)- $\beta$ -D-glycoside permet de générer les isomères  $\alpha$ -D de ces molécules. Cependant le (2-pyridyl)- $\alpha$ -D-glycoside pourrait permettre la formation des  $\beta$ -D glycoside si sa réaction passe par un intermédiaire de type « S<sub>N</sub>2-like ion pair ».



**Schéma 73.** Hypothèse mécanistique de (3-méthoxy-2-pyridyl)-β-D-glycoside et de (3-méthoxy-2-pyridyl)-α-D-glycoside

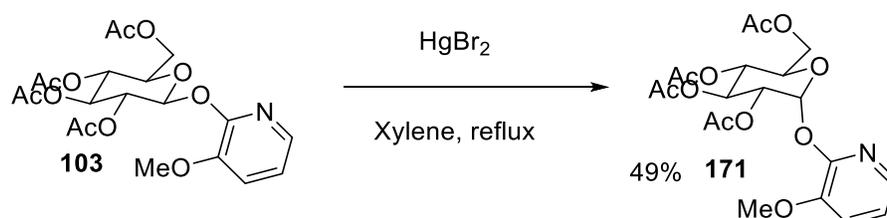
En 2011, inspiré des travaux de groupe Hanessian, le groupe de Shindo a effectué l'estérification d'acide carboxylique avec le (3-méthoxy-2-pyridyl)-α-D-glucopyranoside<sup>92</sup>. En présence un large excès d'acide carboxylique dans une forte dilution dans le toluène à 70°C, la glycosidation mène à une sélectivité β.



**Schéma 74.** Estérification avec (3-méthoxy-2-pyridyl)-α-D-glucopyranoside par Shindo

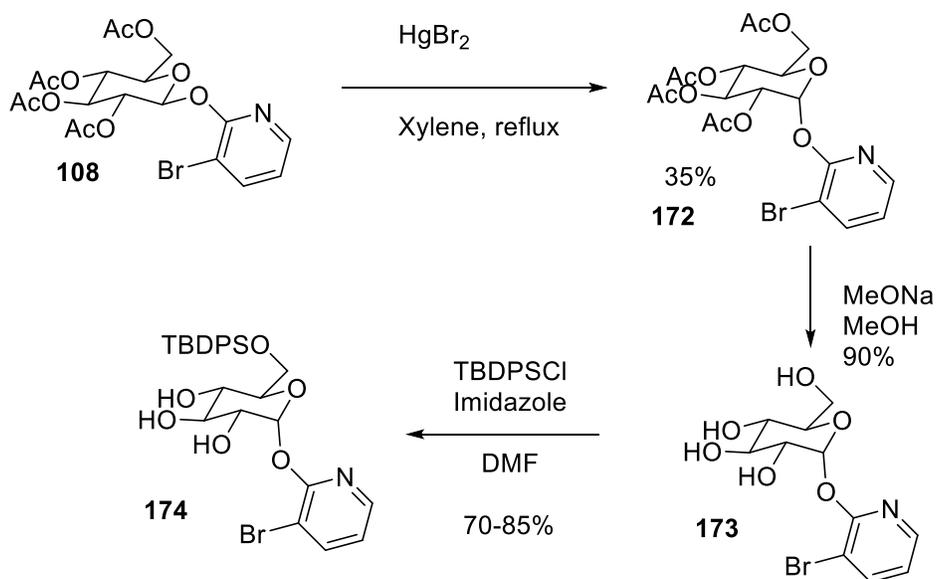
### 2.1.1. Synthèse des glycosides des (2-pyridyl)- $\alpha$ -D-glycosyl donneurs

La seule méthode à ce jour afin de synthétiser le (3-méthoxy-2-pyridyl)- $\alpha$ -D-glucopyranoside est en présence d'une quantité stœchiométrique de dibromure de mercure à reflux dans le xylène<sup>3</sup>. Dans ce processus, l'hypothèse est qu'il y a formation d'un sel de mercure avec le pyridone ce qui permet l'anomérisation du carbone anomérique. En plus de la non-complétion de cette réaction, plusieurs sous-produits sont observés d'où le rendement de 49%.



**Schéma 75.** Formation du (3-méthoxy-2-pyridyl)- $\alpha$ -D-glucopyranoside par Hanessian

Cette séquence fonctionne aussi avec le (3-bromo-2-pyridyl)- $\alpha$ -D-glucopyranoside. L'anomère  $\alpha$  peut être déprotégé de ses fonctionnalités acétates et protégé en C-6 avec une fonctionnalité TBDPS dans les mêmes conditions réactionnelles exposées dans le Chapitre 1.

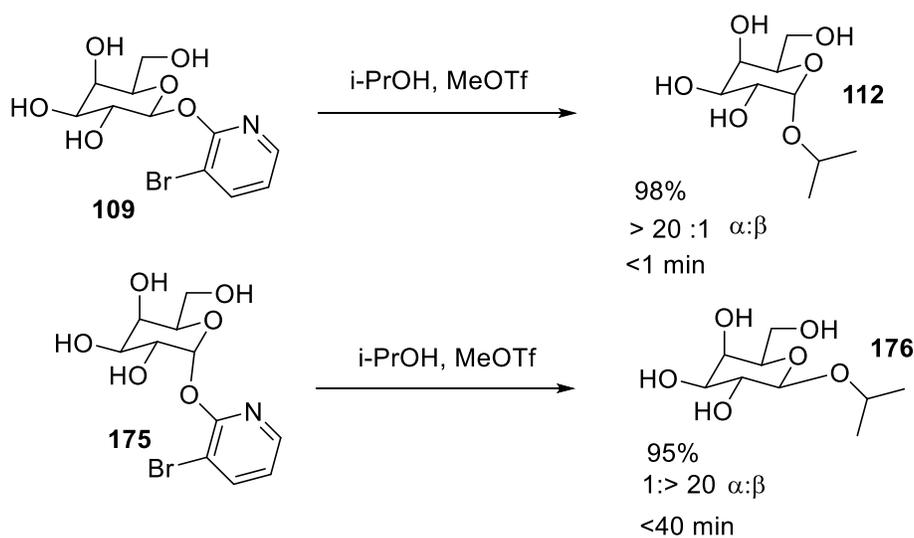


**Schéma 76.** Synthèse du (3-bromo-2-pyridyl)- $\alpha$ -D-glucopyranoside

Concernant le (3-bromo-2-pyridyl)- $\alpha$ -D-galactopyranoside **175**, il peut être obtenu dans les mêmes conditions réactionnelles. Comme mentionné dans le Chapitre 1, la quantité minoritaire d'anomère  $\alpha$  formée lors de la synthèse du (3-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-galactopyranoside **107** a été suffisante pour cette étude.

### 2.1.2 Démonstration de l'inversement de sélectivité des donneurs avec des alcools simples

Premièrement la glycosidation stéréocontrôlée avec un excès d'*iso*-propanol a été testée sur le (3-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-galactopyranoside et le (3-bromo-2-pyridyl)- $\alpha$ -D-galactopyranoside.

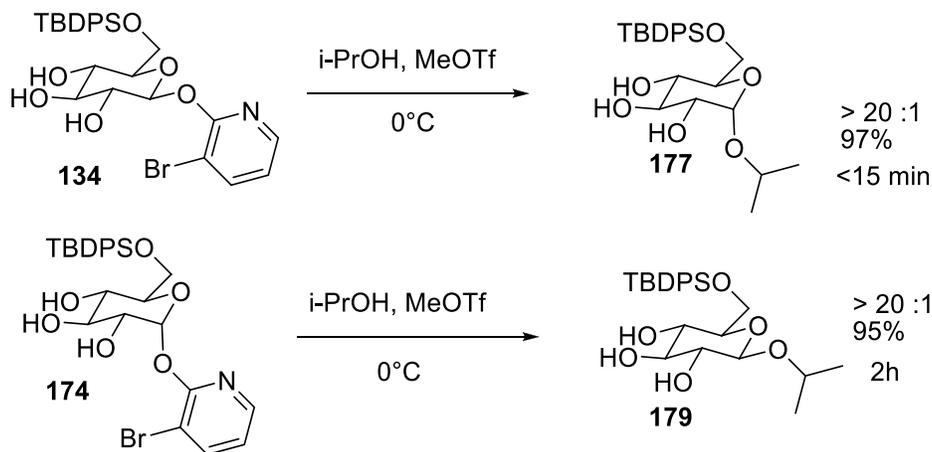


**Schéma 77.** Inversement de sélectivité des (3-bromo-2-pyridyl)- $\alpha$ -D et  $\beta$ -D-galactopyranosides avec l'*iso*-propanol

Comme attendu selon le mécanisme « S<sub>N</sub>2-like ion pair », l'inversement de sélectivité est observé pour les anomères  $\alpha$  et  $\beta$ . De plus le temps de la réaction avec le (2-pyridyl)- $\alpha$ -D-glycosyl donneur est plus long par rapport au (2-pyridyl)- $\beta$ -D-glycosyl donneur.

Dans le cas des aryles alcools, le glycosyl donneur présente la contrainte de travailler à forte dilution étant donné l'insolubilité dans les solvants organiques non polaires. Deuxièmement, la formation du 1,6-anhydro- $\beta$ -D-glucopyranoside suite à une attaque intramoléculaire du (3-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glucopyranoside posait problème. Ainsi, la suite de l'étude a été réalisée

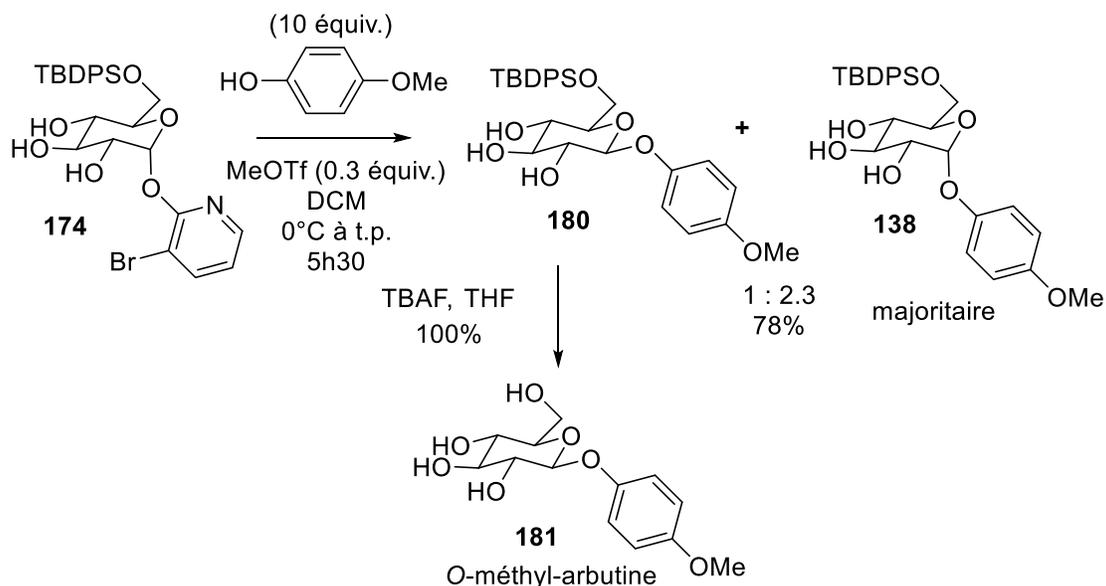
avec des donneurs pyridyls ayant une protection 6-*O*-TBDPS. Or, la réaction avec l'*iso*-propanol a été reprise avec les (3-bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS- $\alpha$ -D et  $\beta$ -D-glucopyranoside.



**Schéma 78.** Comparaison des sélectivités des (3-bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS- $\alpha$ -D et  $\beta$ -D-glucopyranosides avec l'*iso*-propanol

Une fois de plus, l'inversement des sélectivités des donneurs est observé. Dans le cas du D-glucose, la différence du temps réactionnel entre le 6-*O*-TBDPS- $\alpha$ -D et  $\beta$ -D-glucopyranosides est plus prononcée. Ayant confirmé la versatilité des donneurs, il est temps de démontrer l'application du (3-bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS- $\alpha$ -D-glucopyranoside dans la synthèse d'un phényl glucoside naturel tel que l'*O*-méthyl-arbutine.

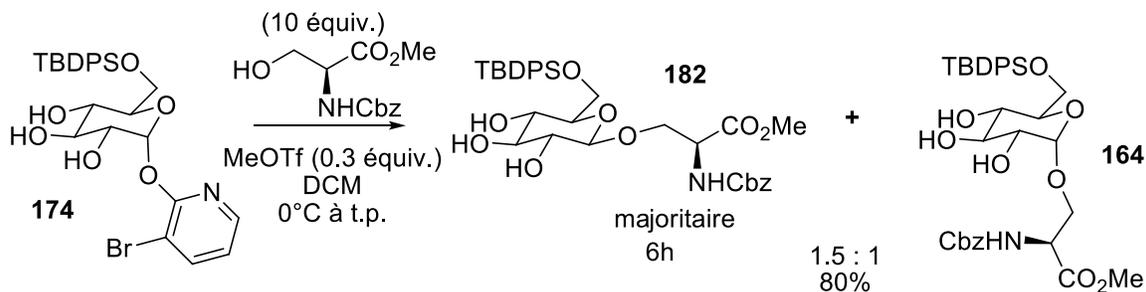
Dans le Chapitre 1, l'isomère **138** de l'*O*-méthyl-arbutine été synthétisé à partir du (3-bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS- $\beta$ -D-glucopyranoside avec un ratio majoritaire de 6.6 :1 avec un rendement de 80%.



**Schéma 79.** Synthèse de la 6-*O*-TBDPS-*O*-méthyl-arbutine

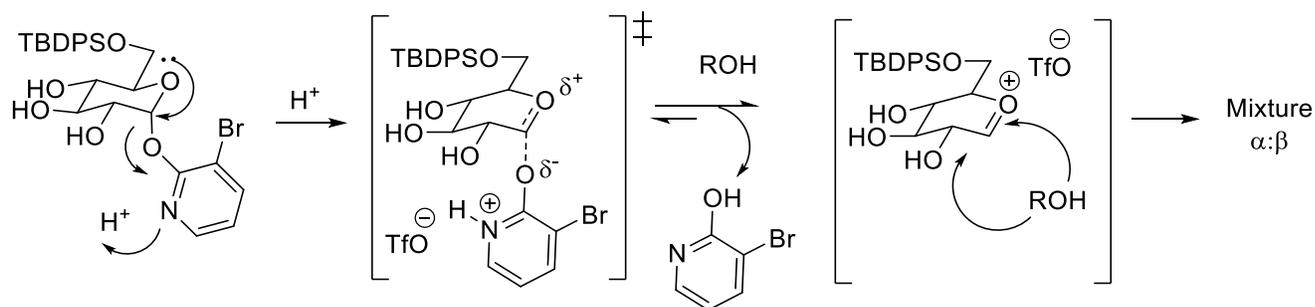
Dans des conditions similaires avec le 3-bromo-2-pyridyl 6-*O*-TBDPS- $\alpha$ -D-glucopyranoside, l'anomère- $\alpha$ -D de l'*O*-méthyl-arbutine est obtenue. Cependant le ratio  $\alpha$  :  $\beta$  a diminué par rapport à celui obtenu avec le donneur  $\beta$ -D et le temps réactionnel est passé de 3 h à 5,5 h. Dans ces conditions réactionnelles, la glycosidation de la 4-méthoxyphénol ne donne pas le ratio miroir entre les donneurs  $\alpha$ -D et  $\beta$ -D.

La réaction a été reprise avec la *Z*-Ser-OMe, car présentant la sérine est alcool primaire à proximité d'un site stéréogénique.



**Schéma 80.** Glycosidation de la *Z*-Ser-OMe avec (3-bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS- $\alpha$ -D-glucopyranoside

L'utilisation du (3-bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS- $\alpha$ -D-glucoyranoside donne une faible sélectivité pour l'anomère- $\beta$ -D dans l'espace de 6h. Pourtant, avec seulement 5 équivalents Z-Ser-OMe, le (3-bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS- $\beta$ -D-glucoyranoside conduit à l'anomère- $\alpha$ -D avec un ratio de 10 :1. Donc cet alcool primaire ne permet pas l'inversement des sélectivités des pyridyls donneurs. Dans ce cas, l'hypothèse est qu'il est compétition avec l'intermédiaire de type « S<sub>N</sub>2-like ion pair » et l'intermédiaire ion oxocarbenium pour lequel il y a une prépondérance pour l'anomère- $\alpha$ -D.

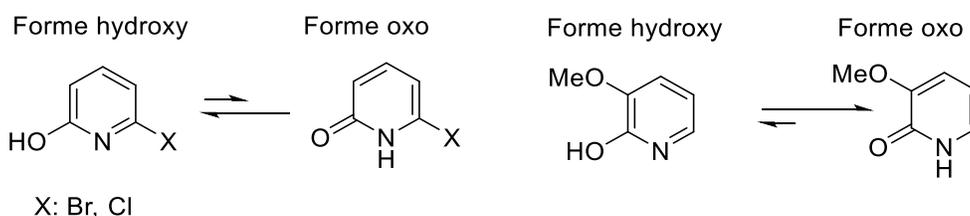


**Schéma 81. Explication de l'état de transition pour la glycosidation avec ROH n'étant pas un solvant**

Si ROH est un alcool pouvant servir de solvant tel que l'*iso*-propanol, la réaction illustre le principe de la « S<sub>N</sub>2-like ion pair », avec inversement des sélectivités entre le (2-pyridyl)- $\beta$ -D-glycoside et le (2-pyridyl)- $\alpha$ -D-glycoside. Si ROH n'est pas un solvant, les résultats obtenus suivent l'approximation de la présence d'un intermédiaire ion oxocarbenium. À cet intermédiaire, il reste que l'approche axiale est favorisée thermodynamique, ce qui corrèle avec le ratio obtenu avec le 4-méthoxyphénol et la Z-Ser-OMe.

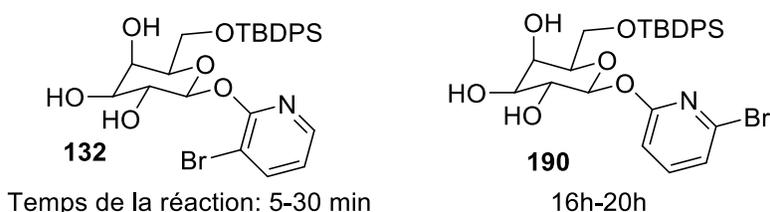
## 2.2. Glycosidation séquentielle

Dans une étude non-publiée par deux étudiantes du groupe Hanessian, l'effet du substituant sur la pyridone sur sa basicité a été évalué<sup>93</sup>. Elles avaient déterminé que la présence d'un groupement électroattracteur en position 6 avait tendance à augmenter l'acidité de la forme NH oxo de la pyridone<sup>94</sup>. La basicité de l'atome d'azote diminuée, il est plus long d'activer la pyridone avec une trace d'acide pour qu'elle serve de groupe partant lors de la réaction de glycosidation.



**Figure 15.** Tautomérie de la pyridone selon ces substituant

Dans la conception d'analogues de (2-pyridyl)- $\beta$ -D-pyranosides, le positionnement des substituants sur le noyau pyridyl a un impact majeur sur la réaction.



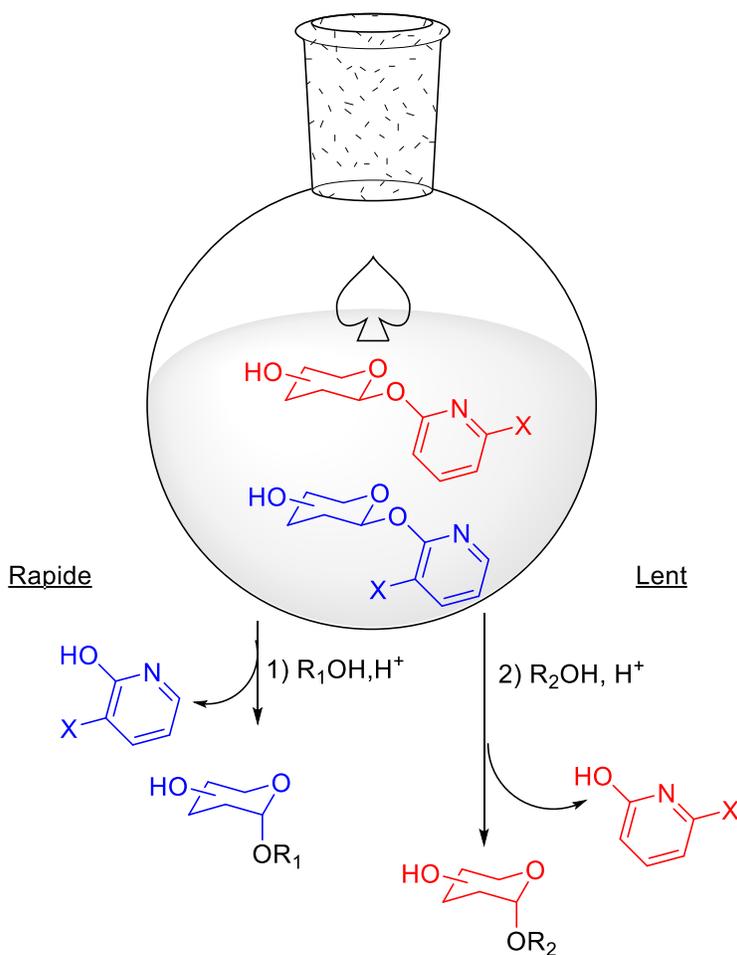
**Figure 16.** Différence de réactivité : 3-bromo vs 6-bromo-2-hydroxypyridine

Le temps réactionnel augmente drastiquement lorsque le substituant passe de 3-bromo à 6-bromo sur la pyridone.

Afin d'exploiter ce concept de basicité de la pyridone, la glycosidation séquentielle mettant en contact les deux espèces différentes de donneur permettrait d'exploiter le potentiel de chacun et au final l'obtention de deux anomères  $\alpha$ -D-glycoside en une seule réaction.

### 2.2.1. Principe de la glycosidation séquentielle

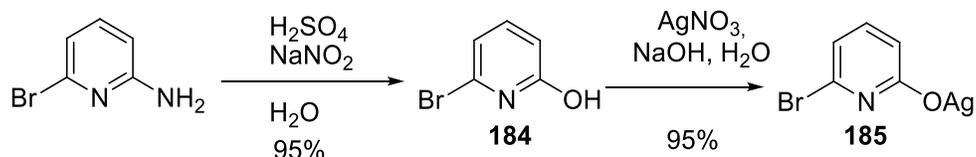
Le principe de la glycosidation séquentielle repose la différence réactivité entre deux donneurs dans la même solution. Le plus réactif réagira avec l'ajout d'un premier alcool. La réaction pourra être suivie avec l'apparition de la pyridone de ce donneur par CCM. Une fois la première réaction terminée, l'ajout d'un deuxième alcool initialisera la glycosidation avec le donneur le moins réactif et l'apparition de la deuxième pyridone pourra être observée par CCM.



**Schéma 82.** Principe glycosidation séquentielle

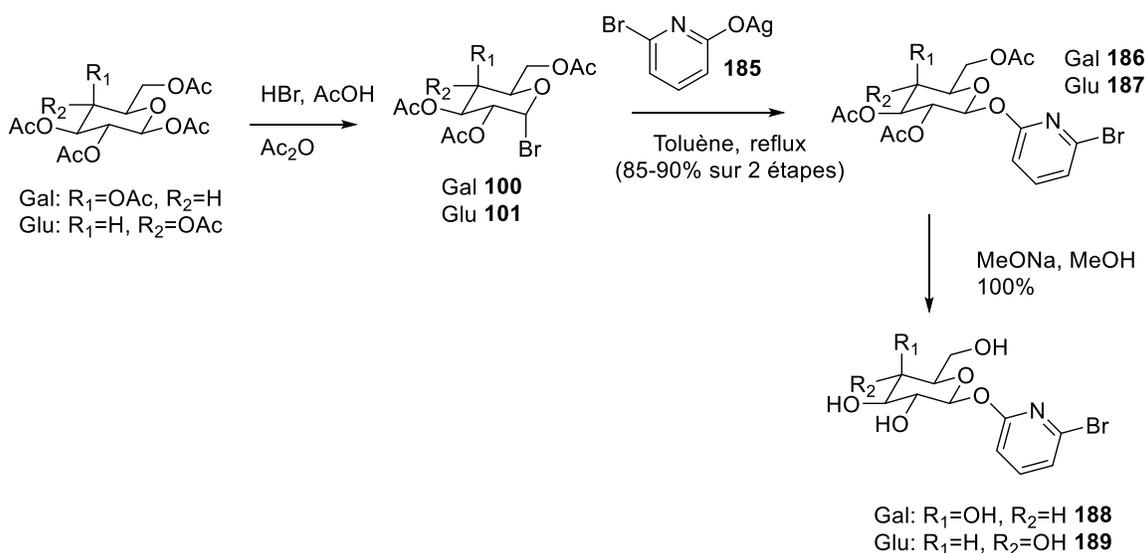
### 2.2.2 Synthèse des (6-bromo-2-pyridyl) donneurs

La première étape consiste à former le sel d'argent du 6-bromo-2-hydroxypyridine. Comme présenté dans le Chapitre 1 pour la synthèse de la 3-bromo-2-hydroxypyridine, il est nécessaire de faire une diazotization de la 6-bromo-2-aminopyridine.



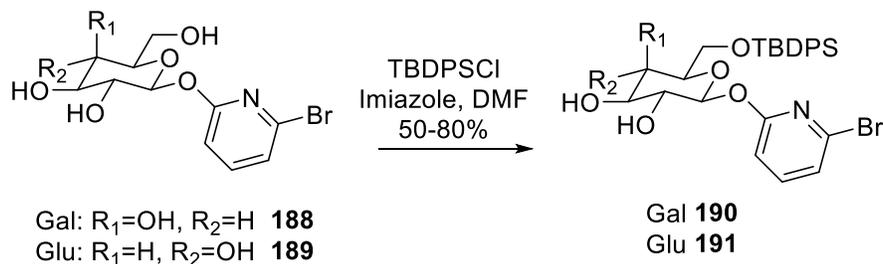
**Schéma 83.** Préparation du sel d'argent de la du 6-bromo-2-hydroxypyridine

Par la suite, le sel d'argent **185** de la du 6-bromo-2-hydroxypyridine réagit avec le bromure de l' $\alpha$ -D-galactopyranosyl peracétylé **100** ou le bromure de l' $\alpha$ -D-glucopyranosyl peracétylé **101**.



**Schéma 84.** Préparation générale des (6-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glycosides

Une déprotection des acétates avec le méthanoate de sodium conduit au (6-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glycoside. Afin d'augmenter la solubilité du donneur dans les solvants organiques, une protection 6-O-TBDPS est ajoutée.



**Schéma 85.** Protection du (6-bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS-β-D-glycoside

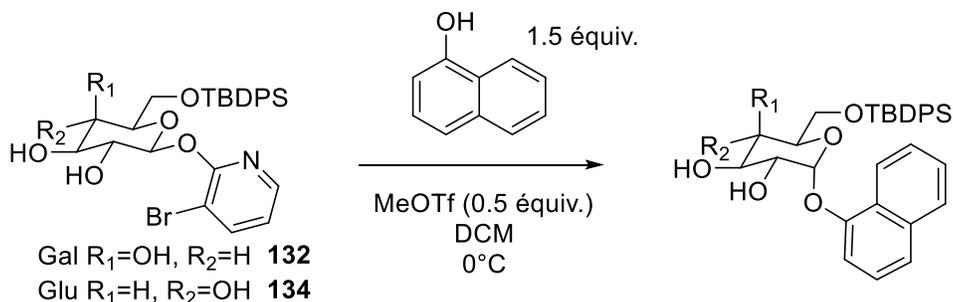
Avec ces donneurs 6-*O*-TBDPS en main, il s'agit de vérifier le fondement de l'idée d'une glycosidation séquentielle.

### 2.2.3. Étude de la réactivité (3-bromo-2-pyridyl) vs (6-bromo-2-pyridyl) glycosides

Premièrement, il faut évaluer la réactivité de chaque donneur dans des réactions séparées. En présence d'un minimum d'équivalent d'alcool, le but est de vérifier qu'il n'est pas de compétition entre les donneurs une fois la réaction dans le même ballon.

Le 1-naphthol a été sélectionné comme premier alcool à glycosider. La différence de réactivité a été évaluée à 0°C avec 1.5 équivalents de 1-naphthol.

**Tableau 12. Réactivité du (3-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glycoside**



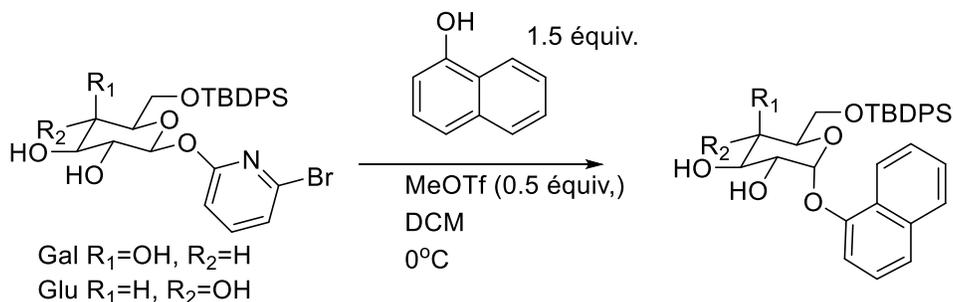
Entrée	D-Galactose			D-Glucose		
	Temps Début :Fin	y <sup>a</sup> (%)	$\alpha$ : $\beta$ ratio <sup>b</sup>	Temps Début :Fin	y <sup>a</sup> (%)	$\alpha$ : $\beta$ ratio <sup>b</sup>
<b>1</b>	45min :2h	76	4.8 :1 <b>(151)</b>	2h:4h	70	4.0 :1 <b>(152)</b>

a) Rendements obtenus en  $\alpha/\beta$  suite à une rapide chromatographie par gel de silice

b) Déterminé par RMN<sup>1</sup>H 400 MHz sur le produit brut

Le début de la réaction est indiqué par l'apparition de la pyridone dans le milieu réactionnel étant visible par un rayonnement UV. La fin de la réaction est indiquée lorsque le glycosyl donneur a disparu totalement du milieu réactionnel. L'écart entre ces deux valeurs s'explique par l'utilisation d'une concentration faible de 1-naphthol. De plus à 0°C, l'activation du noyau pyridyl est plus lente, or il est plausible de penser qu'au moment de l'activation la réaction de glycosidation s'enchaîne. Il est à noter la différence des temps entre le D-galactoside et le D-glucoside qui revient à l'hypothèse exposée dans le Schéma 70. Les mêmes observations ont été réalisées dans le Tableau 13.

**Tableau 13. Réactivité du (6-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glycoside**



Entrée	D-Galactose			D-Glucose		
	Temps Début :Fin	y <sup>a</sup> (%)	$\alpha$ : $\beta$ ratio <sup>b</sup>	Temps Début :Fin	y <sup>a</sup> (%)	$\alpha$ : $\beta$ ratio <sup>b</sup>
<b>1</b>	3h :24h	69	3.5 :1 <b>(151)</b>	5h:36h	60	3.0:1 <b>(152)</b>

a) Rendements obtenus en  $\alpha/\beta$  suite à une rapide chromatographie par gel de silice

b) Déterminé par RMN<sup>1</sup>H 400 MHz sur le produit brut

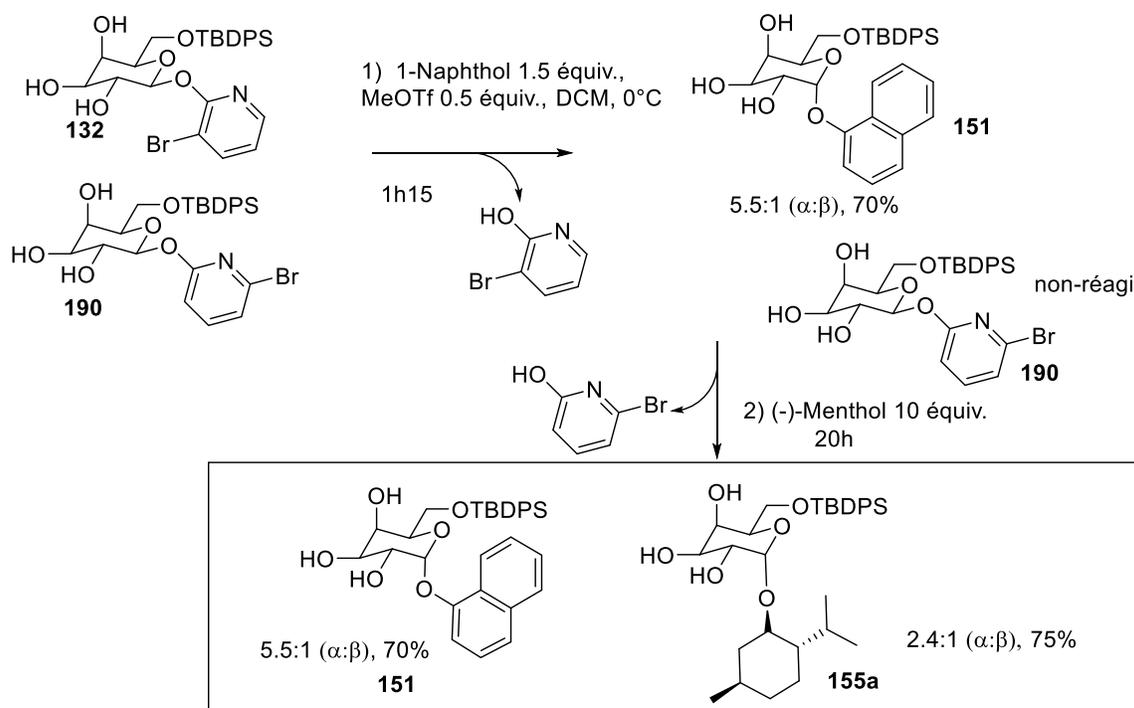
Suite à cette étude des temps de réaction, on constate que la combinaison (3-bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS- $\beta$ -D-glucopyranoside et (6-bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS- $\beta$ -D-galactopyranoside peut être problématique étant donné qu'il y a possibilité que leur réactivité se chevauche.

Pour le choix du second alcool qui sera ajouté à la réaction, il est préférable de prendre un alcool qui donnera un glycoside de polarité différente à celle du 1-naphthyl glycoside ainsi facilitant la purification par chromatographie sur gel de silice.

## 2.2.4 Évaluation de la glycosidation séquentielle en solution

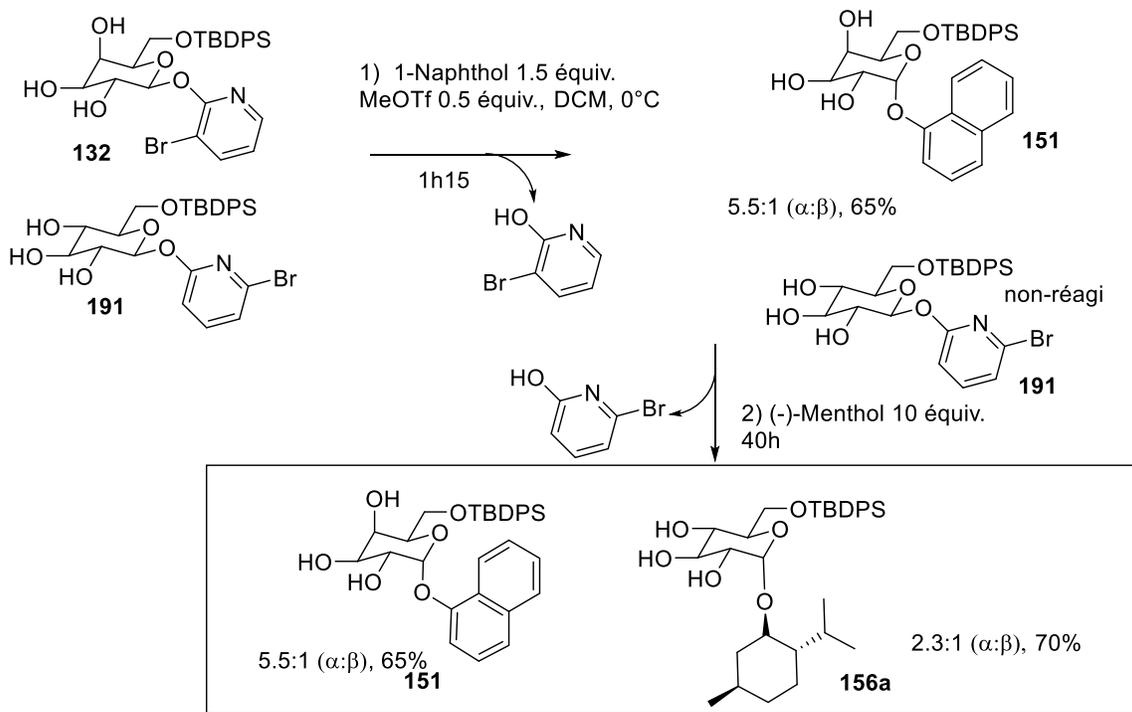
Ayant déterminé les temps minimaux et maximaux des réactions, la séquence réactionnelle a été étudiée. Dans les Schémas 86-89, nous avons démontré des exemples de glycosidations séquentielles avec des combinaisons différentes de donneur et d'alcool.

Quatre réactions ont été réalisées représentant toutes les combinaisons possibles entre les (3-bromo-2-pyridyl) et les (6-bromo-2-pyridyl)-glycosides.



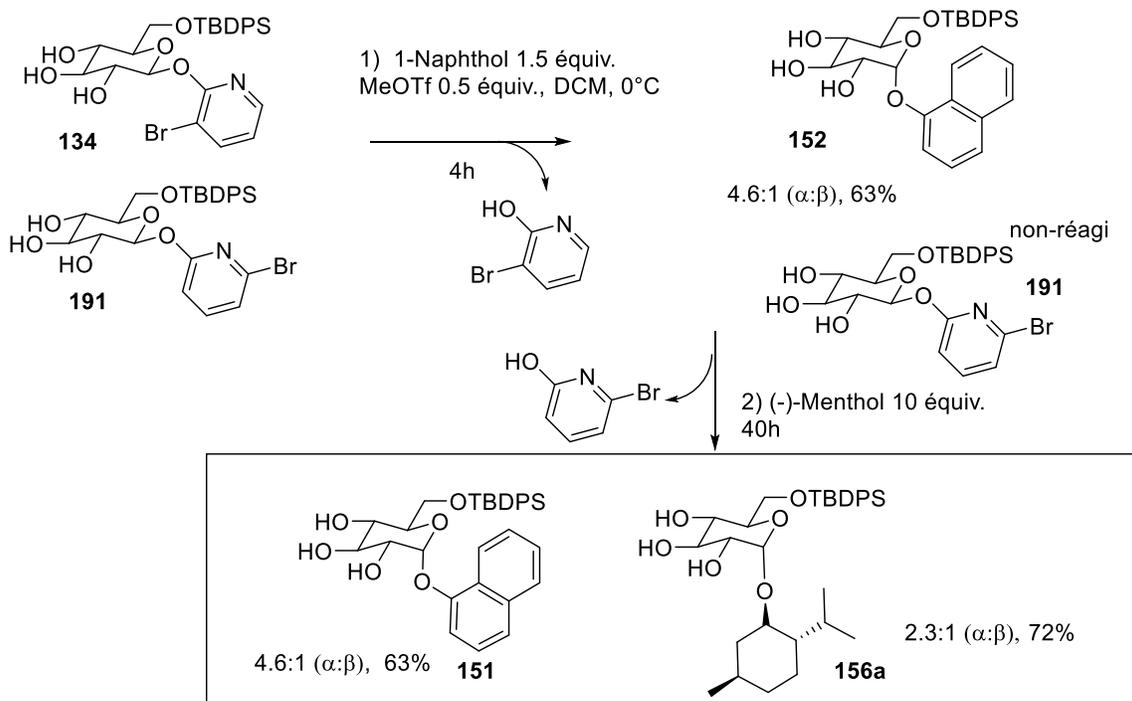
**Schéma 86.** (3-Bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS-β-D-galactopyranoside vs (6-bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS-β-D-galactopyranoside

Un mélange 1 : 1 de **132** et **190** a été mis en réaction avec 1.5 équivalents de 1-naphthol en présence de 0.5 équivalent de MeOTf dans le DCM à 0°C. Après 1h15, on constate la formation du 1-naphthyl-galactoside **151** (α :β, 5.5 :1) avec un rendement de 70% (isolé). À la solution, on ajoute 10 équivalents de (-)-menthol et on laisse réagir pendant 20 h. Lorsque **190** a été consommé, on isole le (-)-menthyl-galactoside **155a** (α :β, 2.4:1) avec une rendement de 75%.



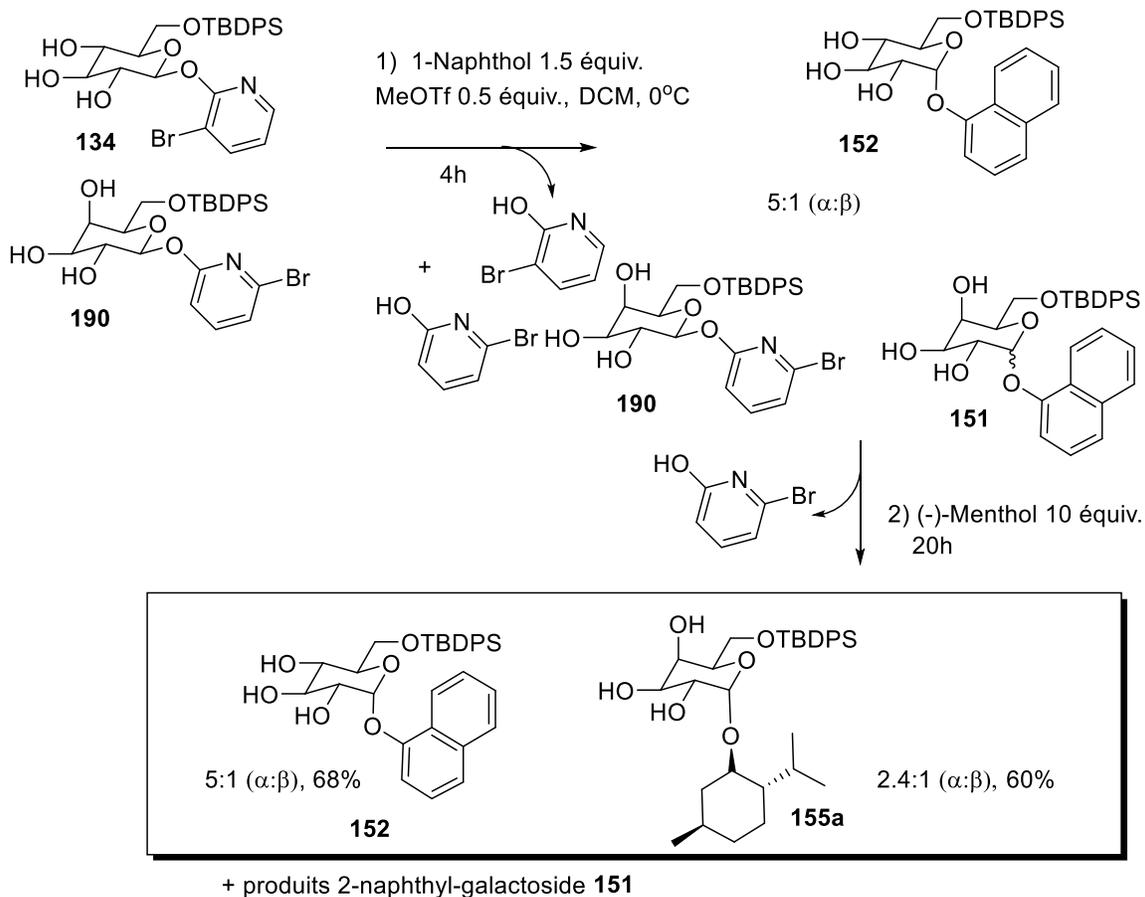
**Schéma 87.** (3-Bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS- $\beta$ -D-galactopyranoside vs (6-bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS- $\beta$ -D-glucopyranoside

Dans le Schéma 87, on reprend la même séquence réactionnelle avec les glycosyls donneurs **132** et **191** qui donne essentiellement deux glycosides différents issus de la même opération. Dans le Schéma 88, les glucosides **151** et **156a** ont été synthétisés de la même manière.



**Schéma 88.** (3-Bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS- $\beta$ -D-glucopyranoside vs (6-bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS- $\beta$ -D-glucopyranoside

Ces trois premières combinaisons démontrent la faisabilité de la glycosidation séquentielle. La réactivité corrèle avec celle observée dans les Tableaux 12 et 13. Il est intéressant de constater que les ratios pour le 1-naphthyl anomère- $\alpha$ -D sont légèrement plus élevés dans ce système combiné.



**Schéma 89.** (3-Bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS- $\beta$ -D-glucopyranoside vs (6-bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS- $\beta$ -D-galactopyranoside

La seule combinaison du 89 présente un problème de chevauchement, comme envisagé dans l'étude précédente sur la réactivité de chaque donneur. À complétion du (3-bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS- $\beta$ -D-glucopyranoside, il semble que le (6-bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS- $\beta$ -D-galactopyranoside débute sa réaction par l'apparition de la 6-bromo-2-hydroxypyridine. Au final, six produits de polarité similaires sont obtenus rendant la chromatographie sur gel de silice complexe. Alors, il faut utiliser des combinaisons de 6-bromo et 3-méthoxy-2-hydroxypyridine puisque les pyridones libérées sont facilement distinguables étant donné leur différence de polarité. Concernant la formation du menthyl-glycoside, il s'avère que les réactions avec les (6-bromo-2-pyridyl) donneurs dépassent 20 h. Le (6-bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS- $\beta$ -D-glucopyranoside est deux fois moins réactif avec le (-)-menthol que le (6-bromo-2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS- $\beta$ -D-galactopyranoside.

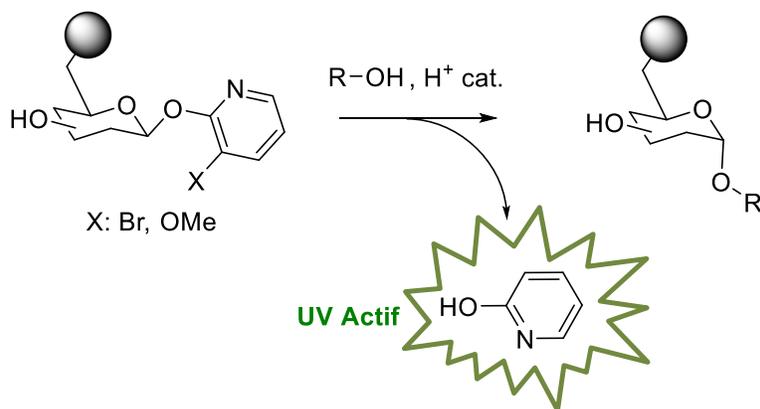
### 2.3. Conclusion

L'exploration vis-à-vis l'inversement de la sélectivité de (2-pyridyl)- $\alpha$ -D-glycoside a permis de conclure qu'elle existe pour des alcools pouvant servir de solvant. Dans le cas des alcools 4-méthoxyphénol et la Z-Ser-OMe, bien que le (2-pyridyl)- $\beta$ -D-glycoside permet de générer les anomères- $\alpha$ -D, le (2-pyridyl)- $\alpha$ -D-glycoside ne présente pas de haute sélectivité pour l'anomère- $\beta$ -D. Ceci reconferme que la nature de l'alcool influence l'intermédiaire réactionnel de la glycosidation.

Il a été démontré le potentiel de la glycosidation séquentielle en solution. Il demeure qu'il reste plusieurs autres travaux à effectuer afin d'évaluer la différence de réactivité entre l'effet du substituant en position 3 par rapport à la position 6 de la pyridone.

### CHAPITRE 3 : GLYCOSIDATION AVEC PROTECTION MINIMALE SUR SUPPORT SOLIDE

De tous les exemples décrits dans la littérature jusqu'à ce jour<sup>50</sup>, il n'existe guère de support solide permettant la glycosidation avec une protection minimale. De plus, peu d'exemples rapportent une bonne sélectivité pour l'anomère- $\alpha$ -D. L'idée de ce projet est de premièrement préparer une résine pour y accrocher les (2-pyridyl)-glycosides non protégés développés notre laboratoire et par la suite d'y appliquer des conditions de glycosidation établies en solution<sup>14a</sup>.

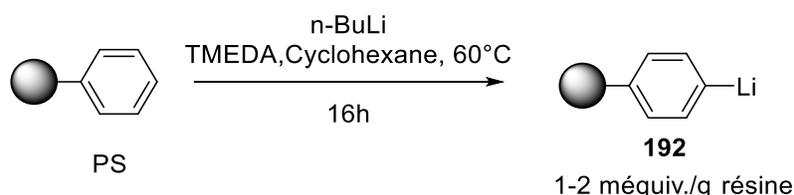


**Schéma 90.** Synthèse sur support solide avec (2-pyridyl)-glycosides pour l'activation à distance

Une transposition de la réaction sur support solide permettra à l'aide d'une trace d'acide d'activer le noyau pyridyl. Ainsi le départ du pyridyl, tout comme en solution, permet de suivre la progression de la glycosidation.

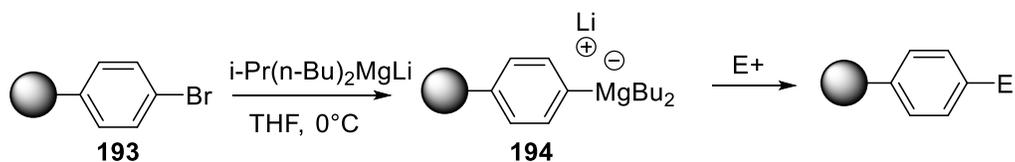
### 3.1. Préparation d'une résine

Afin de fonctionnaliser une résine, la première étape est généralement la lithiation d'un support de type polystyrène (PS). Ce support présente une capacité de gonflement pour le DMF, DCM et THF, solvants qui seront employés pour les futures réactions. De plus, les dérivés de polystyrène peuvent être stockés longtemps sans se décomposer. La procédure de lithiation la résine PS a été décrite pour la première fois par Farrall et Fréchet<sup>95</sup>.



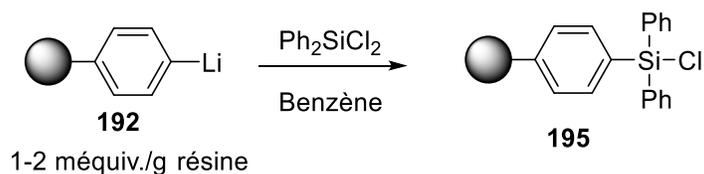
**Schéma 91.** Lithiation de la résine polystyrène par Farrall et Fréchet

La résine polystyryllithium **192** permet l'attachement d'un grand nombre de groupement fonctionnel tels qu'un brome ou un acide carboxylique<sup>95</sup>. La résine bromée **193** peut être traitée avec le  $i\text{-Pr}(\text{n-Bu})_2\text{MgLi}$ <sup>96</sup> afin de former une résine de type Grignard<sup>97</sup>. Par la suite, ce magnésien permet de fonctionnaliser le support solide avec bon nombre d'électrophiles<sup>98</sup>.



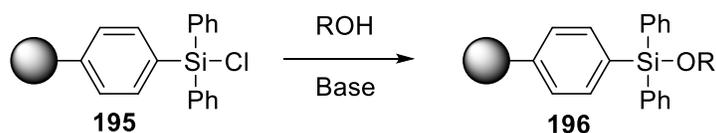
**Schéma 92.** Fonctionnalisation d'une résine 4-bromopolystyrène par Thomas

La fonctionnalité d'un diphenyl chlorosilane peut être attachée sur la résine polystyryllithium **192**<sup>99</sup>.



**Schéma 93.** Silylation de la résine polystyryllithium par Huang

Le chargement de silyle peut être calculé par le relâchement du chlore suivi d'une titration acido-basique. La résine silylée est sensible à l'humidité et ne peut être stockée sur une longue période. Or, on peut y attacher rapidement divers alcools en milieu basique.

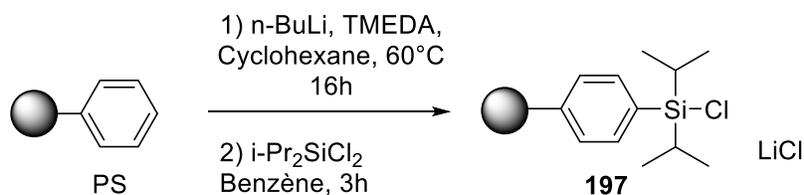


**Schéma 94.** Chargement d'un alcool sur la résine silylée

L'avantage d'utiliser une résine silylée en synthèse organique est que le chargement et le clivage de la molécule d'intérêt se fait facilement<sup>58</sup>. Ce clivage est effectué avec une source de fluorure tel que TBAF. Sa stabilité en condition acide rend ce type résine intéressant pour l'application avec les (2-pyridyl)-glycosides. En termes d'application portant sur la synthèse d'oligosaccharide, il s'avère que le dérivé di-*iso*-propyl chlorosilane est plus stable que le diphényl chlorosilane<sup>100</sup>.

### 3.1.1. Préparation d'une résine à partir de la lithiation

La condition de lithiation a été un point de départ dans la préparation du support pour les glycosidation avec protection minimale.

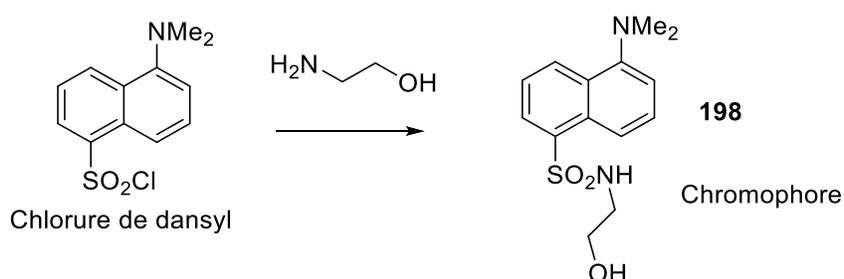


**Schéma 95.** Préparation de la résine di-*iso*-propyl chlorosilane

La préparation de ce type de résine s'est confrontée à un problème technique. Afin de garder la réaction à 60°C, le compartiment réactionnel de la résine doit être gardé dans un bain d'huile et la seule façon d'agiter le milieu réactionnel est avec un barreau magnétique. Sur une période de 16h, la rotation du barreau magnétique pulvérise les particules de résines détruisant sa structure.

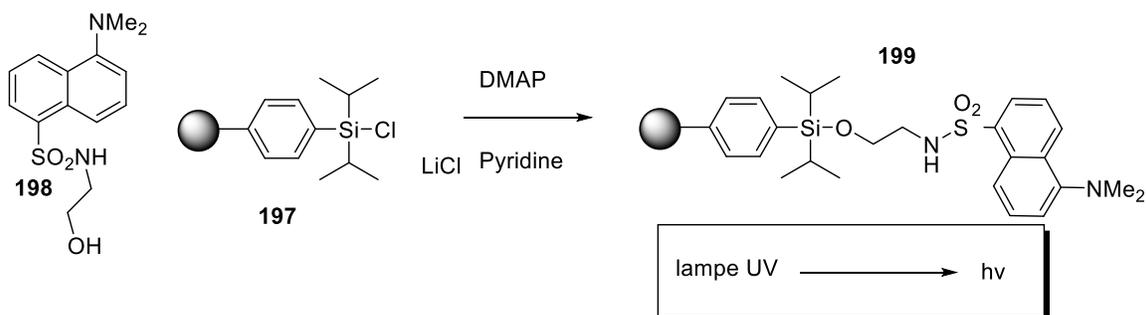
Un problème de lithiation est suspecté, étant donné qu'il n'y a jamais eu plus de 0.1 mmole/g de résine en glycoside n'a pu y être accroché (détermination en accrochant le glycoside et en le décrochant, ainsi mesurant la quantité retenue). La procédure a été expérimentée à plusieurs reprises, mais aucun résultat fructueux n'a été obtenu.

Afin d'avoir un indicateur visuel de la qualité du chargement, l'idée fut d'accrocher à la résine un chromophore portant un alcool primaire. Avec la procédure développée par le groupe de Hou, la sulfonylation de l'éthanolamine avec le chlorure de dansyl forme le chromophore **198**<sup>101</sup>.



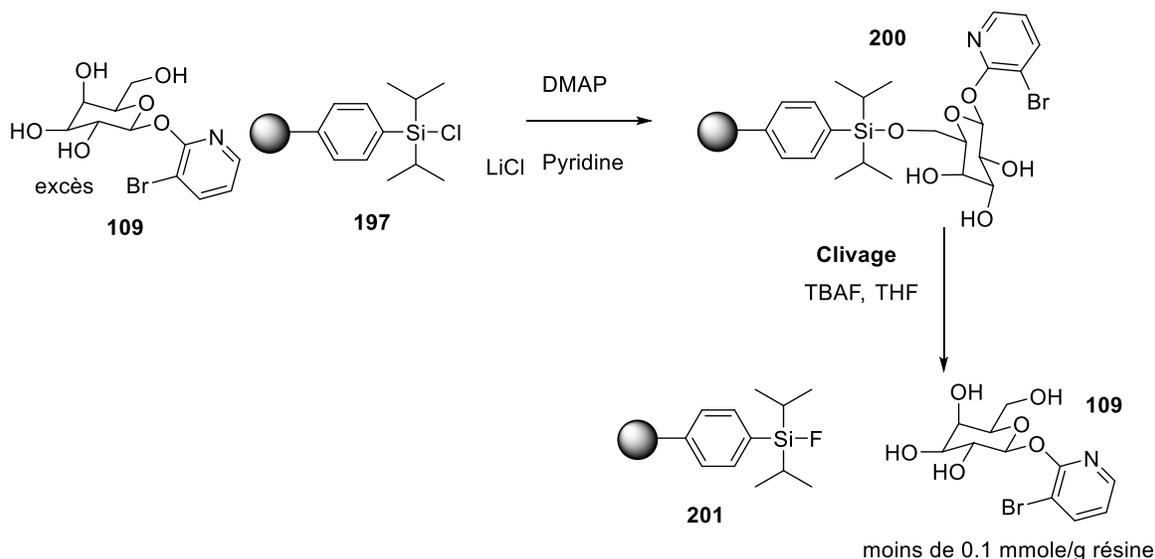
**Schéma 96.** Synthèse d'un alcool chromophorique par Hou

Le principe est de générer une résine phosphorescente dont son intensité pourra être visualisée qualitativement sous une lampe UV. Le chromophore **198** est attaché avec la résine silylée **197** en présence de DMAP dans la pyridine.



**Schéma 97.** Attachement du chromophore sur la résine **197**

Cependant, très peu de phosphorescence n'a été appréciée suite à ces manipulations. Nous avons tout de même essayé d'accrocher le (3-bromo-2-pyridyl)-β-D-galactopyranoside sur la résine silylée **197**.

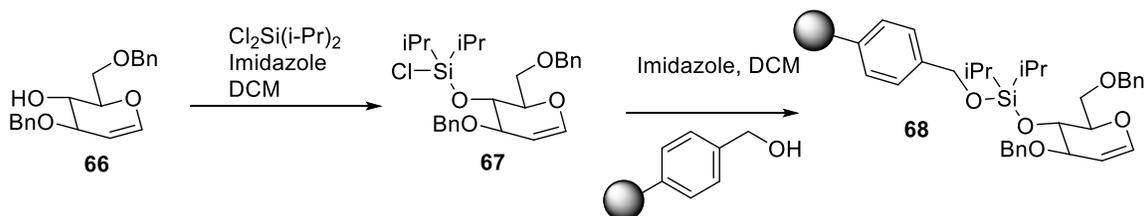


**Schéma 98.** Attachement du (3-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-galactopyranoside sur la résine **197**

Cependant le clivage avec le TBAF confirme de nouveau le faible chargement de la résine **197**. Face à cette impasse, une différente approche de support solide a été envisagée.

### 3.1.2. L'approche de Danishefsky

Le modèle de Danishefsky<sup>58</sup> consiste monoprotéger avec le di-*iso*-propyldichlorosilane un seul hydroxyle libre de son glycal **66**. Ceci génère une encre permettant l'accrochage covalent du glycal suite à sa rencontre avec l'hydroxyle résine de Wang. La nature du lien de chargement est O-Si-O. Ce lien est plus sensible que C-Si-O.



**Schéma 99.** Chargement de la résine de Wang avec un glycal à l'aide d'un silane par Danishefsky

L'aspect positif de ces manipulations est qu'elles sont effectuées à température de la pièce. L'usage de barreau magnétique est évité et ainsi l'utilité d'un bras mécanique pour brasser le compartiment de résine est fortement conseillée.

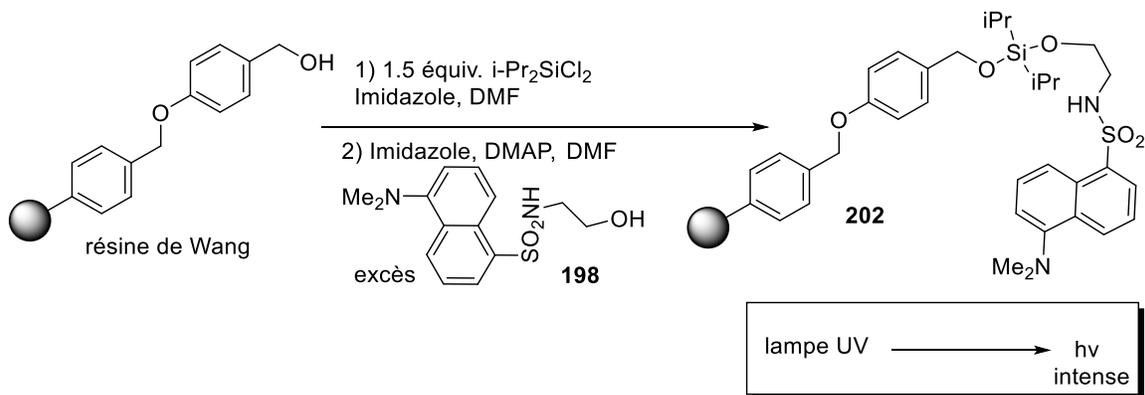
De plus, la résine de Wang commerciale vient avec une connaissance de sa substitution en hydroxyle.

### 3.1.3. Nouvelle approche avec O-Si-O

En appliquant la méthode de Danishefsky<sup>58</sup> sur un glycoside déprotégé, on obtient la protection de diol intramoléculaire de ce dernier. De ce dérivé de silane, aucune méthode ne permet la liaison de ce silane sur la résine de Wang vu l'absence de chlorure. Or, nous avons élaboré une adaptation qui consiste à considérer l'approche inverse afin d'effectuer l'attachement du glycoside sur le support solide. L'originalité est de protéger l'hydroxyle de la résine de Wang au lieu de silyler le glycoside.

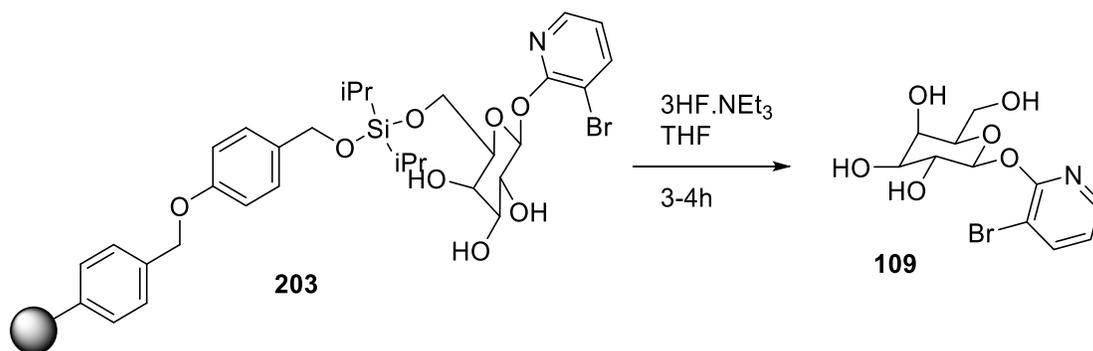
Dans le cadre de ces travaux, la résine de Wang employée possède un degré de substitution en hydroxyle de 0.7 mmole/g résine. En présence de di-*iso*-propyldichlorosilane et d'imidazole, la résine de Wang gonflée dans le DMF est silylée en moins de 5h. La résine est lavée progressivement avec trois portions de DMF anhydre afin de retirer l'excès de di-*iso*-propyldichlorosilane. Une fois silylée la résine est sensible à l'humidité et il vaut mieux l'utiliser directement.

Un test de phosphorescence a été premièrement réalisé. Un excès du chromophore **198** a été attaché la résine en présence d'imidazole et de DMAP dans le DMF anhydre. La résine résultante **202** s'est avérée émettre une forte phosphorescence sous une lampe UV.



**Schéma 100.** Évaluation qualitative du chargement par phosphorescence

La procédure a été répliquée, sauf que cette fois c'est le (3-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-galactopyranoside **109** qui a été attaché afin de former la résine **203**. Un chargement approximatif de 0.3 mmole/g résine a été calculé suite à l'ajout progressif de 0.1 équivalent de glycoside **109**. Un suivi par CCM permet de voir si la totalité du glycoside a été attaché sur la résine, jusqu'à ce qu'une certaine quantité d'équivalent demeure dans le milieu réactionnel. Ici après 0.3 équivalent, il ne reste plus de glycoside en solution et avec l'ajout de 0.1 équivalent supplémentaire, la présence du glycoside persiste par CCM.

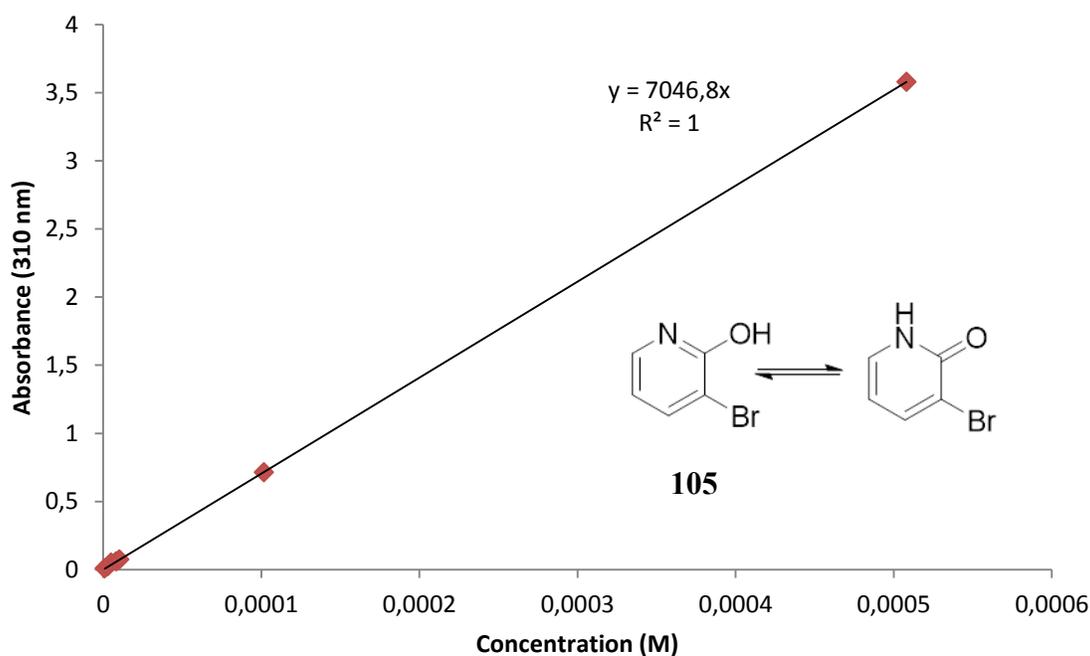


**Schéma 101.** Clivage de la résine avec HF

Afin de quantifier plus rigoureusement le chargement de la résine, une portion de **203** doit être sacrifiée pour la cliver et calculer directement la quantité de glycoside accrochée. Plusieurs sources fluorures furent testées et il semble qu'un excès de 3HF.NEt<sub>3</sub> mis dans le THF anhydre est la meilleure condition pour décrocher le glycoside efficacement et rapidement de la résine. Après 3-4h, il ne semble plus rester de glycoside accroché sur la résine. En reprenant la résine

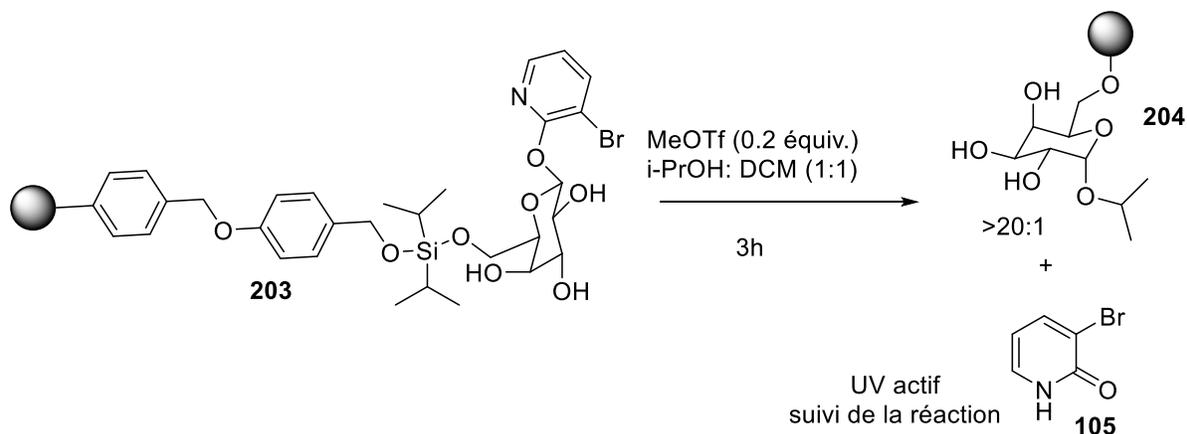
dite clivée après 4h, lavée pour enlever le glycoside en solution, puis resoumise au HF, aucun glycoside ne peut en être isolé ce qui confirme le clivage total.

Une seconde méthode a été envisagée afin de quantifier indirectement le chargement de notre résine. En exploitant la libération de la 2-hydroxypyridine **105** lors de la réaction de glycosidation, il est possible de suivre la réaction avec un spectrophotomètre UV. Pour ce faire, une courbe standard a été réalisée avec diverses concentrations de pyridone dans le DCM dont leur absorbance a été mesurée à une longueur d'onde de 310 nm (maximum du spectre UV-Visible de **105**).



**Figure 17.**  $A_{310\text{nm}}$  en fonction de la concentration de la 3-bromo-2-hydroxypyridine

Dans ce graphique, la pente représente le coefficient d'extinction molaire ( $\epsilon$ ) de la 3-bromo-2-hydroxypyridine. Cette constante permet de déterminer la concentration de la 3-bromo-2-hydroxypyridine pour une solution inconnue selon l'équation  $A = \epsilon lc$ .

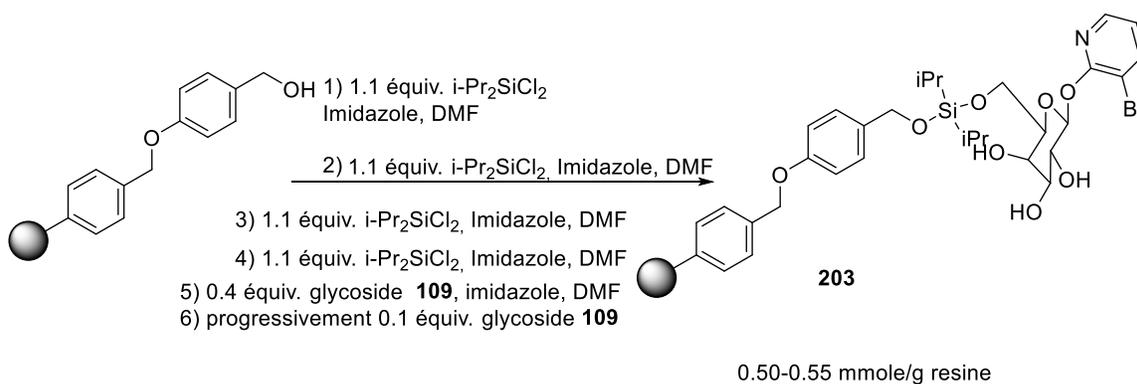


**Schéma 102.** Glycosylation de l'*iso*-propanol sur support solide et suivi par spectrophotométrie

UV

La quantité de 2-hydroxypyridine libérée est proportionnelle à la quantité de glycoside attaché à la résine. Le chargement calculé avec cette méthode corrèle avec celui déterminé à l'aide de la méthode par clivage du glycosyl donneur avec HF. Cependant, la méthode par spectrophotométrie est plus rapide et plus efficace que la première.

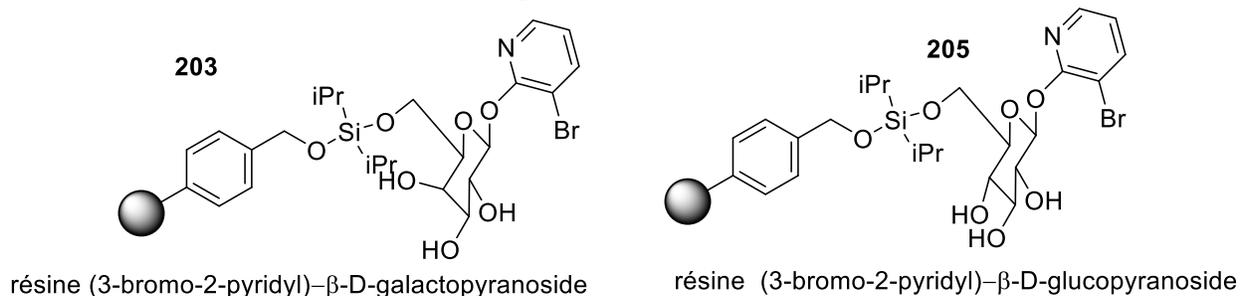
Lors de l'optimisation du chargement de cette résine, il a été observé que des vagues successives de di-*iso*-propyldichlorosilane permettent d'augmenter le chargement de 0.30 à 0.55 mmole/g résine.



**Schéma 103.** Optimisation de la silylation et attachement du (3-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-galactopyranoside

Malgré la substitution initiale de la résine de Wang soit de 0.7 mmole/g résine, aucun chargement de glycoside ne dépassant 0.55 mmole/g résine n'a été obtenu à ce jour. L'hypothèse

est que certains sites de connexion peuvent être plus difficiles d'accès, cependant le chargement en (3-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-galactopyranoside est bien reproductible comparativement à la première approche avec lithiation. Le chargement du (3-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glucopyranoside a aussi été effectué dans les conditions optimisées donnant la résine **205** avec succès.



**Figure 18.** Résines synthétisés avec (3-bromo-2-pyridyl)-glycosyl donneur

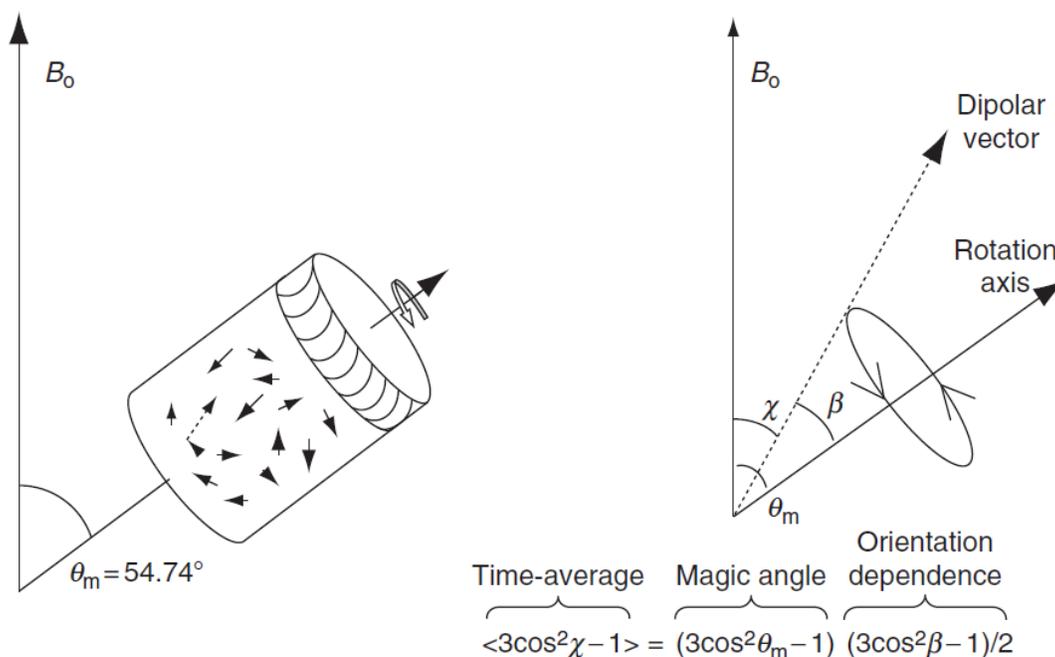
Une fois le glycoside attaché, la résine est stable à température ambiante et peut être stockée pendant plusieurs mois sans observer de décomposition.

### 3.2 High Resolution – Magic Angle Spinning

La High Resolution – Magic Angle Spinning (HR-MAS) a démontré son utilité pour analyser des molécules sur un support solide comme en chimie combinatoire<sup>102,103</sup>. Avant la venue de cette technique spectroscopique, la seule méthode analytique indirecte dont disposait le chimiste pour savoir ce qui était accroché sur une résine était de la cliver.

Cette méthode non destructive ne requiert que quelque milligramme de résine sèche à laquelle on ajoute un solvant deutéré qui permettra à la résine gonfler. Ce gel de résine est transféré dans une cellule afin d'effectuer la RMN avec le concept de HR-MAS.

Cette technique repose sur un angle de  $54.74^\circ$  or  $\cos^{-1}(1/\sqrt{3})$  et le vecteur résultant de cet angle représente la direction par laquelle le champ magnétique appliqué doit être orienté pour tous les axes utilisés en RMN soit normalisés, conduisant ainsi à ce qu'on appelle la RMN à haute résolution (HR RMN).



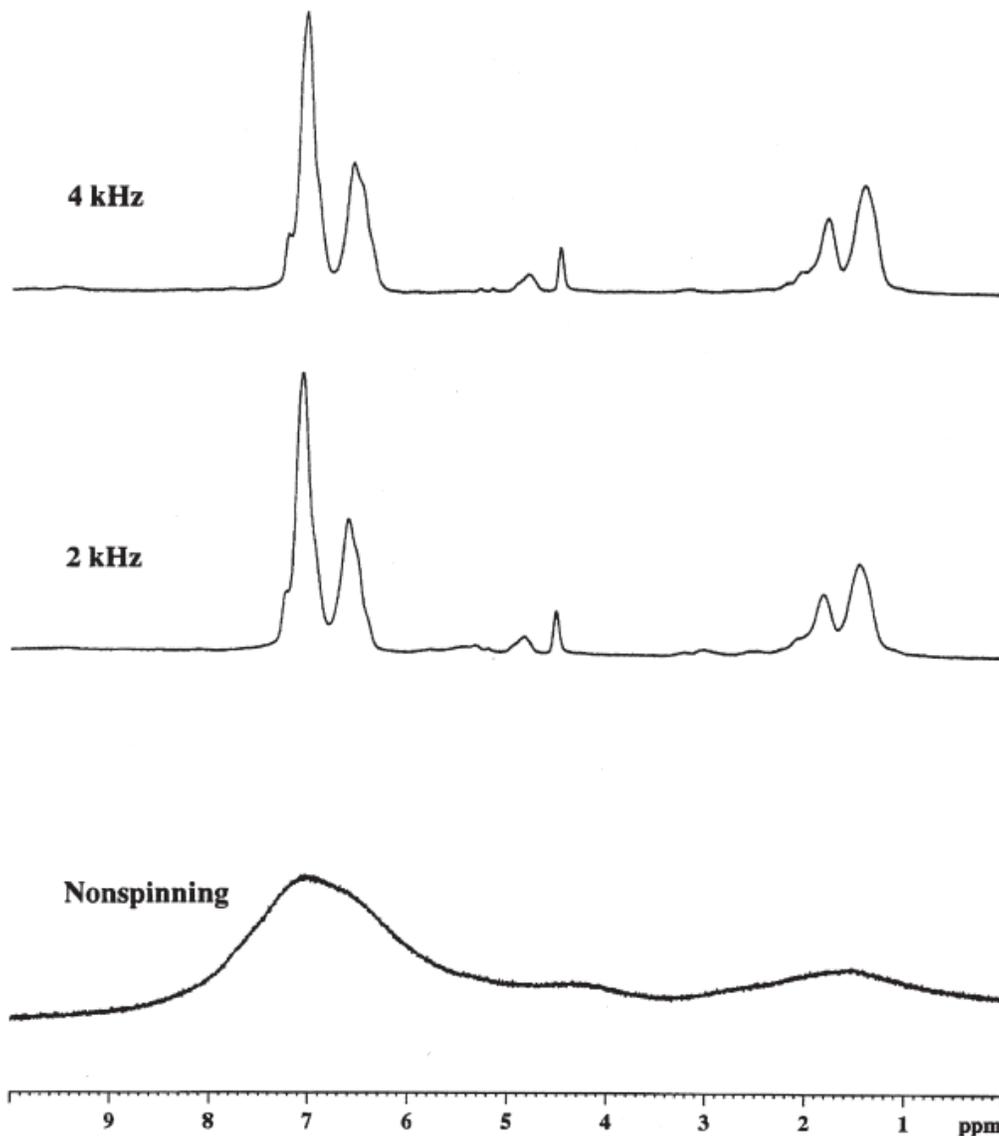
**Figure 19.** L'angle magique de rotation et son effet sur les interactions anisotropiques par W. P. Power

Comme William P. Power mentionne<sup>104</sup>, le vecteur indiqué en pointiller représente une interaction dipôle particulière qui comme toutes les autres sont différentes. Or chaque orientation possède son vecteur de dipôle ce qui fait fluctuer le deuxième terme de l'équation de la Figure 19.

En solution homogène, le mouvement Brownien contribue à uniformiser ces orientations, mais au moment où on se retrouve avec une suspension, l'acquisition d'une mesure devient dépendante de ces diverses orientations, ce qu'on appelle les interactions anisotropiques qui correspond à l'élargissement d'un signal.

À l'angle dit magique le premier terme (équation polynomiale de Legendre de deuxième ordre) dans l'équation de la Figure 19 tend vers zéro, ainsi le produit des deux facteurs est zéro et ainsi l'élargissement (ou l'effet des interactions anisotropiques) du signal est diminué pics en RMN des solides.

La dépendance de l'orientation peut tendre vers zéro en effectuant une rotation rapide autour de l'axe magique ce qui permet d'éliminer la dépendance du signal envers ces dipôles.



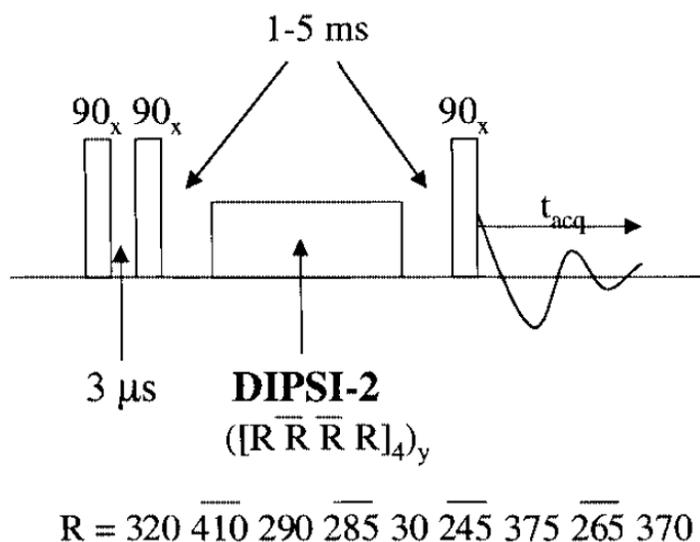
500 MHz  $^1\text{H}$  NMR spectra of Wang resin swollen in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  with magic angle spinning at 0, 2 and 4 kHz.

**Figure 20.** L'effet de la vitesse de rotation par W. P. Power

L'augmentation du spin permet la dispersion de particules contenues dans l'échantillon de semi-solide, et ainsi plus le spin est rapide, les pics sont plus fins.

Afin de pouvoir voir le glycoside sur notre résine et de la caractériser, nous avons fait usage d'un TOCSY 1D-non sélectif.

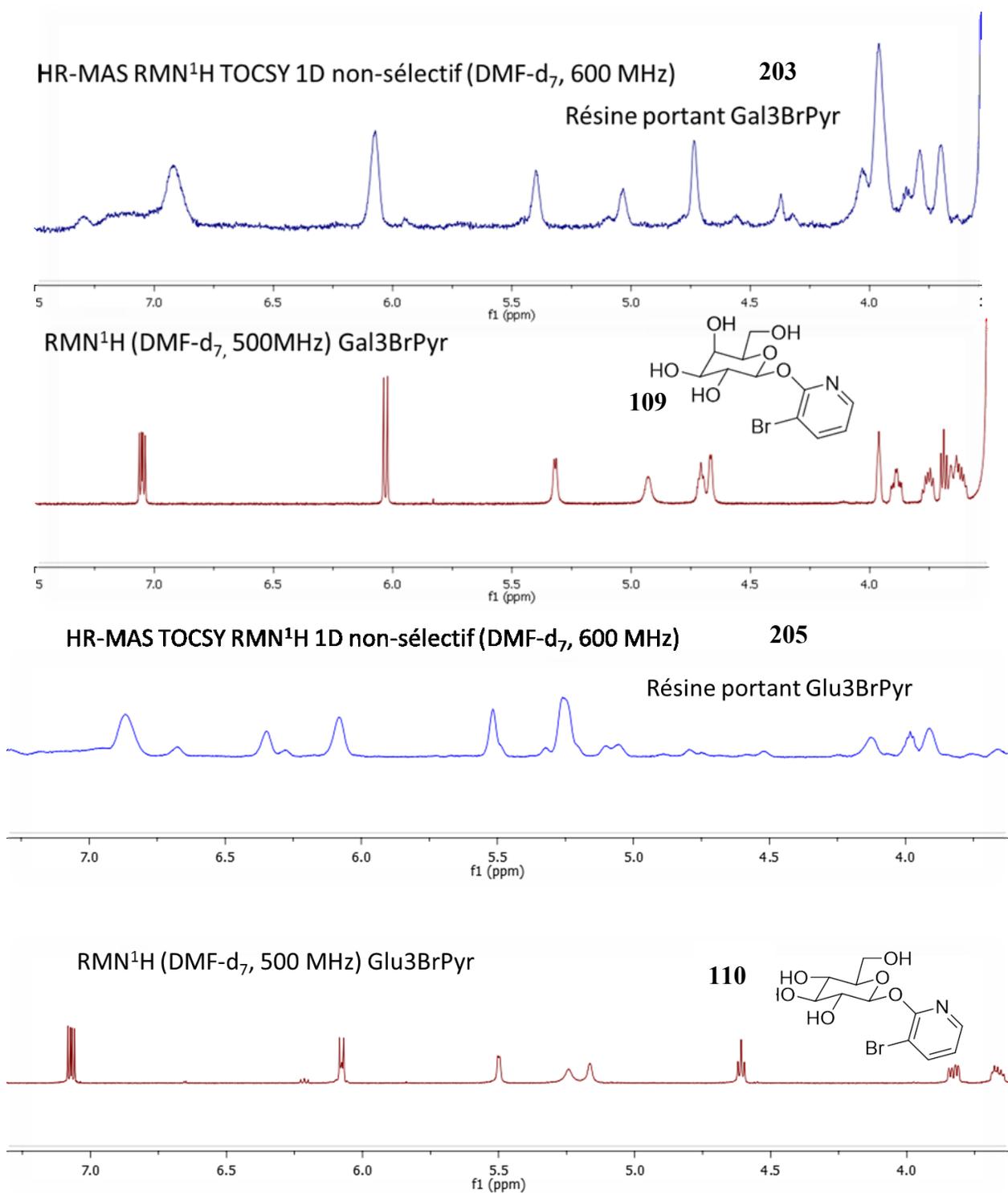
La séquence d'impulsion utilisée pour les mesures réalisées sur le développement de notre résine provient de l'article de Power paru en 2001<sup>105</sup>.



**Figure 21.** TOCSY 1D non-sélectif

Cette méthode permet de faire la suppression du signal du squelette originelle de la résine. Ainsi on parvient à voir le glycoside accroché sur la résine.

Étant donné la flexibilité de la structure du polymère qui constitue la résine comme expliquer précédemment, les signaux obtenus par cette méthode sont larges comparativement à ceux observés dans un RMN<sup>1</sup>H. Cependant on constate la corrélation des pics d'un spectre à l'autre.



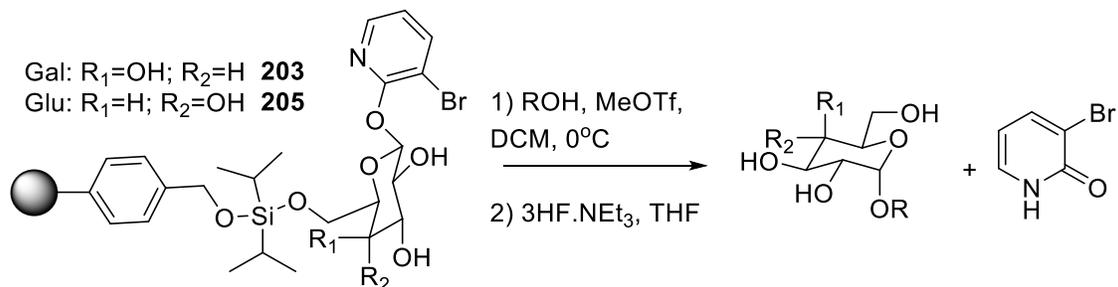
**Figure 22.** Comparaison entre la HR-MAS RMN<sup>1</sup>H de la résine et la RMN<sup>1</sup>H du glycosyl donneur en solution

Ainsi il est possible de caractériser la résine substituée via la résonance magnétique nucléaire. Le point d'accrochage est probablement l'hydroxyle en C-6, car c'est le moins encombré et le plus nucléophile.

### **3.3 Glycosidation en phase solide avec (2-pyridyl)-glycosyl donneur**

Les conditions de glycosidation sur support solide sont similaires à celles employées avec les glycosides donneurs 6-*O*-TBDPS. Étant donné l'utilisation d'un support solide, la résine doit être gonflée dans un minimum de solvant afin de rendre accessible ces sites réactifs. Le solvant employé est le DCM. Dans le Chapitre 1 avec la glycosidation en solution, il a été démontré qu'un excès d'alcool accepteur et une température permet l'obtention de bonne sélectivité pour l'anomère- $\alpha$ -D. Donc en phase solide, il est important de considérer un minimum de solvant pour dissoudre l'accepteur étant donné qu'on cherche à avoir sa concentration effective maximale. Comme en solution, le principe de la glycosidation repose sur l'ajout d'une quantité catalytique de MeOTf. Il a été observé que le lien O-Si-O est plus sensible à l'acide que C-Si-O. Avec 0.5 équivalent de MeOTf, un clivage partiel du glycoside est observé pendant la réaction de glycosidation (moins de 10%). Une diminution à 0.2 équivalent de MeOTf n'affecte pas les ratios et la réaction fonctionne sans difficulté sans observer de clivage du glycoside.

L'usage d'un agitateur mécanique est hautement suggéré pour éviter de briser mécaniquement la résine avec un barreau aimanté conventionnel. De plus, ce dispositif peut être transporté dans une chambre froide si on veut travailler des températures proches de 0°C. Il a été observé que la réaction à température ambiante est plus rapide, mais qu'à 0°C, la sélectivité pour l'anomère- $\alpha$ -D est plus prononcée. Ceci corrèle avec les conclusions établies dans les glycosidations en solution.



**Schéma 104.** Principe de la glycosidation des (2-pyridyl)-glycosyl donneurs sur support solide

La force de notre méthodologie est aussi l'outil analytique que procure la libération de la pyridone dans le milieu réactionnel. L'apparition de ce composé permet de suivre le début de réaction par CCM ou encore par spectrophotométrie UV. Il est possible de laver la résine en cours de réaction avec du DCM pour enlever cette pyridone, puis rajouter de l'excès d'alcool en solution avec 0.2 équivalent de MeOTf afin de poursuivre la réaction. La procédure est répétée tant que la libération de la pyridone est observée. En général, la réaction sur support solide dure environ 3 à 6 h. À la fin la pyridone peut être retirée de la solution d'alcool résiduelle par un traitement avec de l'Amberlite IR-120(H<sup>+</sup>) pendant 16 h. Ceci est possible grâce au caractère basique de la pyridone qui permet des interactions non covalentes sur une résine très acide telle que l'Amberlite IR-120 (H<sup>+</sup>). La pyridone libérée de cette résine avec un lavage avec l'acide acétique, et ainsi ce composé peut aussi être recyclé pour reformer le glycosyl donneur.

**Tableau 14. Glycosylation d'alcools sur support solide avec le (3-bromo-2-pyridyl)-glycosyl**

**donneur**

Gal: R<sub>1</sub>=OH; R<sub>2</sub>=H **203**  
 Glu: R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=OH **205**

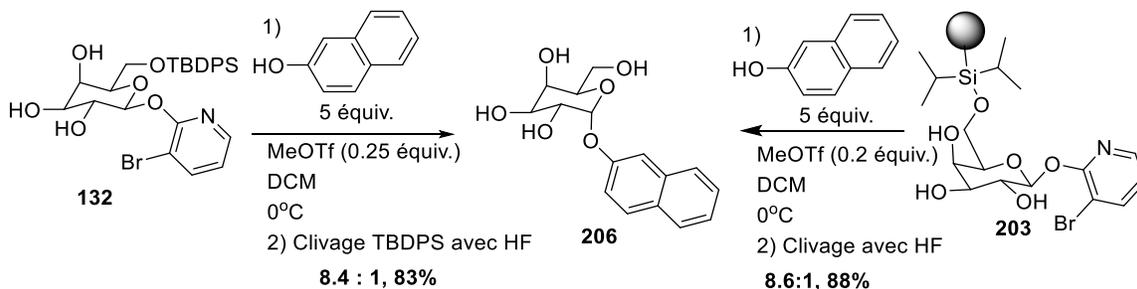
Entrée	Alcool <sup>c</sup> ROH	D-Galactose		D-Glucose	
		y <sup>a</sup> (%)	α : β ratio <sup>b</sup>	y <sup>a</sup> (%)	α : β ratio <sup>b</sup>
1	<b>2-Naphthol</b> 	88	8.6 : 1 ( <b>206</b> )	90	7.4 : 1 ( <b>207</b> )
2	<b>1-Naphthol</b> 	87	8.2 : 1 ( <b>208</b> )	88	7.3 : 1 ( <b>209</b> )
3	<b>(-)-Menthol</b> 	95	2.4 : 1 ( <b>210</b> )	96	2.5 : 1 ( <b>211</b> )
4	<b>Dihydrocholestanol</b> 	83	2.3 : 1 ( <b>212</b> )	82	2.3 : 1 ( <b>213</b> )

a) Rendements obtenus en α/β suite à une rapide chromatographie par gel de silice

b) Déterminé par RMN<sup>1</sup>H 400 MHz sur le produit brut

c) 20 équivalents utilisés d'alcool

Cette transposition sur support solide a illustré de bonne sélectivité pour l'anomère-α-D. En général, les ratios sont similaires à ceux obtenus en solution avec les (2-pyridyl)-6-O-TBDPS-glycosyl donneurs.



**Schéma 105.** Exemple de comparaison entre phase solide vs phase liquide

Comme la comparaison dans le Schéma 105 présente, la protection 6-*O*-TBDPS s'avère un modèle représentatif de la sélectivité observée sur support solide pour la même classe de donneur. Par contre l'usage du support solide rend la purification plus facile des glycosides et aucune trace de produit secondaire n'est observée dans la RMN<sup>1</sup>H des produits bruts.

La synthèse sur support solide offre plusieurs avantages. C'est un outil qui demande peu de purification suite à une transformation chimique. L'utilisation de ce type de support permet de recycler l'excès d'alcool utilisé, ce qui est pratique lorsque ce dernier est dispendieux. L'originalité de notre méthodologie repose sur l'absence de groupement protecteur sur les hydroxyles libres du donneur, mais repose aussi sa particularité de pouvoir suivre la progression de la glycosidation en temps réel sur le support solide à l'aide du relâchement de la pyridone.

### 3.4 Conclusion

La préparation d'une résine O-Si-O a permis l'attachement du (3-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glucopyranoside et du (3-bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-galactopyranoside avec un chargement d'environ 0.50-0.55 mmole/g résine. Les caractérisations de ces résines ont été effectuées avec la RMN HR-MAS. Les glycosidations sur support solide du 1-naphthol, du 2-naphthol, du (-)-menthol et de la dihydrocholestanol ont été effectuées sans problème dans les mêmes conditions qu'en phase liquide. Les sélectivités pour l'anomère- $\alpha$ -D corrént avec celles obtenues pour les mêmes alcools avec les (2-pyridyl)-6-O-TBDPS-glycosyl donneurs du Chapitre 1.

Il y aurait un potentiel d'application à la chimie combinatoire. Présentement dans notre groupe, une application touchant de la glycosidation séquentielle est envisagée tel que présentée dans le Chapitre 2.

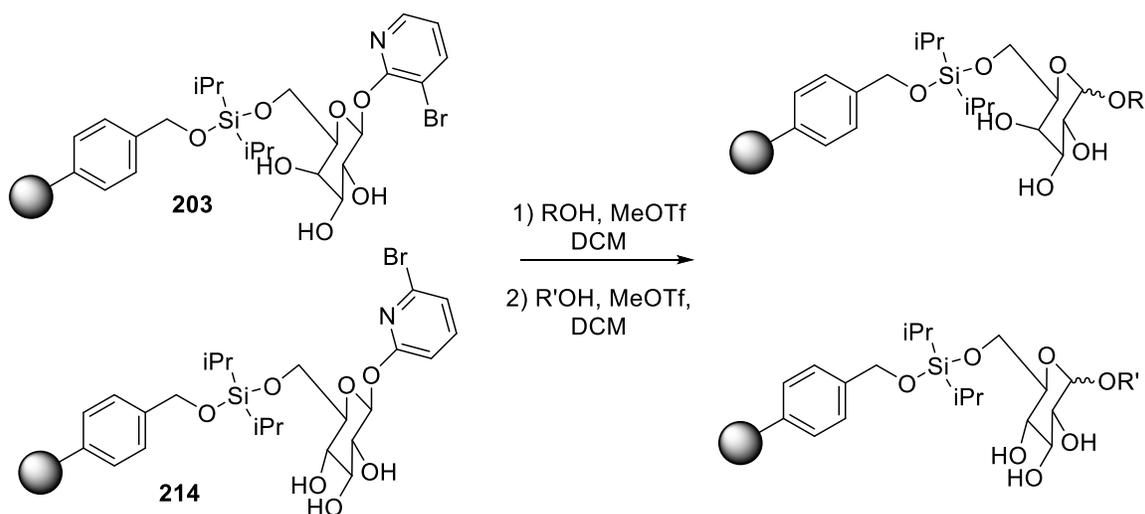


Schéma 106. Principe de glycosidation séquentielle sur support solide

Il serait intéressant de tester ce glycosyl donneur sur support solide sur le système automatisé pour la synthèse d'oligosaccharides par Seeberger<sup>55</sup>.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

La réalisation de cette thèse a permis d'appliquer les (2-pyridyl)-glycosyl donneurs à la synthèse d'une vaste gamme de glycosides portant des alcools simples et complexes. Il a été démontré que l'usage d'une protection TBDPS sur l'hydroxyle en C-6 confère au (2-pyridyl)-glycoside la capacité d'être soluble dans le DCM. De plus, l'hypothèse est que la présence de ce TBDPS confère un effet stérique supplémentaire accentuant la sélectivité pour l'obtention du produit *cis-1,2*. Une quantité de 1.5 équivalents de cet alcool est suffisante pour avoir une sélectivité pour l'anomère- $\alpha$ -D. Selon le concept d'activation à distance, la sélectivité pour l'anomère- $\alpha$ -D que procurent ces donneurs suit la proposition d'un intermédiaire « S<sub>N</sub>2-like ion-pair ». Notre glycosidation avec une protection minimale a aussi présenté un inversement de sélectivité du (2-pyridyl)- $\alpha$ -D-glycoside par rapport au (2-pyridyl)- $\beta$ -D-glycoside. L'évaluation de la différence de réactivité entre les substituants en position 3 par rapport à la position 6 de la pyridone a démontré le potentiel de la glycosidation séquentielle. La prochaine étape serait d'appliquer ce concept sur un support solide.

La préparation d'une résine O-Si-O a permis d'établir le premier cas de glycosidation sur support solide avec un minimum de protection. Les sélectivités pour l'anomère- $\alpha$ -D corrélaient avec celles obtenues pour les mêmes alcools avec les (2-pyridyl)-6-*O*-TBDPS-glycosyl donneurs. Le support solide permet le recyclage de l'excès d'alcool et aussi un suivi externe de la réaction par le relâchement de la pyridone visible à l'UV. Il est une innovation de pouvoir faire de glycosidation sans protection sur support solide.

La transposition de la glycosidation avec un minimum de protection peut s'avérer problématique en chimie en flot continu : de la tendance aux glycosides non protégés à précipiter dans les solvants organiques ou encore dans l'utilisation de large excès d'alcool accepteur. Avec ces avancés en glycosidation sur support solide, une opportunité d'application à la chimie en flot continu s'ouvre à nous en confinant notre résine dans une cartouche qui sera connectée au système. De plus, cette application exploite la libération caractéristique de la pyridone pouvant être suivie à l'aide spectrophotomètre UV visible. Il a été démontré que l'emploi de (2-pyridyl)- $\beta$ -D-glycosyls donneurs donne de bonnes sélectivités pour l'anomère- $\alpha$ -D et ce pour des alcools simples, aryles ou encombrés.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### Remarques générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère positive d'argon dans de la verrerie préalablement séchées à l'étuve (120°C). Les solvants anhydres tels que le DCM, le THF et le toluène ont été séchés sur des colonnes de tamis moléculaire d'un système distributeur de solvants manufacturé par Kinecor Inc. Les solvants anhydres tels que le MeNO<sub>2</sub> et le DMF ont été achetés chez Sigma-Aldrich. Le méthanol et l'acétonitrile ont été fraîchement distillés sous atmosphère d'argon sur CaH<sub>2</sub> avant leur utilisation.

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (0.25 mm, Silicycle). Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans une solution aqueuse de molybdate d'ammonium suivi d'un chauffage. Les chromatographies par gel de silice ont été effectuées avec du gel de silice (40-63 µm, Silicycle).

Les spectres infrarouge ont été obtenus par d'un film de produit sur un diamant avec un spectromètre Perkin-Elmer Spectrum One à transformée de Fourier (FT-IR) et les bandes d'absorption importantes sont exprimées en cm<sup>-1</sup>. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) ont été enregistrés sur des appareils Bruker AVII-400, AVIII-400, AV-500, AV-700. L'étalon interne est le chloroforme (7.26 ppm), le méthanol (3.31 ppm) ou le DMF (2.92 ppm) pour la résonance des protons et le chloroforme (77.16 ppm), le méthanol (49.00 ppm), DMSO (39.52 ppm) pour la résonance des carbones. La RMN HR-MAS a été réalisée sur un appareil Bruker 600. Les spectres de masse exacte ont été enregistrés avec un spectromètre LC-TOF Agilent Technologies 1260 Infinity possédant une source d'ionisation ESI. Les spectres de masse de suivi de réaction ont été enregistrés avec un spectromètre Agilent Technologies 1200 Series possédant une source d'ionisation ESI

Les points de fusion ont été mesurés avec un appareil Büchi B-540. L'absorbance à 310 nm a été mesurée sur un spectrophotomètre Varian Cary 300 Bio. Les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 343 à une longueur d'onde de 589 nm correspondant

à la raie D du sodium. Les mesures ont été effectuées dans une cellule d'un volume de 1.00 mL et d'un parcours optique de 1.00 dm. La concentration en exprimée en g/100 mL.

La HPLC-MS a été réalisée sur un appareil Waters 2767 avec une colonne en phase inverse de type Synergi 4 $\mu$  Polar-RP 80 Å, 150 x 4.60 mm pour l'analytique et avec une colonne en phase inverse de type Synergi 4 $\mu$  Polar-RP 80 Å, 150 x 21.20 mm pour la purification préparative.

### Méthode de purification par HPLC-MS

**Tableau P1. Méthode HPLC-MS Polar RP\_70\_95\_15min**

<b>Temps (min)</b>	<b>Flot (mL/min)</b>	<b>H<sub>2</sub>O + 0.1% acide formique</b>	<b>MeOH</b>
<b>0</b>	1	30	70
<b>12</b>	1	5	95
<b>13</b>	1	5	95
<b>13.5</b>	1	30	70
<b>15</b>	1	30	70

### Méthode de purification par HPLC-MS Prep

**Tableau P2. Méthode HPLC-MS Prep Polar RP\_70\_95\_15min**

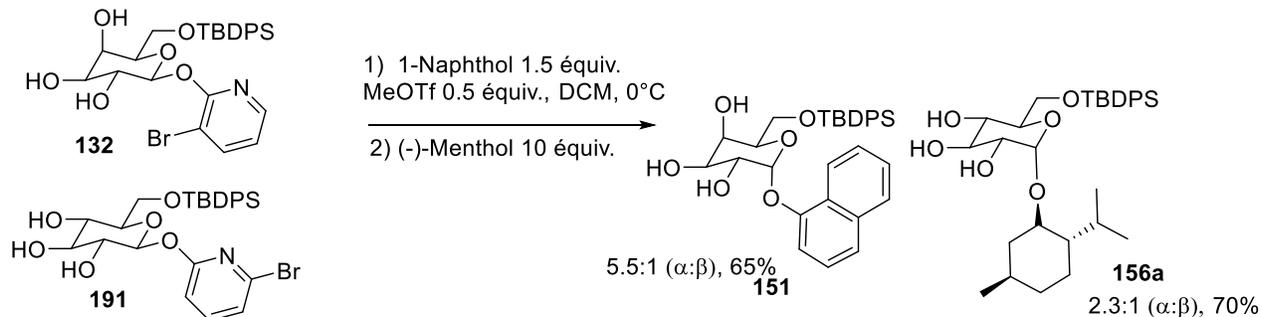
<b>Temps (min)</b>	<b>Flot (mL/min)</b>	<b>H<sub>2</sub>O + 0.1% acide formique</b>	<b>MeOH</b>
<b>0</b>	24	30	70
<b>12</b>	24	5	95
<b>13</b>	24	5	95
<b>13.5</b>	24	30	70
<b>15</b>	24	30	70

**Tableau P3. Méthode HPLC-MS Prep Polar RP\_10\_80\_10min**

<b>Temps (min)</b>	<b>Flot (mL/min)</b>	<b>H<sub>2</sub>O + 0.1% acide formique</b>	<b>MeOH</b>
<b>0</b>	24	90	10
<b>9</b>	24	20	80
<b>9.5</b>	24	90	10
<b>10</b>	24	90	10

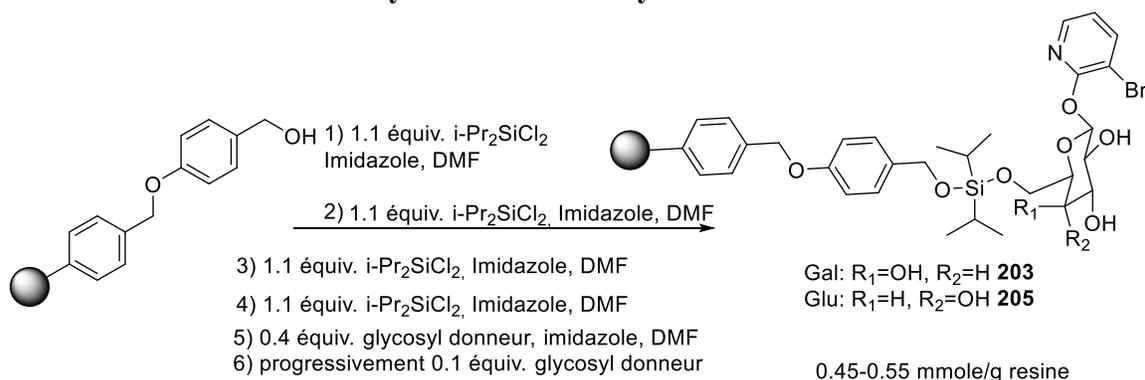
## Modes opératoire

### Procédure représentative de glycosidation séquentielle



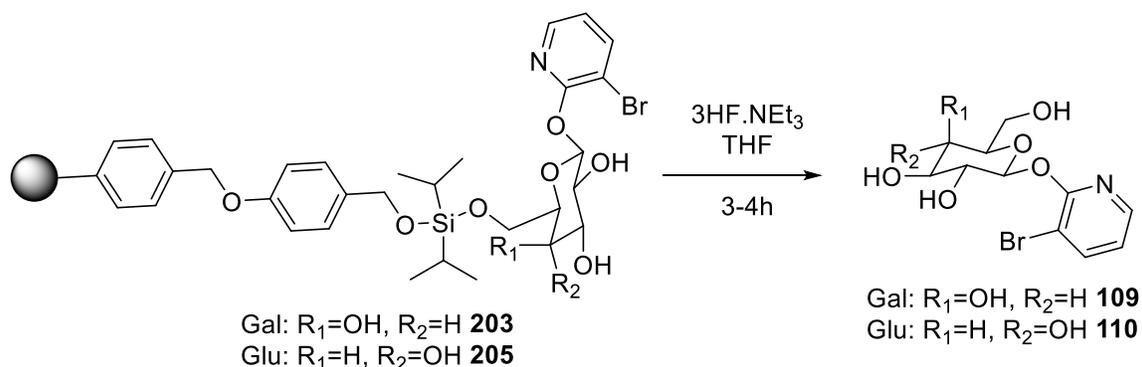
À une solution de galactosyl donneur **132** (100 mg, 0.174 mmole, 1.00 équiv.) et de glucosyl donneur **191** (100 mg, 0.174 mmole, 1.00 équiv.) dans le DCM (3.5 mL, 0.05 M) à 0°C, le 1-naphthol (37.6 mg, 0.261 mmole, 1.50 équiv.) a été ajouté suivie d'une solution fraîchement préparée de MeOTf (87 $\mu$ L, 0.087 mmole, 0.50 équiv., 1M/DCM). La réaction a été agitée à 0°C jusqu'à sa complétion observée par CCM (70 : 30; EtOAc : hexanes) avec l'apparition de **105** et le départ du (3-bromo-2-pyridyl)-glycosyl donneur. Le (-)-menthol (271 mg, 1.74 mmoles, 10.0 équiv.) a été ajoutée et la réaction a été agitée à la température de la pièce pendant 20-40h. Le mélange a été neutralisé à l'aide d'une goutte de triéthylamine et a été concentré *in vacuo*. Les ratios  $\alpha$ : $\beta$  ont été pris en RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) sur la mixture brute. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice avec un gradient (50:50 à 80:20; EtOAc:hexanes) afin d'enlever l'excès d'alcool utilisé. Le ratio  $\alpha$ : $\beta$  a été repris en RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) sur ce résidu. Les anomères ont été séparés par une chromatographie lente sur gel de silice (70:30; EtOAc:hexanes) menant à des mousses blanches.

## Fabrication des résines Gal3BrPyr 203 et Glu3BrPyr 205



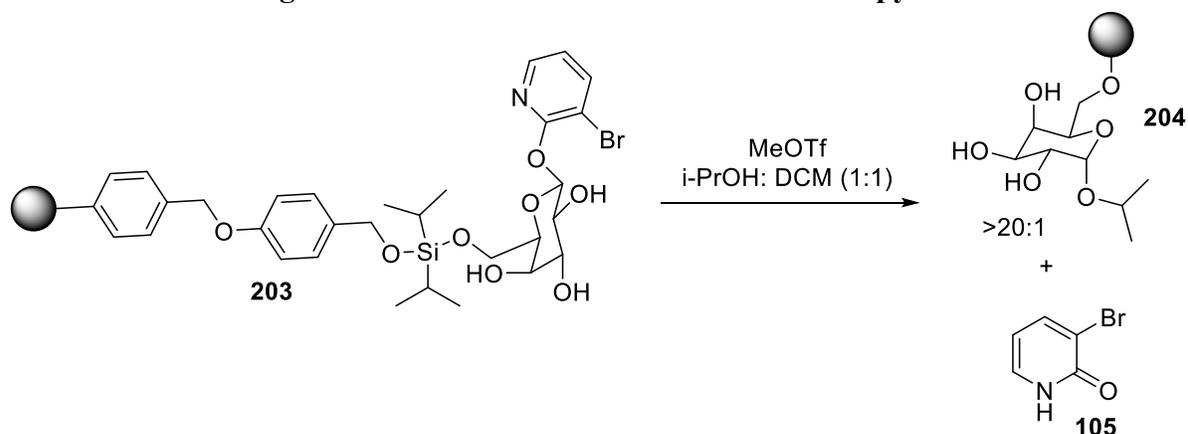
La résine de Wang (2.00 g, substitution 0.70 mmole/g résine) a été placée dans un récipient en verre conçu pour travailler avec de la résine (cylindre de verre aux extrémités rondes, muni d'un robinet relié à un fritté). Sous une atmosphère d'argon, la résine a été gonflée avec l'ajout de DMF anhydre (30 mL). L'imidazole (476 mg, 7.00 mmoles, 5.00 équiv.) a été ajouté suivie de la di-*iso*-propyldichlorosilane (0.28 mL, 1.54 mmoles, 1.10 équiv.) La réaction scellée a été placée sur l'agitateur mécanique pendant 8 h à la température de la pièce. Une fois l'agitation arrêtée, la résine a été lavée avec du DMF anhydre (3 x 30 mL). Une solution d'imidazole (476 mg, 7.00 mmoles, 5.00 équiv.) dans le DMF (30 mL) a été ajoutée à la résine nettoyée suivie de la di-*iso*-propyldichlorosilane (0.28 mL, 1.54 mmoles, 1.10 équiv.). La réaction a été mise sur l'agitateur mécanique pendant 6 h. La procédure de silylation de la résine a été reprise deux autres fois. Après la dernière vague de di-*iso*-propyldichlorosilane, résine a été lavée avec du DMF anhydre (5 x 30 mL). Une solution d'imidazole (476 mg, 7.00 mmoles, 5.00 équiv.) et de glycosyl donneur **109** ou **110** (188 mg, 0.56 mmole, 0.40 équiv.) dans le DMF (30 mL) a été ajoutée à la résine silylée. La réaction scellée a été placée sur l'agitateur mécanique pendant 5 h ou jusqu'à ce que la CCM ne présente plus de glycosyl donneur en solution ( $R_F=0.26$ , 10:90; MeOH :DCM). Advenant la disparition du donneur, l'ajout progressif de glycosyl donneur (47.1 mg, 0.14 mmole, 0.10 équiv.) a été effectué. Au-delà de 0.50 équivalent de glycosyl donneur, du MeOH (0.57 mL, 14.0 mmoles, 10.0 équiv.) a été ajouté. La réaction a été agitée 30 minutes. La résine a été filtrée sous vide et lavée avec DMF (3 x 30 mL, MeOH (3 x 30 mL), DCM (3 x 30 mL) et Et<sub>2</sub>O (2 x 30 mL). La résine-glycoside a été séchée sous vide 6 h. La résine de couleur crème (0.45-0.55 mmole/g résine) a été analysée en RMN HR-MAS (DMF-d<sub>7</sub>) (voir Figure 22).

## Quantification du chargement de la résine via le clivage avec HF



Une quantité connue de résine-glycoside a été placée dans un récipient en plastique. La résine a été traitée avec 3HF.NE<sub>3</sub> (10.0 équiv.) dans le THF pendant 3-4 h. L'apparition du glycoside a été suivie par CCM (R<sub>F</sub>=0.26, 10:90; MeOH :DCM). Le mélange a été neutralisé avec du bicarbonate de sodium et filtré avec un lavage au MeOH. Le filtrat a été évaporé. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie sur gel de silice (10:90; MeOH:DCM) menant à l'obtention du glycosyl donneur. La quantité de donneur récupéré est une représentation la quantité initialement accroché sur la résine-glycoside (0.45-0.55 mmole/g résine).

## Quantification du chargement de la résine via le relâchement de la pyridone



Une quantité connue de résine-glycoside a été placée dans un récipient en verre communément utilisé pour la synthèse de peptides sur support solide. La résine a été gonflée avec l'ajout d'un mélange DCM:*iso*-propanol (1:1). Une solution fraîchement préparée de MeOTf (0.20 équiv., 1M/DCM) a été ajoutée et la réaction scellée a été placée sur l'agitateur mécanique pour 3 h. La résine **204** a été filtrée et le filtrat a été évaporé. Le résidu a été dissous dans un volume exact de

DCM et la concentration en pyridone **105** a été déterminée à l'aide d'un spectrophotomètre UV à une longueur d'onde 260 nm. Le chargement calculé selon l'équation  $A = \epsilon lc$  est similaire à 0.45-0.55 mmole/g résine.

#### Détermination du coefficient d'extinction molaire de **105**

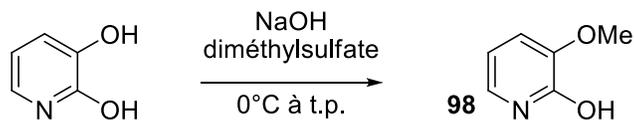
Une série de quatre dilutions de **105** dans le méthanol a été préparée. L'absorbance de chaque solution a été mesurée par spectrophotométrie UV une longueur d'onde 310 nm.

**Tableau P4.  $A_{310nm}$  de la 3-bromo-2-hydroxypyridine dans le DCM**

Entrée	Concentration de <b>105</b> (M)	Absorbance
1	0	0
2	0,00000102	0,0086
3	0,00000305	0,0247
4	0,00000508	0,0494
5	0,00000813	0,06
6	0,0000102	0,0734
7	0,000102	0,7137
8	0,000508	3,5803

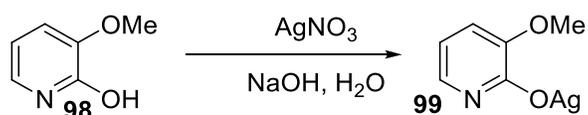
Le coefficient d'extinction molaire de **105** est  $\epsilon_{A310nm} : 7046.8 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ , soit la pente représentée sur le graphique à la Figure 17.

### 3-Méthoxy-2-hydroxypyridine (98)



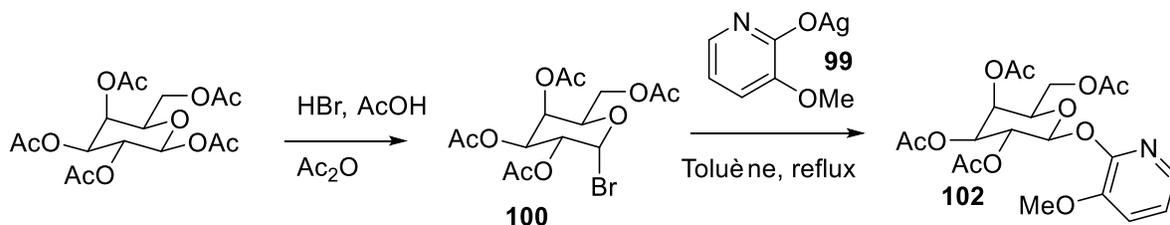
À 0°C, la 2,3-dihydroxypyridine (31.3 g, 0.28 mole, 1.00 équiv.) a été ajoutée à une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1.4 M (235 mL, 0.30 mole, 1.08 équiv.). Après 15 minutes, le diméthylsulfate (27.7 mL, 0.29 mol, 1.04 équiv.) a été ajouté goutte à goutte à la réaction à 0°C. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 3 h, puis elle a été neutralisée à pH=7 avec acide acétique. Le mélange a été extrait avec le chloroforme (3 x 400 mL). La phase organique a été lavée avec de la saumure (200 mL), puis séchée avec le sulfate de magnésium, filtrée et concentrée *in vacuo*. Un solide crème a été obtenu (30.0 g, 85%). **T<sub>fusion</sub>** : 118°C; **Formule** : C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>; **M.M.**: 125.1270 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3134, 3011, 2946, 1647, 1475 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.04 (dd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 7.4, 6.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  160.4, 149.9, 125.4, 114.7, 106.5, 55.8 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 148.0369, trouvée: 148.0375 (+3.97 ppm).

### Sel d'argent de la 3-méthoxy-2-hydroxypyridine (99)



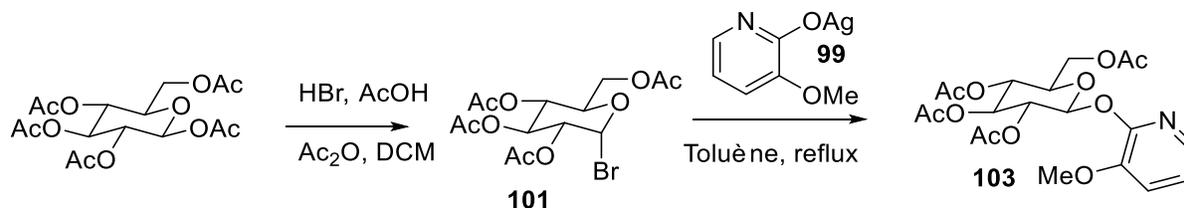
La 3-méthoxy-2-hydroxypyridine (30.0 g, 0.24 mole) a été ajoutée à une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0.34 M (0.90 L, 0.31 mole, 1.30 équiv.). L'addition d'une solution aqueuse de nitrate d'argent 0.68 M (353 mL, 0.24 mole, 1.00 équiv.) a généré un précipité noir et la suspension a été agitée 1 h à température ambiante. La réaction a été filtrée et le résidu a été lavé avec de l'eau (2 L) et méthanol (500 mL). Laisser sécher une nuit à l'air. Le sel a été pulvérisé et séché sous vide pendant 48 h. Le sel noir a été obtenu correspondant au sel d'argent de la 3-méthoxy-2-hydroxypyridine (52.3 g, 94%). **Formule** : C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>2</sub>Ag; **M.M.**: 231.9872 g/mol.

### (3-Méthoxy-2-pyridyl)-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-galactopyranoside (**102**)



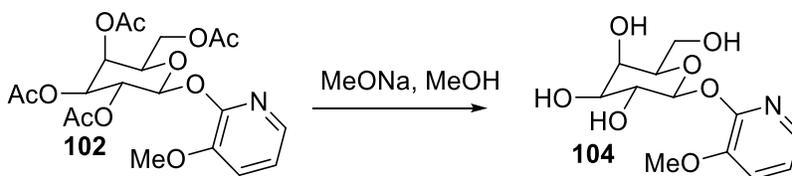
Sous atmosphère inerte, une solution de HBr (13.9 mL, 76.9 mmoles, 3.00 équiv., 30% dans AcOH) et Ac<sub>2</sub>O (0.60 mL, 6.40 mmoles, 0.25 équiv.) ont été ajoutés à un mélange de  $\beta$ -D-galactose pentaacétate (10.0 g, 25.6 mmoles) dans l'acide acétique (25.6 mL, 1.0 M). La réaction a été agitée pendant 2 h, puis de la glace a été ajoutée. Le mélange a été extrait avec DCM (2 x 200 mL). La phase organique a été lavée successivement avec de l'eau froide, avec une solution froide saturée en bicarbonate de sodium (200 mL) et avec de la saumure (150 mL). La phase organique a été séchée avec le sulfate de sodium, filtrée et concentrée pour donner une huile jaune. Le dérivé bromé **100** a été coévaporé avec du toluène, puis dissous dans le toluène anhydre (91.4 mL, 0.28 M). Le sel d'argent **99** (17.8 g, 76.9 mmoles, 3.00 équiv.) a été ajouté, puis la réaction a été portée à reflux sous une agitation vigoureuse pendant 3 h. La solution refroidie a été filtrée sur Célite™ avec l'EtOAc, puis concentrée. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (40:60; EtOAc:hexanes). L'anomère- $\beta$ -D **102** majoritaire a été obtenu sous forme d'un solide blanc (10.0 g, 86%). **T**<sub>fusion</sub> : 62-64°C ; **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** +35.3 (*c* 0.10, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>11</sub>; **M.M.**: 455.4160 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3012, 2940, 2863, 1742, 1465, 1370, 1222 cm<sup>-1</sup>; **RMN**<sup>1</sup>**H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.71 (dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 5.46 (dd, *J* = 3.5, 0.6 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 10.4, 3.5 Hz, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H) ppm; **RMN**<sup>13</sup>**C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.51, 170.45, 170.3, 169.5, 151.8, 144.4, 136.9, 119.4, 119.2, 94.1, 71.33, 71.30, 68.6, 67.1, 61.2, 56.1, 20.83, 20.81, 20.80, 20.76 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>11</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 478.1320, trouvée: 478.1328 (+1.77 ppm).

### (3-Méthoxy-2-pyridyl)-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranoside (103)



Selon la procédure décrite pour le composé **102**, en solubilisant le β-D-glucose pentaacétate (8.90 g, 22.8 mmoles) dans le DCM (22.8 mL, 1.0 M). L'addition de la 3-méthoxypyridone a mené à la formation de l'anomère-β-D **103** majoritaire a été obtenu sous forme d'un solide blanc (9.24 g, 89%). **T<sub>fusion</sub>** : 102.5-103.4°C; **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** +5.6 (*c* 0.10, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>11</sub>; **M.M.**: 455.4160 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  2982, 2941, 2833, 1747, 1456, 1222, 1034 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.41 – 5.30 (m, 2H), 5.24 – 5.18 (m, 1H), 4.27 (dd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 9.9, 4.4, 2.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.9, 170.5, 169.6, 169.5, 151.8, 144.4, 137.0, 119.5, 119.2, 93.7, 73.3, 72.4, 71.1, 68.4, 61.9, 56.1, 20.9, 20.82, 20.78 (2C) ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>11</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 478.1320, trouvée: 478.1321 (+0.19 ppm).

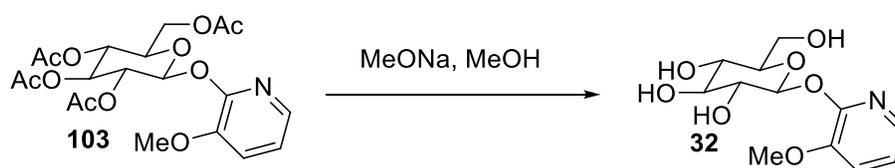
### (3-Méthoxy-2-pyridyl)-β-D-galactopyranoside (104)



Sous atmosphère inerte, une solution de MeONa (11.0 mL, 0.25 équiv., 0.5 M/MeOH) a été ajoutée à une solution du galactoside **102** (10.0 g, 21.9 mmoles) dans le MeOH (73 mL, 0.3 M). La réaction a été agitée pendant 1 h, puis l'Amberlite IRC-50S H<sup>+</sup> (6.74 g) a été ajoutée afin de neutraliser la base. Le mélange a été filtré et concentré *in vacuo* afin de donner un solide blanc correspondant à **104** (6.29 g, 100%). Le produit a été recristallisé dans l'éthanol donnant les cristaux blancs. **T<sub>fusion</sub>** : 106.5-107.5°C; **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** +0.7 (*c* 0.70, MeOH); **Formule** : C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>7</sub>;

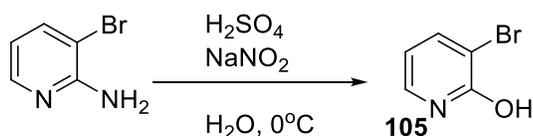
**M.M.:** 287.2680 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3349, 3050, 2969, 1439, 1033  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.70 (dd,  $J = 5.0, 1.4$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 7.9, 5.0$  Hz, 1H), 5.87 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.95 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 9.7, 8.1$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.74 – 3.72 (m, 3H), 3.63 (dd,  $J = 9.7, 3.4$  Hz, 1H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  154.1, 145.9, 137.8, 120.6, 119.8, 97.9, 77.1, 75.1, 71.9, 70.2, 62.3, 56.4 ppm; **HRMS** calculée pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_7\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> : 310.0903, trouvée: 310.0904 (+0.32 ppm).

### (3-Méthoxy-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glucopyranoside (**32**)



Selon la procédure décrite pour le composé **104**. Des cristaux blancs ont été obtenus correspondant à **32** (5.83 g, 100%). **T<sub>fusion</sub>** : 168°C; **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** -15.8 ( $c$  0.60, MeOH); **Formule** :  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_7$ ; **M.M.:** 287.2680 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3355, 3060, 2969, 1439, 1034  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.71 (dd,  $J = 5.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 7.9, 5.0$  Hz, 1H), 5.92 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (dd,  $J = 12.1, 2.0$  Hz, 1H), 3.71 (dd,  $J = 12.1, 4.6$  Hz, 1H), 3.59 – 3.55 (m, 1H), 3.52 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.49 – 3.42 (m, 2H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  153.9, 145.8, 137.8, 120.6, 119.9, 97.3, 78.3, 78.2, 74.5, 71.2, 62.4, 56.4 ppm; **HRMS** calculée pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_7\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> : 310.0903, trouvée: 310.0909 (+1.93 ppm).

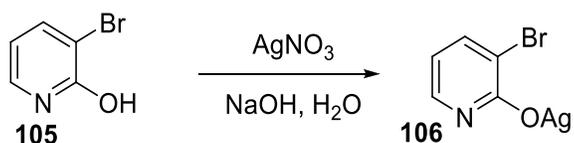
### 3-Bromo-2-hydroxypyridine (**105**)



À 0°C, une solution de nitrite de sodium (24.2 g, 0.35 mole, 4.84 équiv.) dans 175 mL d'eau a été ajoutée graduellement à une solution de 2-amino-3-bromo-2-pyridine (12.5 g, 72.4 mmoles) et d'acide sulfurique (35 mL, 0.66 mole, 9.10 équiv.) dans 175 mL d'eau. La libération du monoxyde d'azote gazeux a été observée. La réaction a été agitée pendant 1 h, puis elle a été neutralisée jusqu'à  $\text{pH} = 7$  à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium. La solution

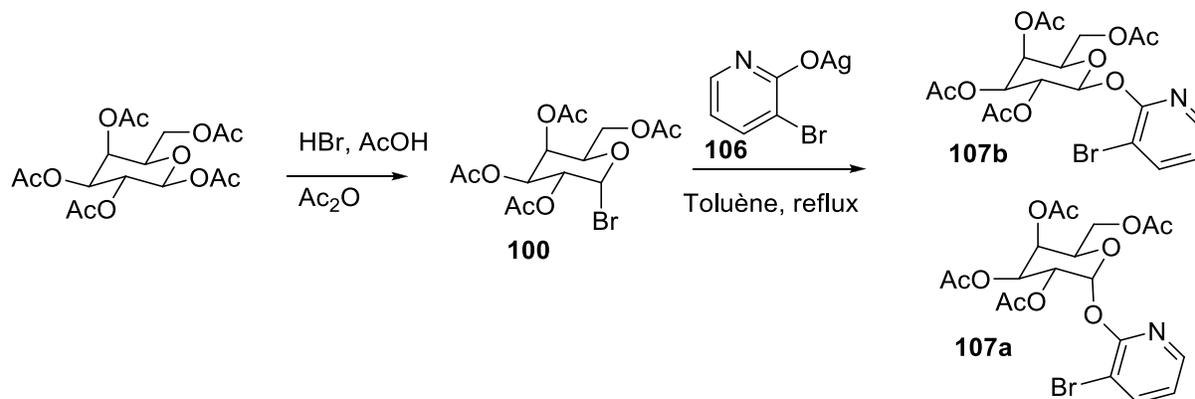
neutre a été extraite au chloroforme (3 x 200 mL). La phase organique a été lavée avec de la saumure (200 mL), puis séchée avec le sulfate de magnésium, filtrée et concentrée *in vacuo*. Un solide blanc crémeux a été obtenu (11.3 g, 90%). **T<sub>fusion</sub>** : 183°C; **ε<sub>A310nm</sub>** : ε<sub>A310nm</sub> : 7046.8 L·mol<sup>-1</sup>·cm<sup>-1</sup>; **Formule** : C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>BrNO; **M.M.**: 173.9970 g/mol; **IR** (film) ν<sub>max</sub> 3339, 3105, 2991, 2942, 1776, 1650, 1610, 1464 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (dd, *J* = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 6.4, 1.9 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 7.3, 6.4 Hz, 1H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.9, 143.9, 134.4, 115.7, 107.7 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>BrNONa (M+Na)<sup>+</sup> : 195.9369, trouvée: 195.9373 (+2.07 ppm).

### Sel d'argent de la 3-bromo-2-hydroxypyridine (106)



La 3-bromo-2-hydroxypyridine (8.90 g, 51.1 mmoles) a été ajoutée à une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0.34 M (150 mL, 51.1 mmoles, 1.00 équiv). L'addition d'une solution aqueuse de nitrate d'argent 0.68 M (75 mL, 51.1 mmoles, 1.00 équiv.) a généré un précipité gris et la suspension a été agitée 1 h à température ambiante. La réaction a été filtrée et le résidu a été lavé avec de l'eau (1 L) et méthanol (200 mL). Laisser sécher une nuit à l'air. Le sel a été séché sous vide pendant 48 h. Un sel gris a été obtenu correspondant au sel d'argent de la 3-bromo-2-hydroxypyridine (13.2 g, 92%). **Formule** : C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>BrNOAg; **M.M.**: 280.8572 g/mol.

**(3-Bromo-2-pyridyl)-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-β-D-galactopyranoside (107b) et (3-Bromo-2-pyridyl)-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-α-D-galactopyranoside (107a)**

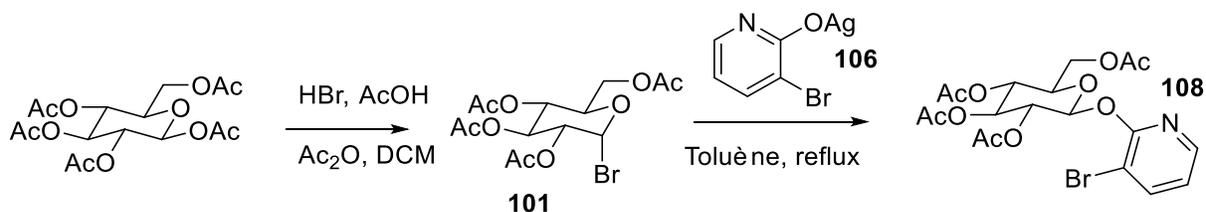


Selon la procédure décrite pour le composé **102**. À la deuxième réaction, le sel d'argent **106** (16.8 g, 60.0 mmol, 3.00 équiv.) a été ajouté et le mélange (**107a**:**107b**) a été obtenu. Le mélange a été purifié par chromatographie sur gel de silice (40:60; EtOAc:hexanes). L'anomère-β-D **107b** majoritaire a été obtenu sous forme d'un solide blanc (8.07 g, 80%) et l'anomère-α-D **107a** minoritaire a été obtenu sous forme d'un solide blanc (605 mg, 6%).

**Composé 107b** :  $T_{\text{fusion}}$  : 126.3-127.4°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  +13.0 ( $c$  0.10, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>10</sub>; **M.M.** : 504.2860 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3017, 2942, 1749, 1432, 1071 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.09 (dd,  $J$  = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J$  = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.01 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 5.59 (dd,  $J$  = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 5.47 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 5.16 (dd,  $J$  = 10.4, 3.5 Hz, 1H), 4.20 – 4.14 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.5, 170.4, 170.3, 169.4, 157.9, 145.5, 142.6, 120.0, 107.4, 95.1, 71.4, 71.1, 68.1, 67.1, 61.2, 20.84, 20.83, 20.80, 20.75 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>10</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 526.0319, trouvée : 526.0328 (+1.62 ppm).

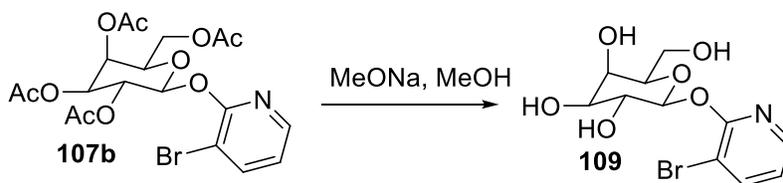
**Composé 107a** :  $T_{\text{fusion}}$  : 113-115°C  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  +15.6 ( $c$  0.25, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>10</sub>; **M.M.** : 504.2860 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3017, 1752, 1433, 1218 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.10 (dd,  $J$  = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J$  = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 5.63 – 5.56 (m, 2H), 5.41 (ddd,  $J$  = 11.8, 3.5, 1.3 Hz, 1H), 4.52 (td,  $J$  = 6.8, 0.7 Hz, 1H), 4.16 (dd,  $J$  = 11.3, 6.8 Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J$  = 11.3, 6.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.97 (s, 3H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.45 170.44, 170.36, 170.2, 158.0, 145.8, 142.5, 119.9, 107.9, 92.3, 68.5, 67.93, 67.88, 67.4, 61.5, 20.9, 20.79, 20.78 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>10</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 526.0319, trouvée : 526.0328 (+1.68 ppm).

### (3-Bromo-2-pyridyl)-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (**108**)



Selon la procédure décrite pour le composé **102**, en solubilisant le  $\beta$ -D-glucose pentaacétate (7.80 g, 20.0 mmoles) dans le DCM (20.0 mL, 1.0 M). À la deuxième réaction, le sel d'argent **106** (16.8 g, 60.0 mmoles, 3.00 équiv.) a été ajouté. L'anomère- $\beta$ -D **108** majoritaire a été obtenu sous forme d'un solide blanc (8.88 g, 88%).  $T_{\text{fusion}}$  : 122.8°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  +2.0 ( $c$  0.10,  $\text{CHCl}_3$ ); **Formule** :  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrNO}_{10}$ ; **M.M.** : 504.2860 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3118, 3066, 2981, 1754, 1439  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.85 (dd,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 7.7, 4.8$  Hz, 1H), 6.07 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.47 – 5.19 (m, 3H), 4.31 (dd,  $J = 12.4, 4.4$  Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J = 12.4, 2.3$  Hz, 1H), 3.96 (ddd,  $J = 9.7, 4.4, 2.3$  Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.8, 170.4, 169.5, 169.3, 157.8, 145.5, 142.6, 120.0, 107.4, 94.5, 73.0, 72.4, 70.6, 68.2, 61.8, 20.8, 20.8, 20.7 (2C) ppm; **HRMS** calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrNO}_{10}\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> : 526.0319, trouvée : 526.0328 (+1.63 ppm).

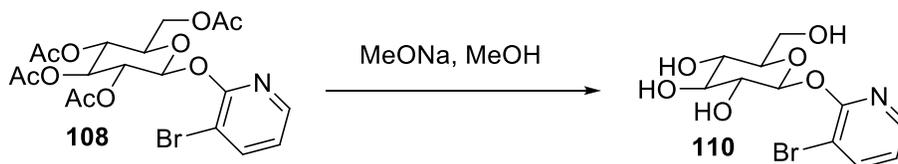
### (3-Bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-galactopyranoside (**109**)



Selon la procédure décrite pour le composé **104**. Des cristaux blancs ont été obtenus correspondant à **109** (5.34 g, 100%).  $T_{\text{fusion}}$  : 173.4-175.2°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -4.1 ( $c$  0.06,  $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ ; 1:1); **Formule** :  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrNO}_6$ ; **M.M.** : 336.1360 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3346, 3060, 2968, 1439  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.12 (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J = 7.7, 4.8$  Hz, 1H), 5.96 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.94 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 9.6, 8.3$  Hz, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 3H), 3.62 (dd,  $J = 9.6, 3.4$  Hz, 1H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  158.0,

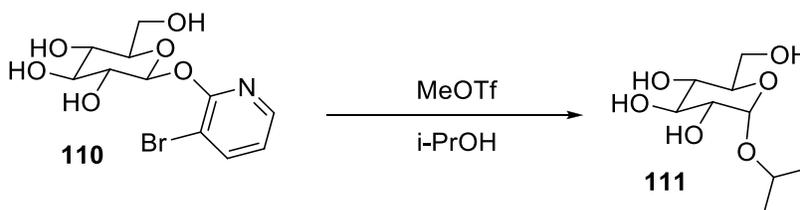
145.7, 142.7, 119.6, 106.5, 96.7, 75.9, 73.6, 69.9, 68.1, 60.2 ppm; **HRMS** calculée pour  $C_{11}H_{14}BrNO_6Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup> : 357.9897, trouvée : 357.9880 (-4.61 ppm).

### (3-Bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glucopyranoside (**110**)



Selon la procédure décrite pour le composé **104**. Des cristaux blancs ont été obtenus correspondant à **110** (4.25 g, 98%).  $T_{\text{fusion}}$  : 79.8°C;  $[\alpha]_D^{25}$  -12.8 ( $c$  0.13, MeOH); **Formule** :  $C_{11}H_{14}BrNO_6$ ; **M.M.** : 336.1360 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3355, 3065, 2936, 1651, 1439, 1076  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.13 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J$  = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J$  = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.00 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1H), 3.70 (dd,  $J$  = 11.6, 4.1 Hz, 1H), 3.61 – 3.54 (m, 1H), 3.53 – 3.48 (m, 1H), 3.49 – 3.42 (m, 2H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  159.8, 146.6, 143.9, 120.6, 108.3, 97.7, 78.5, 78.4, 74.4, 71.1, 62.4 ppm; **HRMS** calculée pour  $C_{11}H_{14}BrNO_6Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup> : 357.9897, trouvée : 357.9903 (+1.61 ppm).

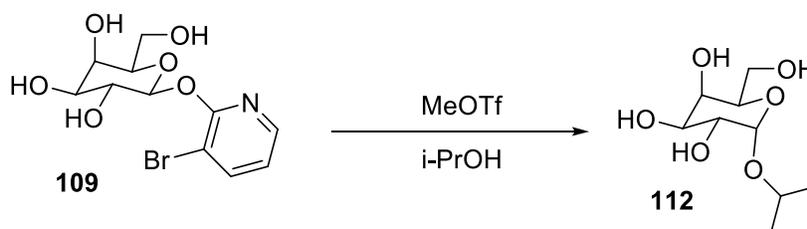
### *iso*-Propyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**111**)



À une solution du glycosyl donneur **110** (36.3 mg, 0.108 mmole) dans l'*iso*-propanol (0.56 mL, 0.2 M) à 0°C, une solution fraîchement préparée de MeOTf (32.4  $\mu$ L, 0.0324 mmole, 0.30 équiv., 1M/MeNO<sub>2</sub>) a été ajoutée. La complétion de la réaction a été observé par CCM ( $R_f$ =0.32, 10:90; MeOH:DCM) en 1 minute. Le mélange a été neutralisé à l'aide d'une goutte de triéthylamine et a été concentré in vacuo. Le ratio  $\alpha$ : $\beta$  (>20:1) a été pris en spectroscopie RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) sur le produit brut. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (10:90; MeOH:DCM). L'anomère- $\alpha$ -D a été isolé sous forme d'une mousse blanche (21.6 mg, 90%).

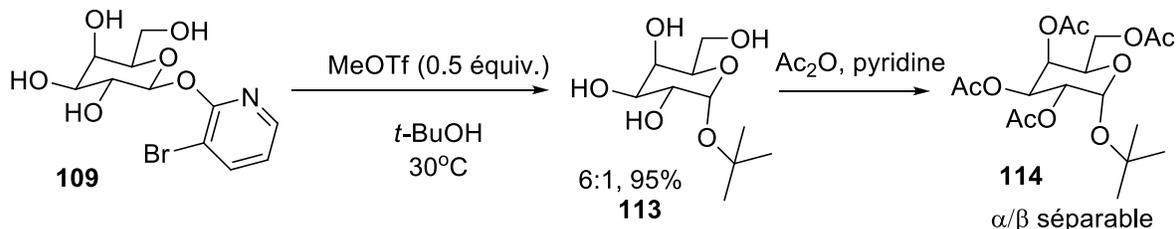
$[\alpha]_D^{25}$  -36.0 (*c* 0.08, MeOH); **Formule** : C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>; **M.M.** : 222.2370 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3350, 2960, 2835, 1455, 1222 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4.89 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.95 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.82 – 3.77 (m, 1H), 3.71 – 3.59 (m, 3H), 3.37 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  98.2, 75.1, 73.6, 73.5, 72.0, 70.9, 62.7, 23.7, 21.6 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 245.0996, trouvée : 245.0990 (-2.45 ppm).

### *iso*-Propyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (**112**)



Selon la procédure décrite pour le composé **111**. L'anomère- $\alpha$ -D **112** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (17.0 mg, 98%, >20:1).  $[\alpha]_D^{25}$  +14.0 (*c* 0.10, MeOH); **Formule** : C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>; **M.M.** : 222.2370 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3399, 2940, 2835, 1222 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4.92 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.93 (sept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.90 – 3.84 (m, 2H), 3.72 (dd, *J* = 5.0, 3.3 Hz, 2H), 3.69 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  98.6, 72.3, 71.6, 71.1, 70.9, 70.2, 62.7, 23.6, 21.6 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 245.0996, trouvée : 245.1003 (+3.19 ppm).

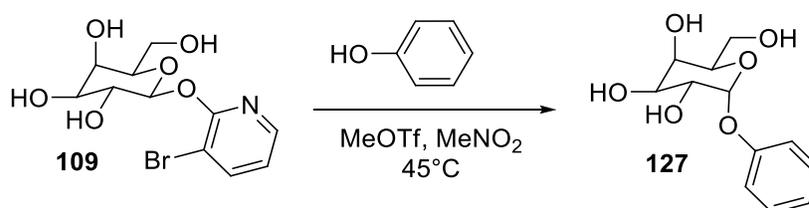
### *tert*-Butyl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (**114**)



À une solution du glycosyl donneur **109** (55.8 mg, 0.192 mmole) dans le *tert*-butanol (5.0 mL, 0.04 M) à 30°C, une solution fraîchement préparée de MeOTf (11.0  $\mu$ L, 0.0110 mmole, 0.50 equiv., 1M/MeNO<sub>2</sub>) a été ajoutée. La complétion de la réaction a été observé par CCM (10:90; MeOH:DCM) en 1 h. Le mélange a été neutralisé à l'aide d'une goutte de triéthylamine et a été

concentré *in vacuo*. Le ratio  $\alpha:\beta$  (6 :1) a été pris en spectroscopie RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) sur le produit brut. Le produit brut a été dissous dans la pyridine (1 mL) et l'anhydride acétique (1 mL) a été ajouté à 0°C. La réaction a été agitée pendant 10 h. À 0°C, du méthanol a été ajouté tranquillement, puis le mélange a été concentré *in vacuo*. Le mélange a été extrait avec l'EtOAc (5 mL) et une solution de HCl 1N (2 mL). La phase organique a été lavée avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (3 mL) et avec de la saumure (2 mL). La phase organique a été séchée avec le sulfate de sodium, filtrée et concentrée une mousse jaune. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (40:60; EtOAc:hexanes). L'anomère- $\alpha$ -D **114** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (63 mg, 80%).  $[\alpha]_D^{25} +123$  (*c* 0.42, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>10</sub>; **M.M.** : 404.4120 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3300, 2977, 1742, 1370, 1222 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.43 (dd, *J* = 3.4, 1.2 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 10.9, 3.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 4.38 (td, *J* = 6.6, 1.2 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.20 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.5, 170.4, 170.3, 170.1, 90.7, 75.8, 68.5, 68.4, 67.7, 65.8, 62.0, 28.3, 20.8, 20.72, 20.68, 20.66 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>10</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 427.1575, trouvée : 427.1584 (+2.1 ppm).

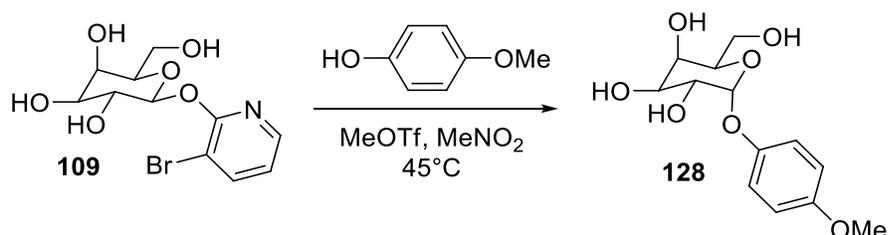
### Phényl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (**127**)



Le (2-pyridyl)- $\beta$ -D-galactosyl donneur **109** (23.8 mg, 0.0708 mmole) a été dissous à chaud (vers 80°C) dans le MeNO<sub>2</sub> (14.2 mL, 0.005 M). Le phénol (266 mg, 2.83 mmoles, 40.0 équiv.) a été ajouté à la solution refroidie à 45°C, suivie d'une solution fraîchement préparée de MeOTf (21.2  $\mu$ L, 0.0212 mmole, 0.30 équiv., 1M/MeNO<sub>2</sub>). La réaction a été agitée à 45°C jusqu'à sa complétion observée par CCM (10:90; MeOH:DCM) ou par MS ESI(+). Le mélange a été neutralisé à l'aide d'une goutte de triéthylamine et a été concentré *in vacuo*. Le ratio  $\alpha:\beta$  a été pris en spectroscopie RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) sur le produit brut. Le produit brut a été purifié par chromatographie lente sur gel de silice (10:90; MeOH:DCM) menant à l'obtention de fractions pures étant l'anomère- $\alpha$ -D majoritaire sous forme d'une mousse blanche (12.7 mg, 70%, 4.5 :1,  $\alpha:\beta$ ).  $[\alpha]_D^{25} +126$  (*c* 0.10, MeOH); **Formule** : C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>; **M.M.** : 256.2540 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$

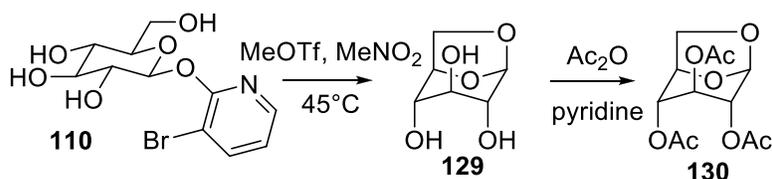
3337, 3063, 2918, 1598, 1493, 1352, 1225, 1077, 1033, 756  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN<sup>1</sup>H** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.27 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.00 (t,  $J = 7.39$  Hz, 1H), 5.49 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.02 – 3.90 (m, 4H), 3.74 – 3.63 (m, 2H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  158.9, 130.4, 123.4, 118.4, 99.8, 73.1, 71.4, 70.8, 70.0, 62.4 ppm; **HRMS** calculée pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> : 279.0839, trouvée : 279.0847 (+2.89 ppm).

#### 4-Méthoxyphényl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (128)



Selon la procédure décrite pour le composé **127** réalisée avec le 4-méthoxyphénol. Le composé **128** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (13.4 mg, 65%, 3.5 :1,  $\alpha$  : $\beta$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +154$  ( $c$  0.40, MeOH); **Formule** :  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_7$ ; **M.M.** : 286.2800 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3065, 3065, 2946, 2833, 1508, 1216, 1032  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.10 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 5.34 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 4.00 – 3.96 (m, 2H), 3.93 – 3.91 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.72 – 3.68 (m, 2H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  156.7, 152.9, 119.9, 115.5, 100.9, 73.0, 71.4, 70.9, 70.1, 62.5, 56.0 ppm; **HRMS** calculée pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> : 309.09447, trouvée : 309.09473 (+0.82 ppm).

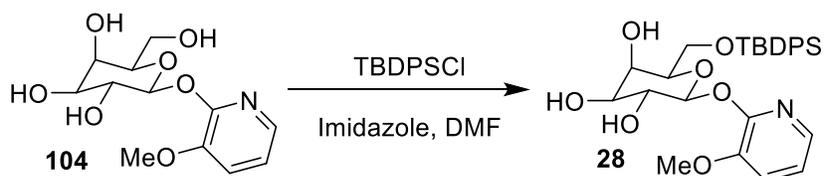
#### 2,3,4-tri-*O*-Acétyl-1,6-anhydro- $\beta$ -D-glucopyranoside (130)



Le (2-pyridyl)- $\beta$ -D-glucosyl donneur **110** (50.0 mg, 0.149 mmole) a été dissous à chaud (vers 80°C) dans le  $\text{MeNO}_2$  (30 mL, 0.005 M), puis la solution a été refroidie à 45°C. Une solution fraîchement préparée de MeOTf (4.5  $\mu\text{L}$ , 0.00450 mmole, 0.30 équiv., 1M/ $\text{MeNO}_2$ ) a été ajoutée. La réaction a été agitée à 45°C pendant 1 h. Le mélange a été neutralisé à l'aide d'une goutte de

triéthylamine et a été concentré *in vacuo*. Le produit brut a été dissous dans la pyridine (1 mL) et l'anhydride acétique (1 mL) a été ajouté à 0°C. La réaction a été agitée pendant 10 h. À 0°C, du méthanol a été ajouté tranquillement, puis le mélange a été concentré *in vacuo*. Le mélange a été extrait avec l'EtOAc (5 mL) et une solution de HCl 1N (2 mL). La phase organique a été lavée avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (3 mL) et avec de la saumure (2 mL). La phase organique a été séchée avec le sulfate de sodium, filtrée et concentrée une mousse jaune. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (40:60; EtOAc:hexanes). Le composé **130** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (36.0 mg, 85%).  $[\alpha]_D^{25}$  -60.0° (c 0.01, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub>; **M.M.** : 288.2520 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  2980, 1740, 1371, 1222, 1050, 1033 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.47 – 5.45 (m, 1H), 4.88 – 4.83 (m, 1H), 4.67 – 4.56 (m, 3H), 4.10 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 7.8, 5.7 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.2, 169.8, 169.2, 99.4, 73.9, 70.6, 69.9, 69.3, 65.5, 21.1, 21.0 (2C) ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>8</sub> (M+H)<sup>+</sup> : 289.0918, trouvée : 289.0911 (-2.41 ppm).

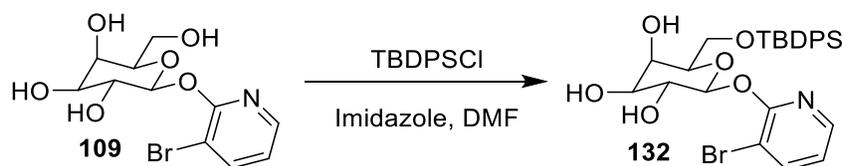
### (3-Méthoxy-2-pyridyl)-6-*O*-*tert*-butyldiphénylesilyl- $\beta$ -D-galactopyranoside (**28**)



À une solution du glycosyl donneur **104** (764 mg, 2.66 mmoles) et d'imidazole (724 mg, 10.64 mmoles, 4.00 équiv.) dans le DMF (5.3 mL, 0.5 M), le *tert*-butyl(chloro)diphénylesilane (0.73 mL, 2.79 mmoles, 1.05 équiv.) a été ajouté. La réaction a été agitée pendant 5 h. Le mélange a été concentré *in vacuo*, puis coévaporé avec du THF. Le mélange a été dilué dans un large volume d'EtOAc (130 mL). Cette solution a été extraite avec une solution saturée en bicarbonate de sodium (30 mL). La phase organique a été lavée avec de la saumure (2 x 30 mL), puis séchée avec le sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice avec un gradient (40:60 à 80:20; EtOAc:hexanes). Le composé **28** a été isolé sous forme d'un solide blanc (965 mg, 69%). **T<sub>fusion</sub>** : 96-97°C;  $[\alpha]_D^{25}$  -59.4 (c 0.10, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>7</sub>Si; **M.M.** : 525.6730 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3465, 3060, 2947, 1467, 1251, 1115, 761 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.68 (dd, *J* = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 4H), 7.42 – 7.27

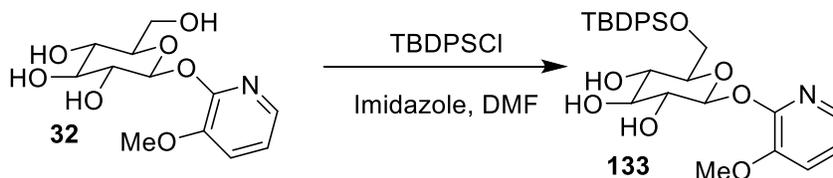
(m, 6H), 7.05 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J = 7.8, 5.0$  Hz, 1H), 5.91 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 2H), 3.90 (dd,  $J = 10.4, 6.6$  Hz, 1H), 3.84 (dd,  $J = 10.4, 5.3$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.78 – 3.71 (m, 2H), 1.00 (s, 9H) ppm; **RMN**<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  152.3, 144.3, 137.2, 135.8, 135.7, 133.3, 133.2, 129.8, 127.9, 127.8, 118.9, 118.7, 96.7, 75.2, 74.2, 71.5, 71.4, 68.9, 62.8, 55.9, 26.9, 19.3 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>7</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 548.2075, trouvée : 548.2078 (+0.45 ppm).

**(3-Bromo-2-pyridyl)-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\beta$ -D-galactopyranoside (132)**



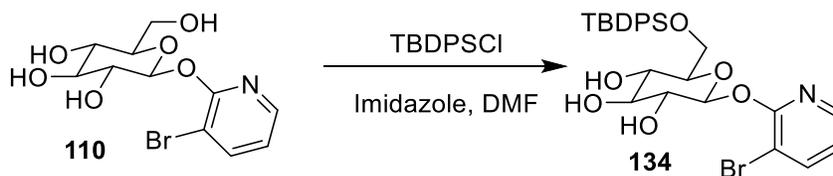
Selon la procédure décrite pour le composé **28**. Le composé **132** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (1.06 g, 73%).  $[\alpha]_D^{25} +8.7$  ( $c$  0.11, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>BrNO<sub>6</sub>Si; **M.M.** : 574.5430 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3401, 3065, 3003, 2929, 2856, 1583, 1429, 1068 cm<sup>-1</sup>; **RMN**<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.04 (dd,  $J = 4.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.68 – 7.65 (m, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 4H), 6.79 (dd,  $J = 7.7, 4.8$  Hz, 1H), 5.93 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.14 – 4.07 (m, 2H), 3.90 (dd,  $J = 10.6, 6.0$  Hz, 1H), 3.86 (dd,  $J = 10.6, 5.5$  Hz, 1H), 3.79 – 3.75 (m, 2H), 1.01 (s, 9H) ppm; **RMN**<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158.4, 145.6, 142.4, 135.8, 135.7, 133.2 (2C), 129.81, 129.79, 127.77, 127.76, 119.5, 107.8, 97.0, 75.3, 74.1, 71.2, 69.2, 63.2, 26.9, 19.3 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>BrNO<sub>6</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 596.1075, trouvée : 596.1079 (+0.80 ppm).

**(3-Méthoxy-2-pyridyl)-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl-β-D-glucopyranoside (133)**



Selon la procédure décrite pour le composé **28**. Le composé **133** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (853 mg, 70%).  $[\alpha]_D^{25}$  -0.31 (*c* 0.18, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **Formule** : C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>7</sub>Si; **M.M.** : 525.6730 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3387, 3079, 2937, 2864, 1468, 1114 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.70 (dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 4H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.31 (m, *J* = 7.9 Hz, 4H), 7.15 – 7.07 (m, 1H), 6.94 (dd, *J* = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 10.6, 5.0 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 10.6, 5.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 – 3.73 (m, 3H), 3.70 – 3.64 (m, 1H), 1.03 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  152.3, 144.3, 137.3, 135.80, 135.78, 133.23, 133.20, 129.8 (2C), 127.72, 127.71, 119.0, 118.7, 96.3, 76.7, 75.7, 73.1, 71.7, 64.7, 55.9, 26.9, 19.3 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>7</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 548.2075, trouvée: 548.2062 (-2.44 ppm).

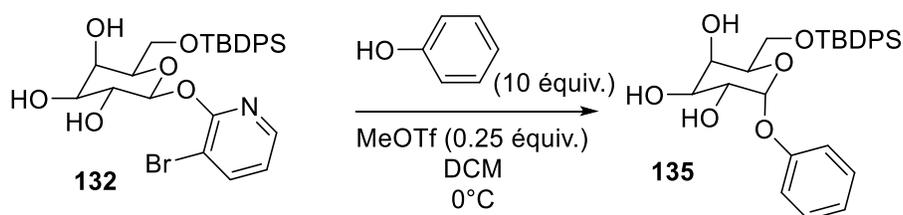
**(3-Bromo-2-pyridyl)-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl-β-D-glucopyranoside (134)**



Selon la procédure décrite pour le composé **28**. Le composé **134** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (756 mg, 75%).  $[\alpha]_D^{25}$  -8.7 (*c* 0.20, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>BrNO<sub>6</sub>Si; **M.M.** : 574.5430 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3327, 3078, 2937, 2863, 1588, 1438, 1068 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.06 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 4H), 7.42 – 7.28 (m, 6H), 6.87 – 6.83 (m, 1H), 5.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.92 – 3.89 (m, 2H), 3.82 – 3.71 (m, 3H), 3.68 – 3.63 (m, 1H), 1.02 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158.3, 145.7, 142.6, 135.82, 135.76, 133.0, 132.9, 130.0 (2C), 127.87, 127.85, 119.8, 107.7, 96.7, 76.7, 75.3,

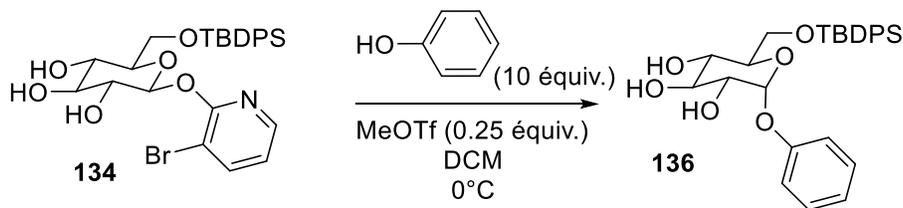
73.2, 72.1, 64.8, 26.9, 19.3 ppm; **HRMS** calculée pour  $C_{27}H_{33}BrNO_6Si$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> : 574.12550, trouvée : 574.12553 (+0.04 ppm).

### Phényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (**135**)



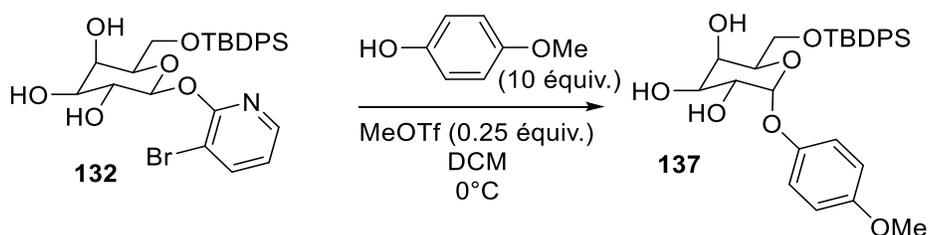
À une solution du glycosyl donneur **132** (26.4 mg, 0.0459 mmole) dans le DCM (0.46 mL, 0.1 M) à 0°C, le phénol (43.2 mg, 0.459 mmoles, 10.0 équiv.) a été ajouté suivie d'une solution fraîchement préparée de MeOTf (11.5  $\mu$ L, 0.0115 mmole, 0.25 équiv., 1M/DCM). La réaction a été agitée à 0°C par MS ESI(+). Le mélange a été neutralisé à l'aide d'une goutte de triéthylamine et a été concentré *in vacuo*. Le ratio  $\alpha$ : $\beta$  a été pris en spectroscopie RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) sur le produit brut. Le produit brut a été purifié par chromatographie rapide sur gel de silice avec un gradient (50:50 à 80:20; EtOAc:hexanes) afin d'enlever l'excès de phénol. Le ratio  $\alpha$ : $\beta$  a été repris en RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) sur ce résidu. Les anomères ont été séparés par une chromatographie lente sur gel de silice (70:30; EtOAc:hexanes) menant à une mousse blanche étant l'anomère- $\alpha$ -D majoritaire (20.0 mg, 88%, 10.0:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).  $[\alpha]_D^{25} +53.3$  ( $c$  0.04,  $CHCl_3$ ); **Formule** :  $C_{28}H_{34}O_6Si$ ; **M.M.** : 494.6590 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3344, 3078, 2938, 2865, 1595, 1497, 1115, 1079  $cm^{-1}$ ; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.64 – 7.58 (m, 4H), 7.43 – 7.22 (m, 8H), 7.17 – 7.13 (m, 2H), 7.02 – 6.98 (m, 1H), 5.47 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.01 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.97 – 3.91 (m, 3H), 3.85 (dd,  $J = 10.6, 5.3$  Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J = 10.6, 6.8$  Hz, 1H), 0.96 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  158.8, 136.8 (2C), 134.6, 134.5, 130.9(2C), 130.5, 128.8(2C), 123.4, 118.5, 99.7, 73.4, 71.5, 70.9, 70.1, 64.7, 27.3, 19.9 ppm; **HRMS** calculée pour  $C_{28}H_{34}O_6SiNa$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup> : 517.2017, trouvée : 517.1993 (-4.60 ppm).

### Phényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**136**)



Selon la procédure décrite pour le composé **135**. Le composé **136** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (18.7 mg, 80%, 9.2:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).  $[\alpha]_D^{25} +48.9$  (*c* 0.08, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>Si; **M.M.** : 494.6590 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3345, 3065, 3010, 2926, 2856, 1495, 1428, 1112, 1075 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.69 – 7.62 (m, 4H), 7.45 – 7.27 (m, 8H), 7.08 – 7.00 (m, 3H), 5.51 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.96 (dt, *J* = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 3.89 – 3.85 (m, 2H), 3.79 (dt, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 1.04 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  156.6, 135.8, 135.7, 133.1, 133.0, 130.02, 130.00, 129.8, 127.94, 127.89, 123.0, 117.1, 97.3, 74.8, 72.3, 71.8, 71.6, 64.3, 27.0, 19.4 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 517.2017, trouvée : 517.2024 (+1.30 ppm).

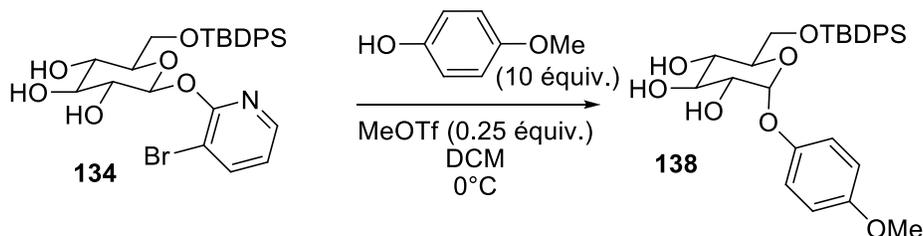
### 4-Méthoxyphényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (**137**)



Selon la procédure décrite pour le composé **135** réalisée avec le 4-méthoxyphénol. Le composé **137** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (15.6 mg, 84%, 9.0:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).  $[\alpha]_D^{25} +63.9$  (*c* 0.05, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub>Si; **M.M.** : 524.6850 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3384, 3065, 3010, 2930, 2857, 1506, 1464, 1428, 1213, 1111, 1033 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.70 – 7.62 (m, 4H), 7.46 – 7.33 (m, 6H), 6.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.46 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.21 – 4.18 (m, 1H), 4.02 – 3.92 (m, 3H), 3.92 – 3.89 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.05 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  155.5, 150.8, 135.8, 135.7, 133.1, 132.9, 130.1, 130.0, 128.0,

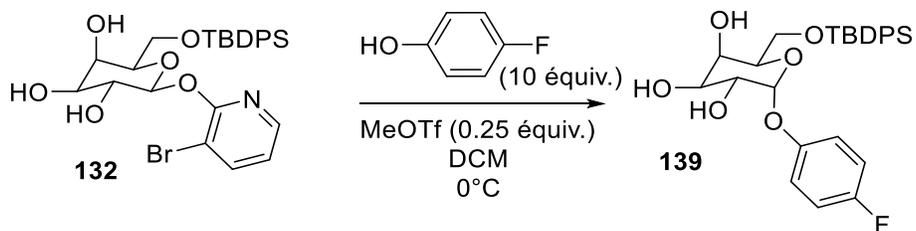
127.9, 118.5, 114.8, 98.8, 71.5, 70.6, 69.9, 69.8, 63.9, 55.8, 26.9, 19.3 ppm; **HRMS** calculée pour  $C_{29}H_{36}O_7SiNa$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup> : 547.2122, trouvée : 547.2133 (+1.90 ppm).

#### 4-Méthoxyphényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylesilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**138**)



Selon la procédure décrite pour le composé **135** réalisée avec le 4-méthoxyphénol. Le composé **138** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (17.6 mg, 80%, 6.6:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).  $[\alpha]_D^{25} +32.0$  ( $c$  0.05,  $CHCl_3$ ); **Formule** :  $C_{29}H_{36}O_7Si$ ; **M.M.** : 524.6850 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3374, 3058, 2929, 2853, 1508, 1464, 1428, 1216, 1113, 1039  $cm^{-1}$ ; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.68 – 7.64 (m, 4H), 7.46 – 7.32 (m, 6H), 6.98 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 6.77 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 5.38 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 3.94 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 3.89 – 3.87 (m, 2H), 3.86 – 3.82 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (dd,  $J$  = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J$  = 9.4, 3.8 Hz, 1H), 1.05 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  155.5, 150.6, 135.8, 135.7, 133.13, 133.05, 130.01, 130.00, 127.94, 127.90, 118.6, 114.8, 98.4, 74.8, 72.3, 71.8, 71.6, 64.4, 55.8, 27.0, 19.4 ppm; **HRMS** calculée pour  $C_{29}H_{36}O_7SiNa$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup> : 547.2122, trouvée : 547.2134 (+2.10 ppm).

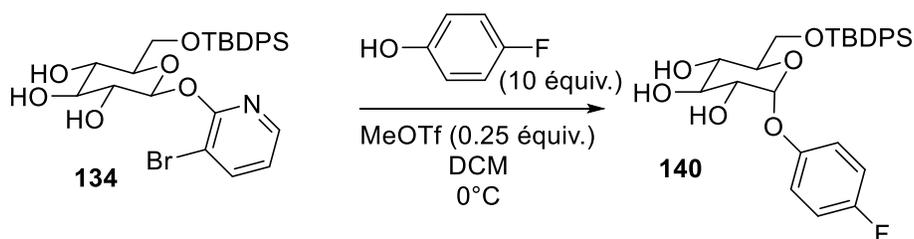
#### 4-Fluorophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylesilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (**139**)



Selon la procédure décrite pour le composé **135** réalisée avec le 4-fluorophénol. Le composé **139** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (15.7 mg, 82%, 6.6:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).  $[\alpha]_D^{25} +49.3$  ( $c$  0.03,  $CHCl_3$ ); **Formule** :  $C_{28}H_{33}FO_6Si$ ; **M.M.** : 512.6494 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3374, 3072, 3010, 2932, 2853, 1504, 1428, 1203, 1112, 1076  $cm^{-1}$ ; **RMN<sup>1</sup>H** (700 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.66 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 7.63 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 7.46 – 7.33 (m, 6H), 7.02 – 6.98 (m, 2H), 6.95 – 6.90 (m, 2H), 5.48 (d,  $J$

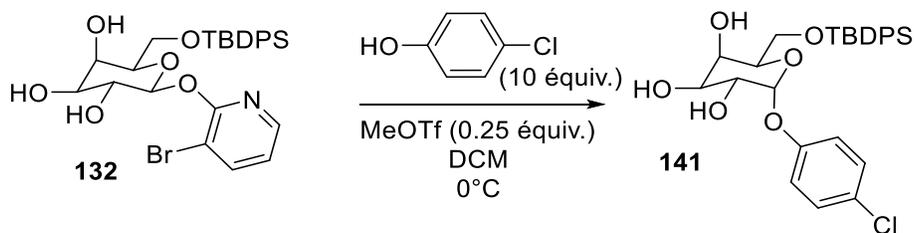
= 3.7 Hz, 1H), 4.19 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J = 9.2, 2.4$  Hz, 1H), 3.96 – 3.88 (m, 4H), 1.04 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158.6 (d,  $J = 240.8$  Hz), 152.89 (d,  $J = 2.3$  Hz), 135.8, 135.7, 133.0, 132.8, 130.10, 130.07, 128.0, 127.9, 118.48 (d,  $J = 8.1$  Hz), 116.17 (d,  $J = 23.1$  Hz), 98.5, 71.4, 70.8, 69.82, 69.74, 64.0, 26.9, 19.3  $\delta$  ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>FO<sub>6</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 535.1923, trouvée : 535.1933 (+1.81 ppm).

#### 4-Fluorophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**140**)



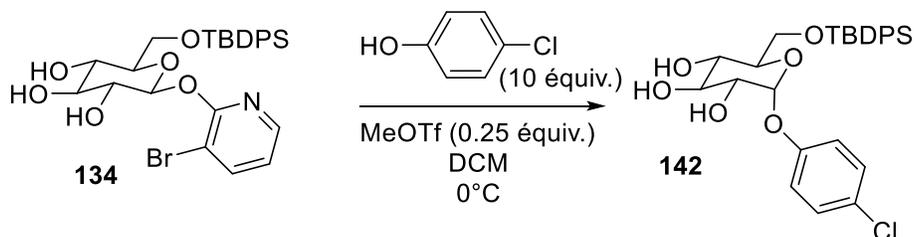
Selon la procédure décrite pour le composé **135** réalisée avec le 4-fluorophénol. Le composé **140** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (15.4 mg, 76%, 5.1:1,  $\alpha$ : $\beta$ ). **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** +11.4 ( $c$  0.06, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>FO<sub>6</sub>Si; **M.M.** : 512.6494 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3394, 3078, 3010, 2930, 2860, 1504, 1428, 1202, 1112, 1075 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.65 (d,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 7.46 – 7.31 (m, 6H), 7.02 – 6.98 (m, 2H), 6.95 – 6.91 (m, 2H), 5.41 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 3.94 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 3.87 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 3.78 (dt,  $J = 9.4, 4.5$  Hz, 1H), 3.71 – 3.65 (m, 2H), 1.05 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158.7 (d,  $J = 240.9$  Hz), 152.7 (d,  $J = 2.4$  Hz), 135.81, 135.71, 133.1, 133.00, 130.1, 130.0, 128.0, 127.9, 118.6 (d,  $J = 8.1$  Hz), 116.2 (d,  $J = 23.2$  Hz), 98.1, 74.7, 72.2, 71.8, 71.7, 64.3, 27.0, 19.4 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>FO<sub>6</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 535.1923, trouvée : 535.1937 (+2.69 ppm).

#### 4-Chlorophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (**141**)



Selon la procédure décrite pour le composé **135** réalisée avec le 4-chlorophénol. Le composé **141** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (17.3 mg, 83%, 7.2:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).  $[\alpha]_D^{25} +66.3$  ( $c$  0.05, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>ClO<sub>6</sub>Si; **M.M.** : 528.1010 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3373, 3058, 3010, 2928, 2856, 1490, 1428, 1230, 1112, 1033, 824 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.67 – 7.60 (m, 4H), 7.44 – 7.32 (m, 6H), 7.19 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 5.52 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 4.18 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J$  = 9.8, 3.7 Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J$  = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 3H), 1.03 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  155.3, 135.8, 135.7, 132.9, 132.8, 130.12, 130.09, 129.7, 128.0, 127.9, 118.3, 97.9, 71.4, 70.8, 69.8, 69.7, 63.9, 26.9, 19.3 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>ClO<sub>6</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 551.1627, trouvée : 551.1638 (+1.92 ppm).

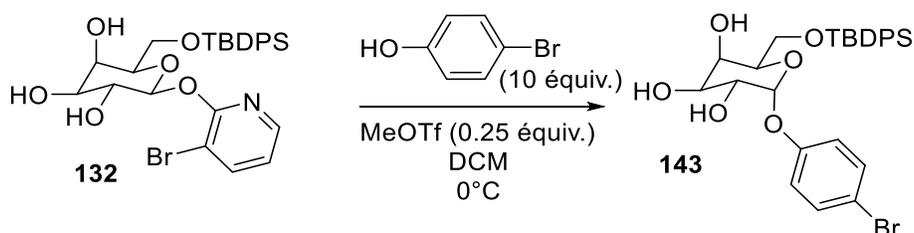
#### 4-Chlorophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**142**)



Selon la procédure décrite pour le composé **135** réalisée avec le 4-chlorophénol. Le composé **142** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (15.4 mg, 76%, 5.1:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).  $[\alpha]_D^{25} +46.6$  ( $c$  0.07, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>ClO<sub>6</sub>Si; **M.M.** : 528.1010 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3355, 3072, 3010, 2928, 2856, 1489, 1428, 1228, 1113, 1034, 824 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.66 – 7.62 (m, 4H), 7.46 – 7.33 (m, 6H), 7.20 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 6.97 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 5.45 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 3.95 (t,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 3.86 (dd,  $J$  = 3.9, 1.9 Hz, 2H), 3.75 – 3.66 (m, 3H), 1.04 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  155.1, 135.8, 135.7, 133.1, 133.00, 130.07, 130.05, 129.8,

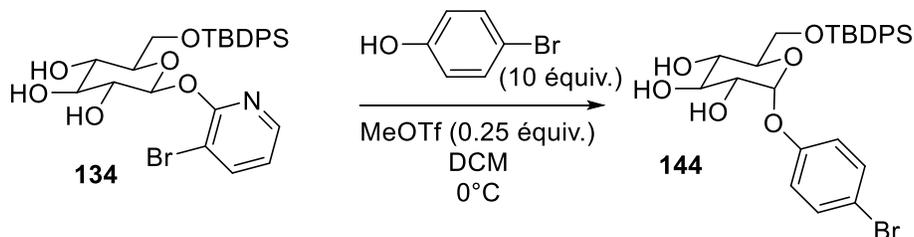
128.00, 127.95, 127.9, 118.4, 97.5, 74.6, 72.1, 71.79, 71.7, 64.2, 27.0, 19.4 ppm; **HRMS** calculée pour  $C_{28}H_{33}ClO_6SiNa$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup> : 551.1627, trouvée : 551.1638 (+1.93 ppm).

#### 4-Bromophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (**143**)



Selon la procédure décrite pour le composé **135** réalisée avec le 4-bromophénol. Le composé **143** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (16.9 mg, 85%, 8.0:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).  $[\alpha]_D^{25} +74.7$  ( $c$  0.08,  $CHCl_3$ ); **Formule** :  $C_{28}H_{33}BrO_6Si$ ; **M.M.** : 573.5550 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3376, 3017, 2930, 2857, 1486, 1219, 1112, 1073, 630  $cm^{-1}$ ; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.67 – 7.60 (m, 4H), 7.47 – 7.33 (m, 8H), 6.95 – 6.92 (m, 2H), 5.54 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 4.21 – 4.17 (m, 1H), 4.02 (dd,  $J$  = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 3.97 – 3.91 (m, 1H), 3.90 – 3.84 (m, 3H), 1.03 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  155.8, 135.8, 135.7, 132.9, 132.8, 132.6, 130.12, 130.10, 128.0, 127.9, 118.8, 115.3, 97.8, 71.3, 70.8, 69.8, 69.7, 63.9, 26.9, 19.3 ppm; **HRMS** calculée pour  $C_{28}H_{33}BrO_6SiNa$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup> : 595.1122, trouvée: 595.1126 (+0.61 ppm).

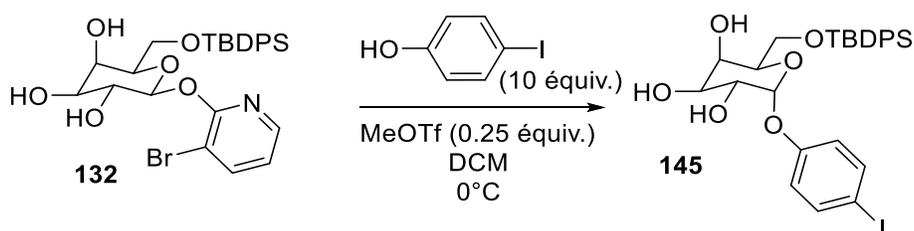
#### 4-Bromophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**144**)



Selon la procédure décrite pour le composé **135** réalisée avec le 4-bromophénol. Le composé **144** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (16.3 mg, 75%, 7.2:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).  $[\alpha]_D^{25} +56.5$  ( $c$  0.03,  $CHCl_3$ ); **Formule** :  $C_{28}H_{33}BrO_6Si$ ; **M.M.** : 573.5550 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3350, 3072, 3017, 2928, 2856, 1486, 1228, 1112, 630  $cm^{-1}$ ; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.66 – 7.62 (m, 4H), 7.46 – 7.28 (m, 8H), 6.92 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 5.46 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 3.97 – 3.92 (m, 1H), 3.85 (t,  $J$  =

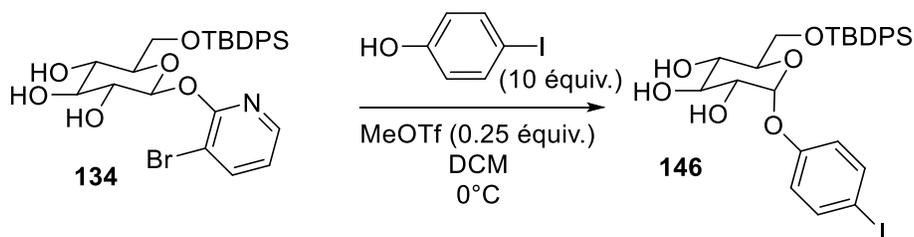
3.1 Hz, 2H), 3.73 – 3.66 (m, 3H), 1.04 (s, 9H) ppm; **RMN**<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.9, 135.8, 135.7, 133.04, 132.99, 132.6, 130.08, 130.06, 128.0, 127.9, 118.8, 115.4, 97.4, 74.6, 72.1, 71.8, 71.7, 64.2, 27.0, 19.4 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>BrO<sub>6</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 595.1122, trouvée : 595.1118 (-0.71 ppm).

#### 4-Iodophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (**145**)



Selon la procédure décrite pour le composé **135** réalisée avec le 4-iodophénol. Le composé **145** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (14.5 mg, 80%, 8.8:1,  $\alpha$ : $\beta$ ). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +24.7 (*c* 0.11, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>IO<sub>6</sub>Si; **M.M.** : 620.5555 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3397, 3071, 2931, 2893, 2857, 1483, 1427, 1229, 1111, 1078 cm<sup>-1</sup>; **RMN**<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 – 7.60 (m, 4H), 7.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.48 – 7.33 (m, 6H), 6.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.54 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.86 – 3.83 (m, 1H), 1.03 (s, 9H) ppm; **RMN**<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.6, 138.6, 135.8, 135.7, 132.9, 132.8, 130.13, 130.11, 127.97, 127.95, 119.2, 97.7, 85.6, 71.4, 70.8, 69.74, 69.72, 63.9, 26.9, 19.3 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>IO<sub>6</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 643.0983, trouvée : 643.0988 (+0.69 ppm).

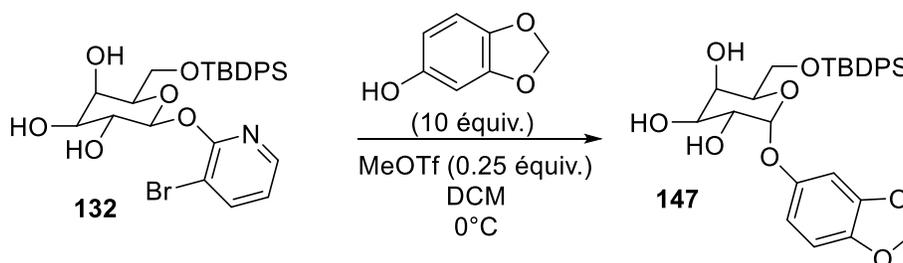
#### 4-Iodophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**146**)



Selon la procédure décrite pour le composé **135** réalisée avec le 4-iodophénol. Le composé **146** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (14.7 mg, 79%, 8.3:1,  $\alpha$ : $\beta$ ). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +65.8 (*c* 0.09,

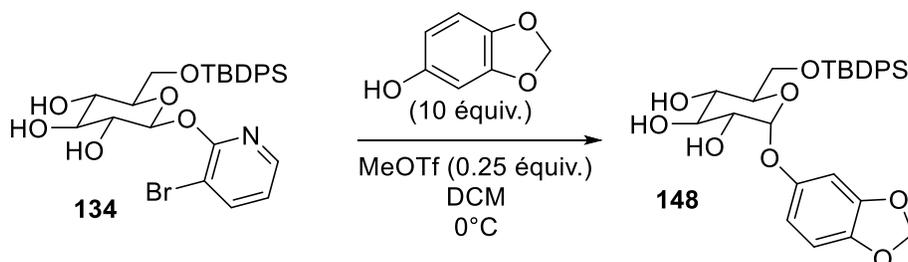
CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>IO<sub>6</sub>Si; **M.M.** : 620.5555 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3373, 3065, 2932, 2856, 1485, 1428, 1219, 1113, 1034 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.66 – 7.61 (m, 4H), 7.52 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.45 – 7.33 (m, 6H), 6.81 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 5.46 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 3.87 – 3.82 (m, 2H), 3.73 – 3.64 (m, 3H), 1.04 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  156.4, 138.6, 135.8, 135.7, 133.03, 132.99, 130.1, 130.0, 128.0, 127.9, 119.3, 97.2, 85.7, 74.6, 72.1, 71.8, 71.7, 64.2, 27.0, 19.4 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>IO<sub>6</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 643.0983, trouvée : 643.0970 (-2.08 ppm).

### Sésamyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (**147**)



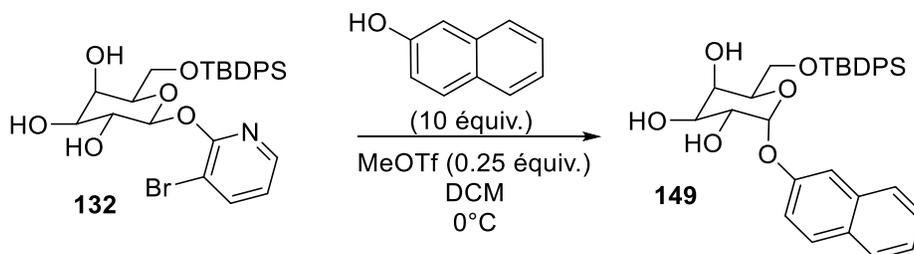
Selon la procédure décrite pour le composé **135** réalisée avec le sésamol. Le composé **147** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (17.8 mg, 93%, 7.0:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).  $[\alpha]_D^{25}$  +63.7 ( $c$  0.5, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>Si; **M.M.** : 538.6680 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3353, 3014, 2956, 2922, 1599, 1483, 1297, 1246, 766 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.67 – 7.61 (m, 4H), 7.44 – 7.32 (m, 6H), 6.73 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 6.66 – 6.60 (m, 2H), 5.88 (dd,  $J$  = 8.8, 1.1 Hz, 2H), 5.33 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 4.02 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 3.94 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 3.89 – 3.87 (m, 2H), 3.85 (dd,  $J$  = 10.6, 5.0 Hz, 1H), 3.80 (dd,  $J$  = 10.6, 7.0 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  152.0, 148.3, 143.32 135.8, 135.7, 133.0, 132.8, 130.08, 130.05, 128.0, 127.9, 109.4, 108.3, 101.5, 100.2, 98.9, 77.4, 71.4, 70.67, 69.8, 63.9, 26.9, 19.3 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 561.1915, trouvée : 561.1910 (-0.84 ppm).

### Sésamyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (148)



Selon la procédure décrite pour le composé **135** réalisée avec le sésamol. Le composé **148** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (16.6 mg, 93%, 6.0:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).  $[\alpha]_D^{25} +59.4$  (*c* 0.12, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>Si; **M.M.** : 538.6680 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3353, 3014, 2929, 2857, 1485, 1428, 1181, 1112, 1036 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.70 – 7.67 (m, 4H), 7.47 – 7.36 (m, 6H), 6.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.85 – 3.80 (m, 1H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 5.8, 3.7 Hz, 1H), 1.07 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  151.7, 148.1, 143.2, 135.7, 135.6, 133.0, 132.9, 129.88, 129.87, 127.80, 127.76, 109.5, 108.1, 101.4, 100.2, 98.34, 74.5, 72.1, 71.60, 71.58, 64.12, 26.8, 19.2 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 561.1915, trouvée : 561.1922 (+1.30 ppm).

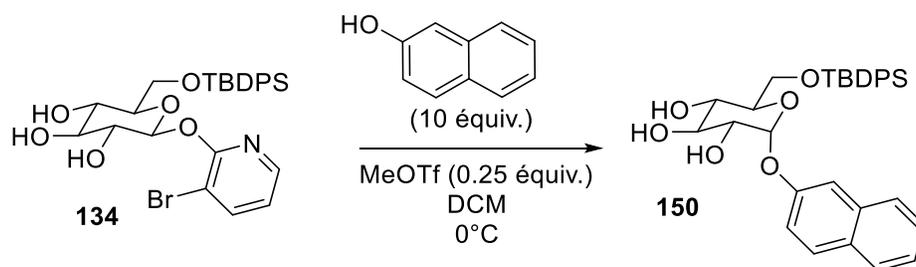
### 2-Naphthyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (149)



Selon la procédure décrite pour le composé **135** réalisée avec le 2-naphthol. Le composé **149** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (20.4 mg, 83%, 8.4:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).  $[\alpha]_D^{25} +100.2$  (*c* 0.06, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>Si; **M.M.** : 544.7190 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3360, 3052, 3013, 2930, 2891, 2856, 1600, 1511, 1467, 1427, 1106 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.76 (dd, *J* = 16.0, 8.5 Hz, 2H), 7.69 – 7.59 (m, 6H), 7.47 – 7.27 (m, 8H), 7.22 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 3.7

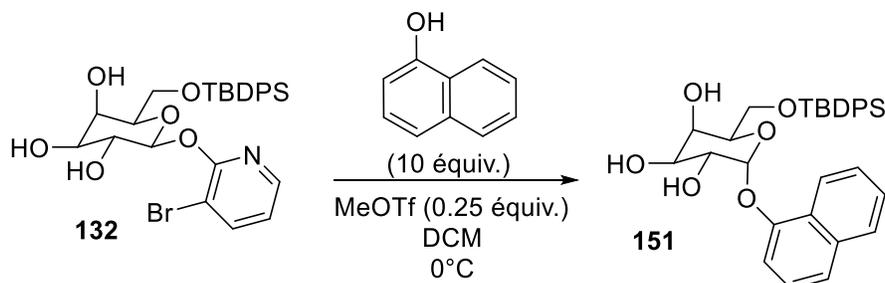
Hz, 1H), 4.23 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J = 9.8, 3.7$  Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J = 9.8, 3.2$  Hz, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 3H), 1.00 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  154.5, 135.8, 135.6, 134.4, 132.94, 132.85, 130.03, 130.00, 129.7, 128.0, 127.91, 127.90, 127.8, 127.4, 126.6, 124.6, 118.9, 111.4, 97.8, 71.5, 70.8, 69.9, 69.8, 64.0, 26.9, 19.2 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 567.2173, trouvée : 567.2166 (-1.31 ppm).

### 2-Naphthyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**150**)



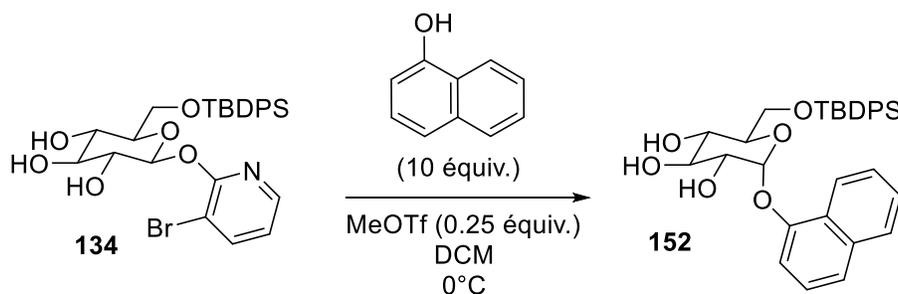
Selon la procédure décrite pour le composé **135** réalisée avec le 2-naphthol. Le composé **150** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (19.8 mg, 80%, 7.4:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).  $[\alpha]_D^{25} +43.3$  ( $c$  0.11, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>Si; **M.M.** : 544.7190 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3408, 3071, 2940, 2860, 1603, 1471, 1431, 1115 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.68 – 7.61 (m, 6H), 7.45 – 7.27 (m, 8H), 7.22 (dd,  $J = 8.9, 2.5$  Hz, 1H), 5.66 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 4.06 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 3H), 3.76 (dd,  $J = 12.1, 6.1$  Hz, 2H), 1.01 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  154.3, 135.8, 135.7, 135.8, 134.4, 133.1, 130.02, 129.98 (2C), 129.7, 127.90, 127.86, 127.8, 127.4, 126.6, 124.6, 118.9, 111.4, 97.4, 74.7, 72.3, 71.8, 71.8, 64.3, 26.9, 19.4 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 567.2173, trouvée : 567.2169 (-0.84 ppm).

### 1-Naphthyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (151)



Selon la procédure décrite pour le composé **135** réalisée avec le 1-naphthol. Le composé **151** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (21.3 mg, 83%, 8.2:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).  $[\alpha]_D^{25} +59.3$  ( $c$  0.06,  $\text{CHCl}_3$ ); **Formule** :  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Si}$ ; **M.M.** : 544.7190 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3420, 3050, 2940, 2867, 1429, 1273, 1083  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN<sup>1</sup>H** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 – 8.13 (m, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 4H), 7.55 – 7.27 (m, 10H), 7.16 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.81 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.27 – 4.22 (m, 1H), 4.18 – 4.15 (m, 2H), 3.98 – 3.86 (m, 3H), 1.01 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.1, 135.8, 135.6, 134.5, 133.0, 132.8, 130.03, 130.00, 128.0, 127.90, 127.88, 126.6, 126.1, 125.9, 125.8, 122.23, 121.4, 109.1, 97.6, 71.6, 70.8, 70.00, 69.95, 63.9, 26.9, 19.2 ppm; **HRMS** calculée pour  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{SiNa}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> : 567.2173, trouvée : 567.2176 (+0.49 ppm).

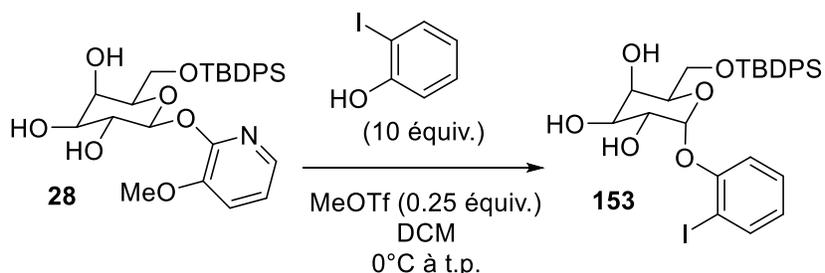
### 1-Naphthyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (152)



Selon la procédure décrite pour le composé **135** réalisée avec le 1-naphthol. Le composé **152** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (17.7 mg, 80%, 7.3:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).  $[\alpha]_D^{25} +38.8$  ( $c$  0.08,  $\text{CHCl}_3$ ); **Formule** :  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Si}$ ; **M.M.** : 544.7190 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3389, 3071, 2937, 2866, 1602, 1467, 1266, 1116, 1053  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 – 8.15 (m, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 4H), 7.54 – 7.49 (m, 3H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 6H), 7.13 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.74 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 4.18 (dd,  $J = 9.3, 8.6$  Hz, 1H), 3.88 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H),

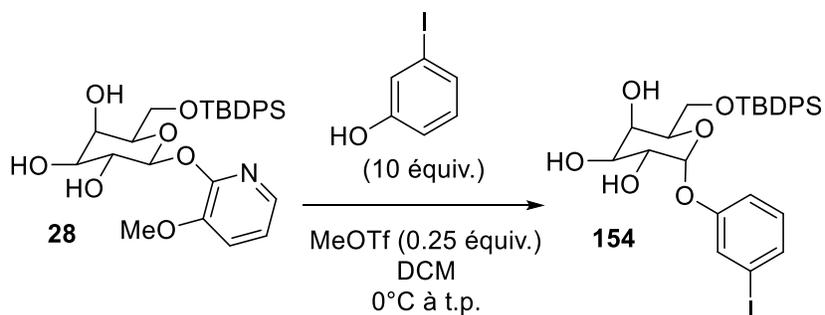
3.90 – 3.86 (m, 1H), 3.83 – 3.77 (m, 3H), 1.03 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.9, 135.8, 135.7, 134.70, 134.70, 132.97, 130.01, 130.01, 128.0, 127.92, 127.88, 126.6, 126.0, 125.9, 125.8, 122.5, 121.5, 109.1, 97.2, 74.9, 72.5, 72.0, 71.7, 64.4, 27.0, 19.3 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 567.2173, trouvée : 567.2172 (-0.17 ppm).

### 2-Iodophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (**153**)



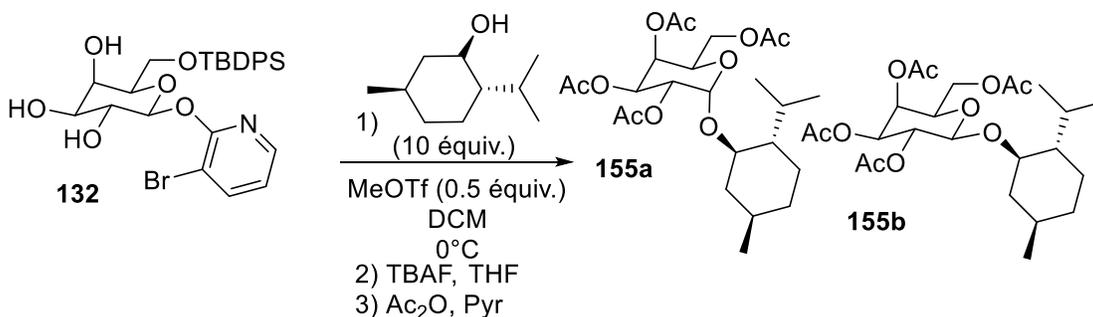
Selon la proc\u00e9dure d\u00e9crite pour le compos\u00e9 **135** r\u00e9alis\u00e9e avec le 2-iodoph\u00e9nol. Le compos\u00e9 **153** a \u00e9t\u00e9 isol\u00e9 sous forme d'une mousse blanche (10.4 mg, 63%, 5.8:1,  $\alpha$ : $\beta$ ). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +64.8 (*c* 0.02, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>IO<sub>6</sub>Si; **M.M.** : 620.5555 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3343, 3004, 2858, 1584, 1471, 1219 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 4H), 7.45 – 7.32 (m, 6H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 6.80 (ddd, *J* = 7.9, 6.9, 1.9 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 9.7, 3.2 Hz, 1H), 4.01 – 3.96 (m, 1H), 3.94 – 3.89 (m, 3H), 1.04 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.3, 139.2, 135.8, 135.7, 133.0, 132.9, 130.2, 130.1 (2C), 128.0, 127.9, 124.7, 115.8, 99.4, 87.6, 71.8, 71.3, 69.9, 69.5, 63.8, 26.9, 19.3 ppm; **HRMS** calcul\u00e9e pour C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>IO<sub>6</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 643.0983, trouv\u00e9e : 643.0982 (-0.21 ppm).

### 3-Iodophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (**154**)



Selon la procédure décrite pour le composé **135** réalisée avec le 3-iodophénol. Le composé **154** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (9.7 mg, 65%, 6.5:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).  $[\alpha]_D^{25} +45.7$  ( $c$  0.05,  $\text{CHCl}_3$ ); **Formule** :  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{IO}_6\text{Si}$ ; **M.M.** : 620.5555 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3070, 2928, 2856, 1583, 1471, 1218, 1077  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN<sup>1</sup>H** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 – 7.60 (m, 4H), 7.53 – 7.32 (m, 7H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.04 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 6.97 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.57 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 4.20 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J = 9.7, 3.7$  Hz, 1H), 3.98 – 3.83 (m, 4H), 1.04 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.2, 149.8, 135.8, 135.6, 132.9, 132.8, 132.0, 131.1, 130.11, 130.10, 128.0 (2C), 126.2, 116.1, 97.7, 71.3, 70.8, 69.8, 69.7, 64.0, 26.9, 19.3 ppm; **HRMS** calculée pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{IO}_6\text{SiNa}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> : 643.0983, trouvée : 643.0988 (+0.71 ppm).

### (-)-Menthyl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (**155a**) et (-)-Menthyl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-galactopyranoside (**155b**)



À une solution du  $\beta$ -D-galactosyl donneur **132** (64.4 mg, 0.112 mmole) dans le DCM (1.1 mL, 0.1 M) à 0°C, le (-)-menthol (175 mg, 1.12 mmoles, 10.0 équiv.) a été ajouté suivie d'une solution fraîchement préparée de MeOTf (56.0  $\mu\text{L}$ , 0.056 mmole, 0.50 équiv., 1 M/DCM). La réaction a

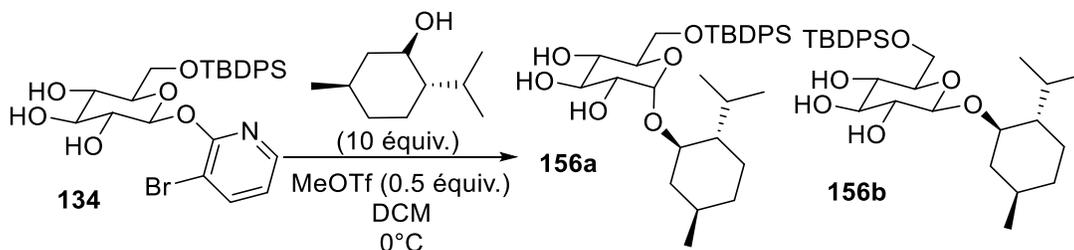
été agitée à 0°C pendant 2.5 h. Le mélange a été neutralisé à l'aide d'une goutte de pyridine et a été concentré *in vacuo*. Le ratio  $\alpha$ : $\beta$  a été pris en spectroscopie RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) sur le produit brut. Le produit brut a été purifié par chromatographie rapide sur gel de silice avec un gradient (50:50 à 80:20; EtOAc:hexanes) afin d'enlever l'excès d'alcool utilisé. Les produits  $\alpha$ : $\beta$  (51.1 mg, 82%, 2.5:1,  $\alpha$ : $\beta$ ) n'étant pas séparable, la mixture a été traitée avec TBAF (0.18 mL, 0.184 mmole, 2.00 équiv., 1 M/THF) dans le THF (0.92 mL, 0.1 M) durant 5 h. La pyridine (1 mL) et l'anhydride acétique (1 mL) ont été ajoutés à la réaction. La réaction a été agitée pendant 10 h, puis extraite avec l'EtOAc (5 mL) et une solution de HCl 1N (3 mL). La phase organique a été lavée avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (3 mL) et avec de la saumure (2 mL). La phase organique a été séchée avec le sulfate de sodium, filtrée et concentrée. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (40:60; EtOAc:hexanes). L'anomère- $\alpha$ -D **155a** et de l'anomère- $\beta$ -D **155b** ont été séparés sous forme de mousse blanche.

**Composé 155a** :  $[\alpha]_D^{25} +14.3$  (*c* 0.04, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>10</sub>; **M.M.** : 486.5580 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  2919, 2850, 1748, 1226 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.45 (dd, *J* = 3.4, 1.3 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 11.0, 3.4 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 4.37 (td, *J* = 6.5, 1.2 Hz, 1H), 4.09 – 4.08 (m, 1H), 4.07 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.29 (td, *J* = 10.7, 4.3 Hz, 1H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.68 – 1.56 (m, 3H), 1.44 – 1.34 (m, 1H), 1.33 – 1.24 (m, 2H), 1.08 – 1.00 (m, 1H), 0.95 (dd, *J* = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.6, 170.54, 170.46, 170.3, 98.3, 82.6, 68.8, 68.6, 67.8, 66.6, 62.5, 48.6, 42.9, 34.3, 31.8, 25.0, 22.9, 22.5, 21.2, 20.89, 20.86, 20.81, 20.79, 15.9 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>10</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 509.2357, trouvée : 509.2355 (-0.47 ppm).

**Composé 155b** :  $[\alpha]_D^{25} -1.6$  (*c* 0.04, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>10</sub>; **M.M.** : 486.5580 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  2919, 2850, 1749, 1370, 1223 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.36 (dd, *J* = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 10.4, 7.9 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 10.4, 3.5 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 11.2, 6.7 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 11.2, 6.7 Hz, 1H), 3.86 (td, *J* = 6.7, 1.0 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 10.7, 4.3 Hz, 1H), 2.28 (dtd, *J* = 13.8, 7.1, 2.6 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95 – 1.90 (m, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.38 – 1.30 (m, 1H), 1.27 – 1.17 (m, 2H), 1.00 – 0.93 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.84 – 0.77 (m, 2H), 0.72 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.62, 170.56, 170.4, 169.6, 99.9, 79.8, 71.3, 70.6, 69.2, 67.3, 61.7, 47.6, 41.2, 34.3, 31.6, 25.0, 23.0, 22.4, 21.1, 21.0,

20.9, 20.80, 20.76, 15.5 ppm; **HRMS** calculée pour  $C_{24}H_{38}O_{10}Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup> : 509.2357, trouvée : 509.2364 (+1.34 ppm).

**(-)-Menthyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (156a) et (-)-Menthyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (156b)**



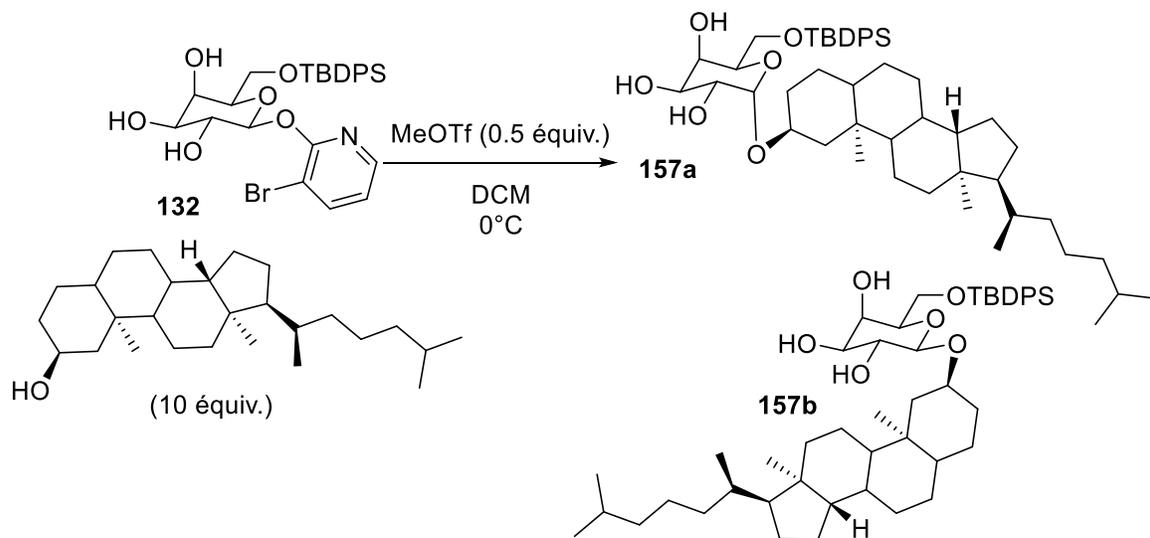
Selon la procédure décrite pour le composé **135** réalisée avec le (-)-menthol. Les composés **156a** et **156b** ont été isolés sous forme de mousses blanches (30.0 mg, 75%, 2.4:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).

**Composé 156a** :  $[\alpha]_D^{25} +20.0$  ( $c$  0.15,  $CHCl_3$ ); **Formule** :  $C_{32}H_{48}O_6Si$ ; **M.M.** : 556.8150 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3408, 2937, 2867, 1432, 1040  $cm^{-1}$ ; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.71 – 7.67 (m, 4H), 7.46 – 7.37 (m, 6H), 4.92 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 2H), 3.74 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 3.61 (td,  $J = 9.2, 1.8$  Hz, 1H), 3.50 – 3.44 (m, 1H), 3.34 (td,  $J = 10.7, 4.4$  Hz, 1H), 2.14 (dtd,  $J = 13.8, 7.0, 2.6$  Hz, 1H), 2.08 – 2.02 (m, 1H), 1.64 (dd,  $J = 9.3, 6.6$  Hz, 2H), 1.34 – 1.24 (m, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.00 – 0.93 (m, 2H), 0.92 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.80 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.78 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  135.8, 135.7, 133.1, 133.0, 130.1, 130.0, 128.0, 127.9, 99.7, 81.2, 74.9, 72.9, 72.5, 70.7, 64.9, 48.8, 42.9, 34.3, 31.7, 27.0, 25.7, 22.9, 22.4, 21.3, 19.4, 15.8 ppm, **HRMS** calculée pour  $C_{32}H_{48}O_6SiNa$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup> : 579.3112, trouvée : 579.3124 (+2.01 ppm).

**Composé 156b** :  $[\alpha]_D^{25} -15.9$  ( $c$  0.08,  $CHCl_3$ ); **Formule** :  $C_{32}H_{48}O_6Si$ ; **M.M.** : 556.8150 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3400, 2922, 1218, 773  $cm^{-1}$ ; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.70 – 7.66 (m, 4H), 7.45 – 7.37 (m, 6H), 4.35 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 2H), 3.67 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 3.59 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 3.46 (td,  $J = 10.9, 4.3$  Hz, 1H), 3.39 (dd,  $J = 9.5, 4.7$  Hz, 1H), 3.35 (dd,  $J = 9.1, 7.7$  Hz, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 2.08 – 2.03 (m, 1H), 1.69 – 1.61 (m, 2H), 1.24 – 1.17 (m, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.97 – 0.93 (m, 2H), 0.92 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.86 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.67 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  135.8, 135.7, 132.94, 132.92, 130.1 (2C), 128.0 (2C), 99.4, 76.6, 74.5, 73.7, 72.7, 65.0, 48.0, 40.8, 34.5, 31.7, 29.9, 26.9, 25.4, 23.3, 22.4, 21.1,

19.4, 15.9 ppm; **HRMS** calculée pour  $C_{32}H_{48}O_6SiNa$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup> : 579.3112, trouvée : 579.3121 (+1.47 ppm).

**Dihydrocholestanyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (157a)**  
**et Dihydrocholestanyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\beta$ -D-galactopyranoside (157b)**

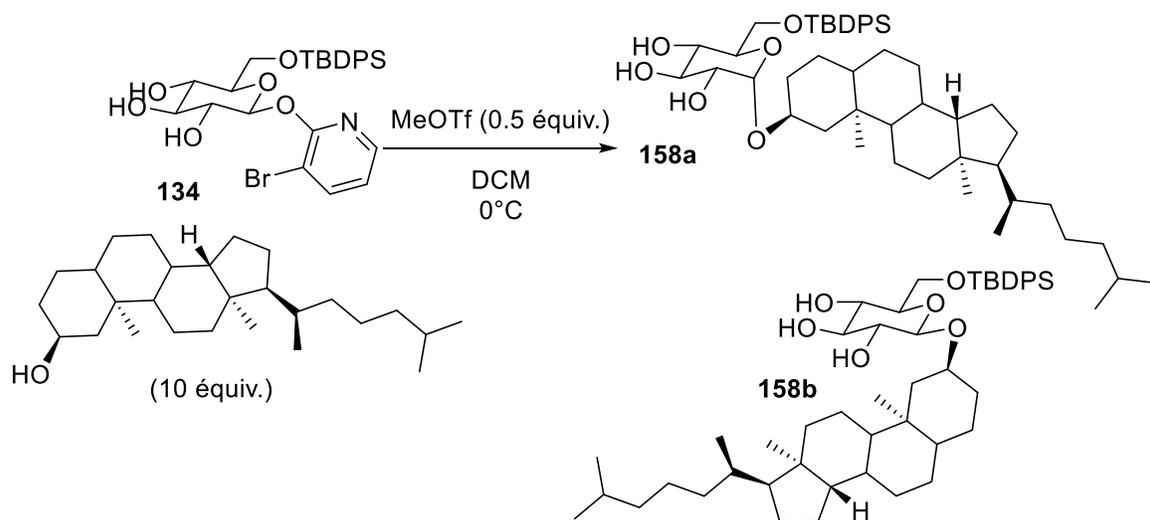


Selon la procédure décrite pour le composé **135** réalisée avec le dihydrocholestanol. Les composés **157a** et **157b** ont été isolés sous forme de mousses blanches (14.9 mg, 83%, 2.3:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).

**Composé 157a** :  $[\alpha]_D^{25} +5.7$  ( $c$  0.04,  $CHCl_3$ ); **Formule** :  $C_{49}H_{76}O_6Si$ ; **M.M.** : 789.2260 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3457, 2929, 2860, 1470, 1116, 915  $cm^{-1}$ ; **RMN<sup>1</sup>H** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.72 – 7.65 (m, 4H), 7.46 – 7.35 (m, 6H), 5.04 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 4.11 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 3.93 – 3.84 (m, 3H), 3.77 (dd,  $J$  = 9.7, 4.0 Hz, 1H), 3.71 (dd,  $J$  = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.91 – 1.75 (m, 4H), 1.72 (dt,  $J$  = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 1.64 (dd,  $J$  = 13.0, 3.8 Hz, 1H), 1.60 – 1.44 (m, 5H), 1.38 – 1.26 (m, 7H), 1.23 – 1.16 (m, 3H), 1.16 – 1.08 (m, 4H), 1.06 (s, 9H), 1.05 – 0.92 (m, 3H), 0.90 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 3H), 0.85 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.64 (s, 3H), 0.62 – 0.54 (m, 1H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  135.8, 135.7, 133.3, 133.1, 129.99, 129.97, 127.92, 127.91, 96.7, 77.4, 71.8, 70.2, 69.9, 69.6, 63.7, 56.6, 56.4, 54.5, 45.0, 42.7, 40.1, 39.7, 36.9, 36.3, 36.0, 35.9, 35.7, 35.6, 32.2, 28.9, 28.4, 28.2, 27.8, 27.0, 24.4, 24.0, 23.0, 22.7, 21.4, 19.3, 18.8, 12.5, 12.2 ppm; **HRMS** calculée pour  $C_{49}H_{76}O_6SiNa$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup> : 811.5303, trouvée : 811.5313 (+1.12 ppm).

**Composé 157b** :  $[\alpha]_D^{25} +108$  (*c* 0.01, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>49</sub>H<sub>76</sub>O<sub>6</sub>Si; **M.M.** : 789.2260 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3458, 2929, 2860, 1471, 1115, 915 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.72 – 7.64 (m, 4H), 7.48 – 7.34 (m, 6H), 4.32 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.68 – 3.60 (m, 1H), 3.60 – 3.56 (m, 2H), 3.53 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.95 (dt, *J* = 12.8, 3.7 Hz, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.73 – 1.42 (m, 10H), 1.38 – 1.19 (m, 9H), 1.16 – 1.06 (m, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.03 – 0.92 (m, 5H), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.64 (s, 3H), 0.62 – 0.53 (m, 1H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  135.8, 135.7, 133.3, 133.1, 130.03, 130.01, 127.9 (2C), 101.1, 78.4, 74.6, 73.9, 72.5, 69.0, 63.2, 56.6, 56.4, 54.5, 44.9, 42.8, 40.2, 39.7, 37.2, 36.3, 35.9, 35.8, 35.6, 34.6, 32.3, 29.6, 29.0, 28.4, 28.2, 26.9, 24.4, 24.0, 23.0, 22.7, 21.4, 19.3, 18.8, 12.4, 12.2 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>49</sub>H<sub>76</sub>O<sub>6</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 811.5303, trouvée : 811.5339 (+4.34 ppm).

**Dihydrocholestanyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylesilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (158a)**  
**et Dihydrocholestanyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylesilyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (158b)**



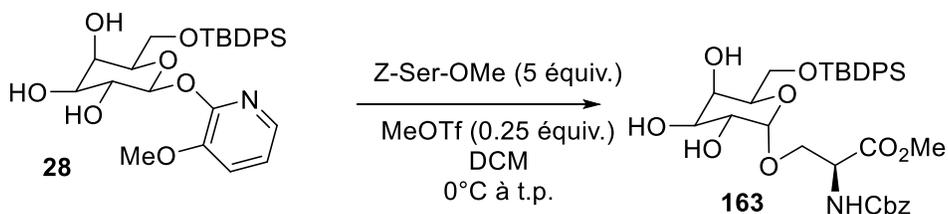
Selon la procédure décrite pour le composé **135** réalisée avec le dihydrocholestanol. Les composés **158a** et **158b** ont été isolés sous forme de mousses blanches (18.7 mg, 78%, 2.2:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).

**Composé 158a** :  $[\alpha]_D^{25} +38.6$  (*c* 0.09, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>49</sub>H<sub>76</sub>O<sub>6</sub>Si; **M.M.** : 789.2260 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3341, 2931, 2856, 1428, 1113 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.72 – 7.65 (m, 4H), 7.47 – 7.36 (m, 6H), 4.97 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 4.8, 2.8 Hz, 2H), 3.80 – 3.72 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.60 – 3.50 (m, 2H), 3.45 (dd, *J* = 9.4, 4.0 Hz, 1H), 1.96 (dt, *J* = 12.3, 3.0 Hz, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 3H), 1.71 (dt, *J* = 13.1, 3.4 Hz, 1H), 1.64 (dd, *J* = 12.8, 3.6 Hz,

2H), 1.59 – 1.42 (m, 5H), 1.40 – 1.27 (m, 5H), 1.26 – 1.24 (m, 2H), 1.23 – 1.16 (m, 3H), 1.16 – 1.08 (m,  $J = 11.9, 7.3$  Hz, 4H), 1.06 (s, 9H), 1.03 – 0.92 (m, 5H), 0.90 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 1.8$  Hz, 3H), 0.85 (d,  $J = 1.8$  Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.64 (s, 3H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  135.79, 135.75, 133.2, 133.1, 130.02, 130.00, 127.93, 127.90, 96.4, 75.1, 72.23, 72.15, 70.9, 64.8, 56.6, 56.4, 54.5, 45.1, 42.7, 40.2, 39.7, 36.9, 36.3, 36.1, 35.9, 35.7, 35.6, 32.2, 29.9, 28.8, 28.4, 28.2, 27.8, 27.0, 24.4, 24.0, 23.0, 22.7, 21.4, 19.4, 18.8, 12.5, 12.2 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>49</sub>H<sub>76</sub>O<sub>6</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 811.5303, trouvée : 811.5324 (+2.58 ppm).

**Composé 158b** :  $[\alpha]_D^{25} +4.8$  ( $c$  0.06, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>49</sub>H<sub>76</sub>O<sub>6</sub>Si; **M.M.** : 789.2260 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3406, 2933, 2867, 1036 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.71 – 7.67 (m, 4H), 7.45 – 7.36 (m, 6H), 4.38 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.91 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.62 – 3.58 (m, 2H), 3.45 – 3.41 (m, 1H), 3.36 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 1.96 (dt,  $J = 12.3, 2.9$  Hz, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 2H), 1.72 – 1.59 (m, 3H), 1.58 – 1.42 (m, 4H), 1.39 – 1.19 (m, 12H), 1.19 – 1.06 (m, 5H), 1.05 (s, 9H), 1.03 – 0.94 (m, 5H), 0.89 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 2.3$  Hz, 3H), 0.85 (d,  $J = 2.2$  Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.64 (s, 3H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  135.78, 135.75, 133.1, 133.0, 130.0 (2C), 128.0(2C), 100.6, 78.5, 76.5, 74.7, 73.7, 72.6, 65.2, 56.6, 56.4, 54.5, 44.9, 42.8, 40.2, 39.7, 37.2, 36.3, 35.9, 35.8, 35.6, 34.6, 32.2, 29.6, 29.0, 28.4, 28.2, 26.9, 24.4, 24.0, 23.0, 22.7, 21.4, 19.3, 18.8, 12.4, 12.2 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>49</sub>H<sub>76</sub>O<sub>6</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 811.5303, trouvée : 811.5305 (+0.22 ppm).

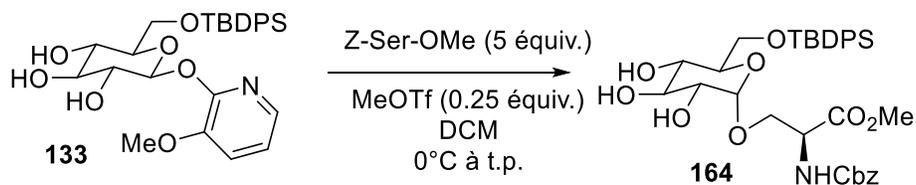
**Méthyl *N*-(benzyloxycarbonyl)-3-*O*-(6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl)- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-L-sérinate (163)**



À une solution du glycosyl donneur **28** (18.2 mg, 0.0346 mmole) dans le DCM (0.35 mL, 0.1 M) à 0°C, la *Z*-Ser-OMe (44.0 mg, 0.173 mmole, 5.00 équiv.) a été ajouté suivie d'une solution fraîchement préparée de MeOTf (8.6  $\mu$ L, 0.0086 mmole, 0.25 équiv., 1M/DCM). La réaction a été agitée à 0°C à la température de la pièce jusqu'à sa complétion observée par MS ESI(+). Le mélange a été neutralisé à l'aide d'une goutte de triéthylamine et a été concentré *in vacuo*. Le ratio

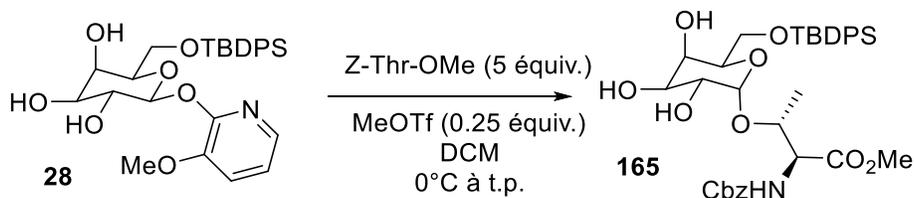
$\alpha:\beta$  a été pris par HPLC-MS (Polar RP\_70\_95\_15min) sur le produit brut. Le produit brut a été purifié par chromatographie rapide sur gel de silice avec un gradient (50:50 à 100:0; EtOAc:hexanes) afin d'enlever l'excès d'alcool utilisé. Une mixture  $\alpha:\beta$  inséparable par chromatographie sur gel de silice. Afin de séparer les anomères, une chromatographie par HPLC-MS Prep (Prep Polar RP\_70\_95\_15min) a été réalisée menant à l'isolation d'une mousse blanche étant l'anomère- $\alpha$ -D majoritaire (19.7 mg, 87%, 20:1,  $\alpha:\beta$ ) (R.T. : 10.43 min).  $[\alpha]_D^{25}$  +40.0 (*c* 0.05, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>10</sub>Si; **M.M.** : 653.8000 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3358, 3031, 2929, 2858, 1725, 1218, 1077 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.70 – 7.64 (m, 4H), 7.45 – 7.36 (m, 6H), 7.33 – 7.29 (m, 5H), 5.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, NH), 5.10 – 5.02 (m, 2H), 4.85 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.58 – 4.54 (m, 1H), 4.12 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 2H), 3.84 – 3.78 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 – 3.73 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 9.8, 3.0 Hz, 1H), 1.05 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.8, 156.2, 136.1, 135.8, 135.7, 133.1, 132.9, 130.06, 130.05, 128.7, 128.5, 128.4, 127.97(2C), 100.1, 71.3, 70.6, 69.8, 69.6, 69.5, 67.4, 63.7, 54.5, 53.0, 26.9, 19.3 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>10</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 676.2548, trouvée : 676.2545 (-0.54 ppm).

**Méthyl *N*-(Benzyloxycarbonyl)-3-*O*-(6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-L-sérinate (164)**



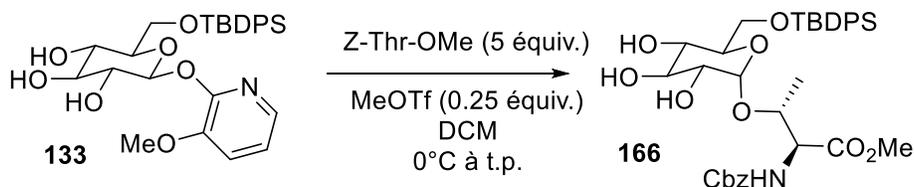
Selon la procédure décrite pour le composé **163**. Le composé **164** a été isolé sous forme de mousse blanche (18.8 mg, 85%, 10:1,  $\alpha:\beta$ ) (R.T. : 8.87 min).  $[\alpha]_D^{25}$  +29.4 (*c* 0.05, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>10</sub>Si; **M.M.** : 653.8000 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3361, 3021, 2929, 2857, 1717, 1428, 1217, 1059 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.72 – 7.63 (m, 4H), 7.45 – 7.34 (m, 6H), 7.32 – 7.26 (m, 5H), 6.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, NH), 5.11 – 5.00 (m, 2H), 4.77 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.62 – 4.54 (m, 1H), 3.94 (dd, *J* = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 3.89 – 3.78 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.73 – 3.67 (m, 1H), 3.66 – 3.52 (m, 2H), 3.47 (dd, *J* = 9.7, 3.9 Hz, 1H), 1.04 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.2, 156.2, 136.1, 135.8 (2C), 133.3, 133.2, 129.95 (2C), 128.7, 128.39, 128.36, 127.91, 127.89, 99.5, 74.4, 72.2, 71.9, 71.2, 69.0, 67.4, 64.1, 54.4, 53.0, 26.9, 19.4 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>10</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 676.2548, trouvée : 676.2578 (+0.09 ppm).

**Méthyl *N*-(benzyloxycarbonyl)-3-*O*-(6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-L-thréoninate (165)**



Selon la procédure décrite pour le composé **163** réalisée avec la Z-Thr-OMe. Le composé **165** a été isolé sous forme de mousse blanche (18.8 mg, 80%, 4.6:1,  $\alpha$ : $\beta$ ) (R.T. : 11.46 min).  $[\alpha]_D^{25} +26.5$  (*c* 0.08, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>35</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>10</sub>Si; **M.M.** : 667.8270 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3338, 3017, 2930, 2858, 1724, 1428, 1217, 1072 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.70 – 7.63 (m, 4H), 7.46 – 7.29 (m, 11H), 5.61 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, NH), 5.13 (s, 2H), 4.88 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 4.17 (qd, *J* = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.89 – 3.79 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 – 3.72 (dd, *J* = 9.5, 3.6 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.8, 156.6, 136.1, 135.8, 135.7, 133.2, 133.0, 130.03, 130.01, 128.8, 128.52, 128.45, 127.94 (2C), 101.0, 71.2, 70.8, 69.8, 69.4, 67.6, 63.5, 58.7, 53.0, 26.9, 19.3, 18.6 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>35</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>10</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 690.2705, trouvée : 690.2702 (-0.50 ppm).

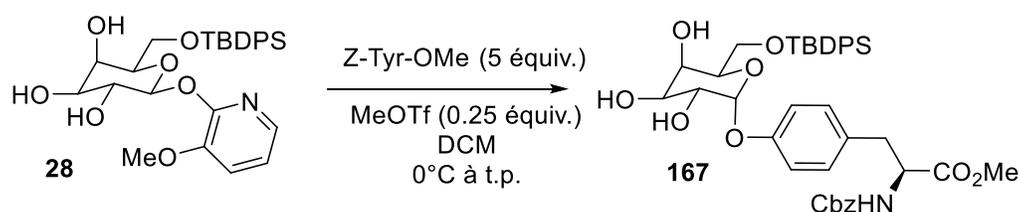
**Méthyl *N*-(benzyloxycarbonyl)-3-*O*-(6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-L-thréoninate (166)**



Selon la procédure décrite pour le composé **163** réalisée avec la Z-Thr-OMe. Le composé **166** a été isolé sous forme de mousse blanche (17.5 mg, 80%, 4.8:1,  $\alpha$ : $\beta$ ) (R.T. : 11.28 min).  $[\alpha]_D^{25} +37.5$  (*c* 0.07, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>35</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>10</sub>Si; **M.M.** : 667,8270 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3362, 3010, 2932, 2858, 1724, 1428, 1218, 1112, 1035 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.73 – 7.66 (m, 4H), 7.48 – 7.35 (m, 6H), 7.34 – 7.20 (m, 5H), 6.12 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.12 – 5.03 (m, 2H),

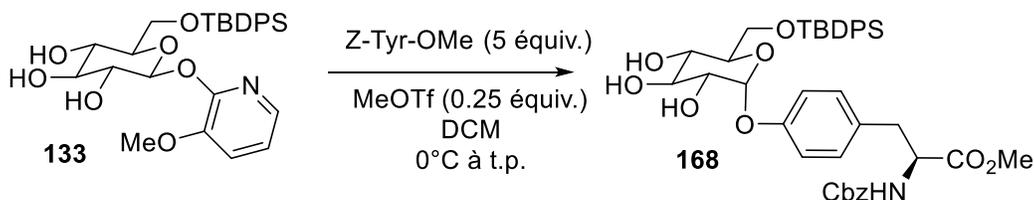
4.80 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 4.40 (dd,  $J = 9.6, 1.9$  Hz, 1H), 4.27 – 4.17 (m, 1H), 3.87 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.69 – 3.65 (m, 1H), 3.43 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 8.8, 2.9$  Hz, 1H), 1.28 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.04 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.1, 156.6, 136.0, 135.79, 135.77, 133.3, 133.2, 129.9, 128.7(2C), 128.6, 128.5, 127.9 (2C), 100.6, 77.3, 74.5, 72.4, 72.1, 71.2, 67.6, 64.4, 58.8, 53.0, 26.9, 19.4, 18.8 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>35</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>10</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 690.2705, trouvée : 690.2717 (+1.73 ppm).

**Méthyl *N*-(benzyloxycarbonyl)-*O*-(6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-*L*-tyrosinate (167)**



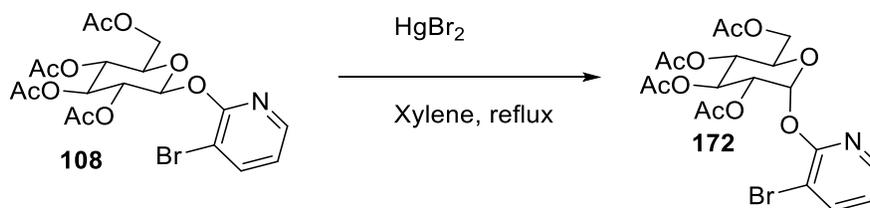
Selon la procédure décrite pour le composé **163** réalisée avec la *Z*-Tyr-OMe. Le composé **167** a été isolé sous forme de mousse blanche (18.6 mg, 70%, 7.3:1,  $\alpha$ : $\beta$ ) (R.T. : 10.16 min).  $[\alpha]_D^{25} +68.2$  ( $c$  0.1, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>10</sub>Si; **M.M.** : 729.8980 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3389, 3017, 2931, 2858, 1723, 1510, 1428, 1218, 1112, 1077 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.69 – 7.61 (m, 4H), 7.46 – 7.29 (m, 11H), 6.99 – 6.95 (m, 4H), 5.53 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 5.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, NH), 5.09 (s, 2H), 4.62 (dt,  $J = 8.1, 5.9$  Hz, 1H), 4.20 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J = 9.0, 3.7$  Hz, 1H), 3.97 – 3.87 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.11 – 2.98 (m, 2H), 1.03 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.1, 156.2, 155.8, 135.81, 135.77, 135.70, 135.65, 133.0, 132.8, 130.5, 130.1, 130.0, 128.7, 128.4, 128.2, 127.94, 127.90, 117.2, 98.0, 71.4, 70.6, 69.8, 69.7, 67.1, 63.9, 55.0, 52.5, 37.5, 26.9, 19.2 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>10</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 752.2861, trouvée : 752.2873 (+1.55 ppm).

**Méthyl N-(benzyloxycarbonyl)-O-(6-O-tert-butylidiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-L-tyrosinate (168)**



Selon la procédure décrite pour le composé **163** réalisée avec la Z-Tyr-OMe. Le composé **168** a été isolé sous forme de mousse blanche (14.5 mg, 68%, 6.6:1,  $\alpha$ : $\beta$ ) (R.T. : 10.19 min).  $[\alpha]_D^{25} +57.6$  (*c* 0.05, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>10</sub>Si; **M.M.** : 729.8980 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3437, 3072, 3031, 2933, 2853, 1723, 1520, 1428, 1218 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.65 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 7.49 – 7.21 (m, 11H), 6.99 – 6.94 (m, 4H), 5.46 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.66 – 4.57 (m, 1H), 3.98 – 3.82 (m, 3H), 3.80 – 3.71 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (dd, *J* = 9.6, 3.7 Hz, 1H), 3.12 – 2.97 (m, 2H), 1.04 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.1, 155.9, 155.8, 135.82, 135.79, 135.7(2C), 133.12, 133.05, 130.6, 130.1, 130.01, 129.99, 128.7, 128.4, 128.3, 127.92, 127.87, 97.5, 74.6, 72.2, 71.7, 71.5, 67.2, 64.2, 55.0, 52.5, 37.5, 27.0, 19.4 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>10</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 752.2861, trouvée : 752.2850 (-1.50 ppm).

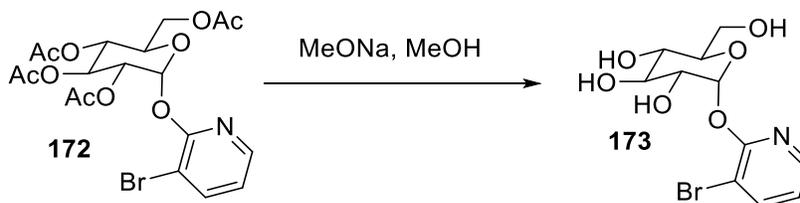
**(3-Bromo-2-pyridyl)-2,3,4,6-tétra-O-acétyl- $\alpha$ -D-glucoside (172)**



Une mixture entre le glucopyranoside **108** (1.70 g, 3.37 mmol, 1.00 équiv.) et le dibromure de mercure (3.04 g, 8.43 mmol, 2.50 équiv.) dans le m-xylène (56 mL, 0.06 M) a été portée à reflux pendant 5h. Un suivi par CCM (*R<sub>f</sub>* = 0.22, 40 : 60; EOAc : hexanes) a indiqué que la majeure partie de **108** s'est convertie en l'anomère- $\alpha$ -D **172**. La réaction a été refroidie à température de la pièce, puis filtrée sur Célite™ et lavée avec du DCM. Le filtrat a été traité avec une solution saturée de thiosulfate de sodium. La phase organique a été séchée avec le sulfate de sodium, filtrée et

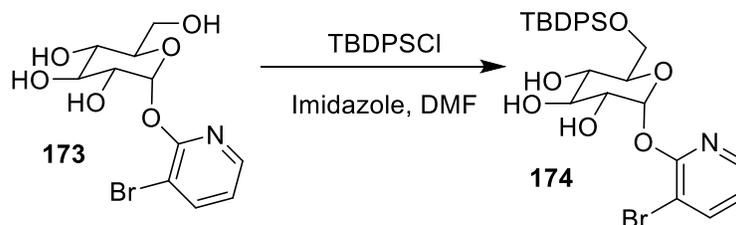
concentrée *in vacuo*. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice avec un gradient (30:70 à 50:50; EtOAc:hexanes). Le composé **172** a été obtenu sous forme d'une mousse blanche (595 mg, 35 %).  $[\alpha]_D^{25} +83.0$  (*c* 0.15, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>10</sub>; **M.M.** : 504.2860 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3003, 2965, 1744, 1582, 1431 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.09 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.74 – 5.66 (m, 1H), 5.24 – 5.19 (m, 1H), 5.17 (dd, *J* = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 4.32 – 4.27 (m, 1H), 4.25 (dd, *J* = 12.3, 4.1 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 12.3, 2.0 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (s, 3H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.7, 170.18, 170.17, 169.7, 157.8, 145.8, 142.6, 120.0, 107.9, 91.6, 70.3, 70.1, 69.5, 68.2, 61.7, 20.84, 20.81, 20.77, 20.7 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>10</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 526.0319, trouvée : 526.0314 (-0.95 ppm).

### (3-Bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glucoside (**173**)



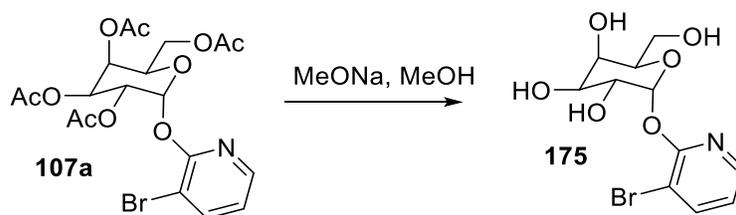
Selon la procédure décrite pour le composé **104**. Des cristaux blancs ont été obtenus correspondant à **173** (333 mg, 98%). **T<sub>fusion</sub>** : 98-100°C;  $[\alpha]_D^{25} +41.8$  (*c* 0.10, MeOH); **Formule** : C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>6</sub>; **M.M.** : 336.1360 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3359, 3010, 2918, 1432, 1029 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.11 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.01 – 3.95 (m, 1H), 3.78 (ddd, *J* = 9.9, 4.0, 3.0 Hz, 1H), 3.71 – 3.68 (m, 2H), 3.66 (dd, *J* = 9.7, 3.6 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 9.9, 9.1 Hz, 1H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  159.8, 146.7, 143.7, 120.6, 109.0, 95.7, 75.7, 74.9, 72.9, 71.3, 62.3 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>6</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 357.9897, trouvée : 357.9909 (+3.41 ppm).

### (3-Bromo-2-pyridyl)-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (174)



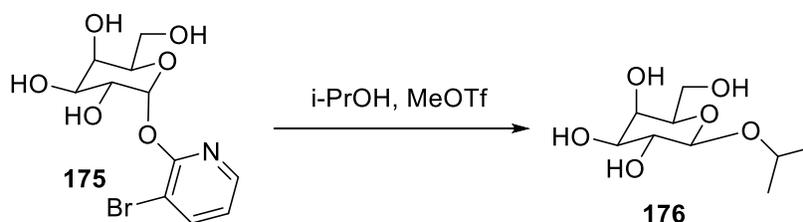
Selon la procédure décrite pour le composé **28**. Le composé **174** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (426 mg, 75%).  $[\alpha]_D^{25} +28.7$  (*c* 0.17, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>BrNO<sub>6</sub>Si; **M.M.** : 574.5430 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3355, 3016, 2929, 1428, 1219 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.08 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (ddd, *J* = 7.7, 2.8, 1.7 Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 4H), 7.42 – 7.31 (m, 6H), 6.83 – 6.78 (m, 1H), 6.56 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.93 (dt, *J* = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 3.85 – 3.83 (m, 2H), 3.82 – 3.76 (m, 1H), 3.69 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158.3, 145.8, 142.4, 135.8, 135.7, 133.11, 133.07, 129.9 (2C) 127.8 (2C), 119.6, 108.2, 94.6, 74.5, 73.0, 72.9, 71.8, 64.5, 26.9, 19.3 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>BrNO<sub>6</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 596.1075, trouvée : 596.1069 (-1.01 ppm).

### (3-Bromo-2-pyridyl)- $\alpha$ -D-galactopyranoside (175)



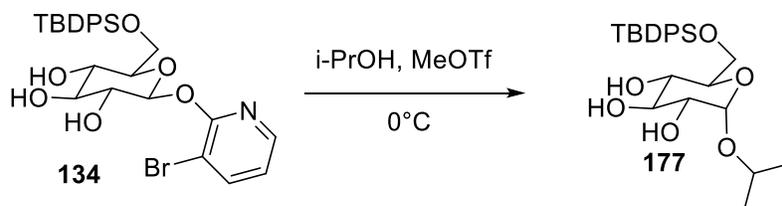
Selon la procédure décrite pour le composé **104**. Une mousse blanche a été obtenue correspondant à **175** (352 mg, 98%).  $[\alpha]_D^{25} +101$  (*c* 0.29, MeOH); **Formule** : C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>6</sub>; **M.M.** : 336.1360 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3398, 3065, 2943, 1584, 1433, 250, 1085, 1028 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.11 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 6.1, 3.1 Hz, 2H), 4.05 – 4.02 (m, 2H), 3.69 (dd, *J* = 11.4, 5.8 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 11.4, 6.5 Hz, 1H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  159.9, 146.7, 143.7, 120.5, 109.0, 96.0, 74.4, 71.5, 70.8, 69.5, 62.3 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>6</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 357.98967, trouvée : 357.98983 (+0.45 ppm).

### *iso*-Propyl- $\beta$ -D-galactopyranoside (**176**)



À une solution du glycosyl donneur **175** (41.6 mg, 0.124 mmole) dans l'*iso*-propanol (1.2 mL, 0.1 M) à 0°C, une solution fraîchement préparée de MeOTf (37.2  $\mu$ L, 0.0372 mmole, 0.30 équiv., 1M/MeNO<sub>2</sub>) a été ajoutée. La complétion de la réaction a été observée par CCM (R<sub>f</sub>=0.32, 10:90; MeOH:DCM) en 40 minutes. Le mélange a été neutralisé à l'aide d'une goutte de triéthylamine et a été concentré in vacuo. Le ratio  $\alpha$ : $\beta$  (1:>20) a été pris en spectroscopie RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) sur le produit brut. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (10:90; MeOH:DCM). L'anomère- $\beta$ -D **176** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (26.1 mg, 95%).  $[\alpha]_D^{25} +36.0$  (*c* 0.10, MeOH); **Formule** : C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>; **M.M.** : 222.2370 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3360, 2936, 1374 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.08 – 3.99 (sept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 3.49 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 3.47 – 3.45 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  103.2, 76.5, 75.1, 72.6, 72.5, 70.3, 62.5, 23.8, 22.1 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 245.0996, trouvée : 245.1005 (+2.01 ppm).

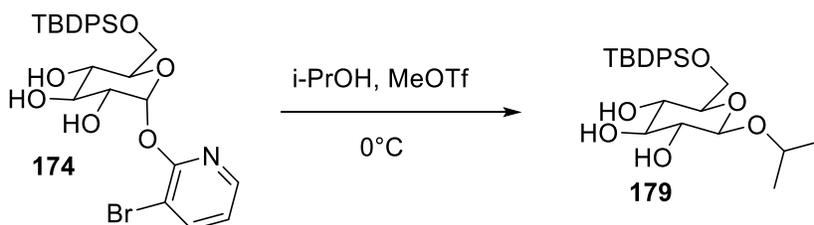
### *iso*-Propyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**177**)



Selon la procédure décrite pour le composé **176**. Après 15 minutes, l'anomère- $\alpha$ -D **177** a été obtenue sous forme d'une mousse blanche (23.8 mg, 97%, >20:1).  $[\alpha]_D^{25} +41.0$  (*c* 0.10, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>Si; **M.M.** : 460.6352 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3406, 3044, 2932, 2853, 1218, 1113, 1047 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.72 – 7.66 (m, 4H), 7.46 – 7.37 (m, 6H), 4.93 (d,

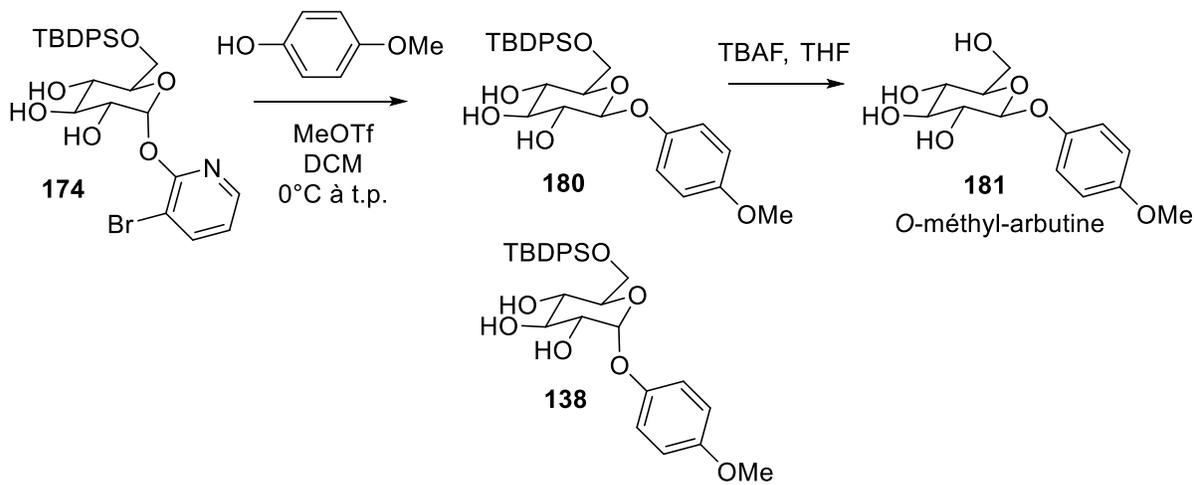
$J = 3.7$  Hz, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 3H), 3.77 – 3.69 (m, 2H), 3.58 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 3.46 (td,  $J = 9.1, 3.7$  Hz, 1H), 1.19 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.17 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.06 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  135.79, 135.75, 133.2, 133.1, 130.0 (2C), 128.0, 127.9, 96.6, 77.2, 75.1, 72.2, 70.8, 70.6, 64.8, 27.0, 23.5, 21.8, 19.4 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 483.2173, trouvée : 483.2188 (+2.92 ppm).

**iso-Propyl 6-O-tert-butyldiphénylsilyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (179)**



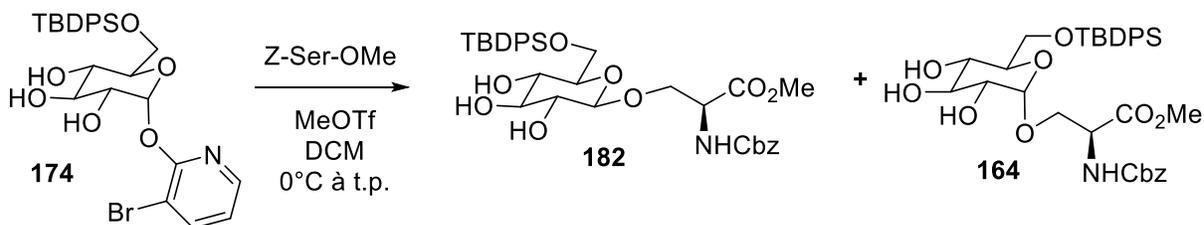
Selon la procédure décrite pour le composé **176** suivant les modifications suivantes : à une solution du glycosyl donneur **174** (26.5 mg, 0.0462 mmole) dans l'*iso*-propanol (0.23 mL, 0.2 M) à 0°C, une solution fraîchement préparée de MeOTf (13.9  $\mu$ L, 0.0139 mmole, 0.30 équiv., 1M/MeNO<sub>2</sub>) a été ajoutée. Après 2h, l'anomère- $\beta$ -D **179** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (20.2 mg, 95%).  $[\alpha]_D^{25}$  -28.5 ( $c$  0.06, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>Si; **M.M.** : 460.6352 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3385, 3065, 2931, 2860, 1428, 1112 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.72 – 7.66 (m, 4H), 7.47 – 7.36 (m, 6H), 4.33 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.96 (dq,  $J = 6.2, 6.1$  Hz, 1H), 3.91 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.65 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.60 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.43 (dt,  $J = 9.1, 5.3$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 9.0, 7.7$  Hz, 1H), 1.23 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.19 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.06 (d,  $J = 2.6$  Hz, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  135.8, 135.7, 133.0, 132.9, 130.1 (2C), 127.97, 127.95, 100.9, 76.5, 74.6, 73.7, 72.7, 71.9, 65.2, 26.9, 23.7, 22.1, 19.3 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 483.2173, trouvée : 483.2180 (+1.35 ppm).

#### 4-Méthoxyphényl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**181**)



À une solution du (2-pyridyl)-6-*O*-TBDSPS- $\alpha$ -D-glucosyl donneur **174** (48.0 mg, 0.0835 mmole) dans le DCM (0.83 mL, 0.1 M) à 0°C, le 4-méthoxyphénol (104 mg, 0.835 mmole, 10.0 équiv.) a été ajouté suivie d'une solution fraîchement préparée de MeOTf (25.0  $\mu$ L, 0.0250, 0.30 équiv., 1M/DCM). La réaction a été agitée de 0°C à la température de la pièce pendant 5.5h. Le mélange a été neutralisé à l'aide d'une goutte de triéthylamine et a été concentré *in vacuo*. Le ratio  $\alpha$ : $\beta$  (2.3:1) a été pris en spectroscopie RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) sur le produit brut. Le produit brut a été purifié par chromatographie rapide sur gel de silice avec un gradient (50:50 à 80:20; EtOAc:hexanes). La mixture  $\alpha$ / $\beta$  (**138/180**, 34.2 mg, 78%) a été séparée par une chromatographie lente sur gel de silice (80:20; EtOAc:hexanes). Le composé **180** (9.3 mg, 0.0177 mmole) a été traité avec TBAF (35.5  $\mu$ L, 0.0355 mmole, 2.00 équiv., 1M/THF) dans le THF (0.18 mL, 0.1 M) durant 5 h. Le mélange a été concentré puis purifié par chromatographie sur gel de silice (10:90; MeOH:DCM). Le composé **181** a été obtenu sous forme d'un solide blanc (5.0 mg) et correspond à l'*O*-méthyl-arbutine. **T<sub>fusion</sub>** : 170°C (littérature : 175-177°C<sup>106</sup>); **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** -58.9 (*c* 0.05, MeOH); **Formule** : C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>; **M.M.** : 286.2800 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3358, 3026, 2921, 1645, 1508, 1219, 1072 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.05 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.48 – 3.36 (m, 4H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  156.65, 153.24, 119.21, 115.44, 103.46, 78.10, 78.01, 74.98, 71.43, 62.56, 56.03 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 309.0945, trouvée: 309.0954 (+3.03 ppm).

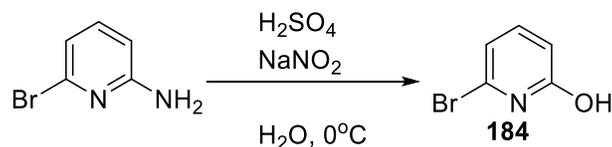
**Méthyl N-(Benzyloxycarbonyl)-3-O-(6-O-tert-butylidiphénylsilyl-β-D-glucopyranosyl)-L-sérinate (182)**



À une solution du (2-pyridyl)-6-O-TBDSPS- $\alpha$ -D-glucosyl donneur **174** (25.0 mg, 0.0435 mmole) dans le DCM (0.43 mL, 0.1 M) à 0°C, la Z-Ser-OMe (110 mg, 0.435 mmole, 10.0 équiv.) a été ajouté suivie d'une solution fraîchement préparée de MeOTf (13.0  $\mu$ L, 0.0130 mmole, 0.30 équiv., 1M/DCM). La réaction a été agitée de 0°C à la température de la pièce pendant 6 h. Le mélange a été neutralisé à l'aide d'une goutte de triéthylamine et a été concentré *in vacuo*. Le ratio  $\alpha$ : $\beta$  (1:1.5) a été pris par HPLC-MS (Polar RP\_70\_95\_15min) sur le produit brut. Le produit brut a été purifié par chromatographie rapide sur gel de silice avec un gradient (50:50 à 100:0; EtOAc:hexanes) afin d'enlever l'excès d'alcool utilisé. La mixture  $\alpha$ / $\beta$  (**164/182**, 22.8 mg, 80%) a été séparée par une chromatographie par HPLC-MS Prep (Prep Polar RP\_70\_95\_15min) menant à l'isolation d'une mousse blanche étant l'anomère- $\beta$ -D **182** majoritaire (R.T. : 9.12 min).

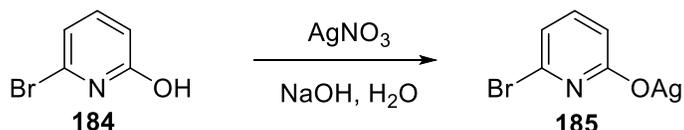
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** -6.3 (*c* 0.05, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>43</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>10</sub>Si; **M.M.** : 853.8000 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3350, 3032, 2929, 2586, 1710, 1428, 1216 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.71 – 7.66 (m, 4H), 7.47 – 7.36 (m, 6H), 7.36 – 7.27 (m, 5H), 6.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, NH), 5.11 (s, 2H), 4.61 – 4.53 (m, 1H), 4.20 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.88 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.69 – 3.58 (m, 2H), 3.55 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 15.9, 7.7 Hz, 2H), 1.05 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.1, 156.5, 136.2, 135.79, 135.75, 135.7, 133.1, 133.0, 130.0, 128.7, 128.5, 128.0, 127.9, 103.2, 76.3, 75.0, 73.7, 71.6, 70.3, 67.4, 64.5, 54.5, 53.0, 26.9, 19.4 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>43</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>10</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 676.2548, trouvée: 676.2550 (+0.30 ppm).

### 6-Bromo-2-hydroxypyridine (184)



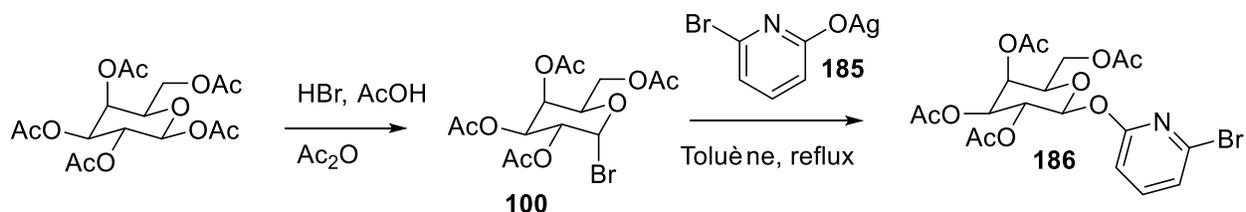
À  $0^\circ\text{C}$ , une solution de nitrite de sodium (17.2 g, 0.25 mole, 4.84 équiv.) dans 150 mL d'eau a été ajoutée graduellement à une solution de 2-amino-6-bromo-2-pyridine (8.80 g, 50.9 mmoles) et d'acide sulfurique (24.7 mL, 0.46 mole, 9.10 équiv.) dans 150 mL d'eau. La libération du monoxyde d'azote gazeux a été observée. La réaction a été agitée pendant 1 h, puis elle a été neutralisée jusqu'à  $\text{pH}=7$  à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium. La solution neutre a été extraite au chloroforme (3 x 150 mL). La phase organique a été lavée avec de la saumure (150 mL), puis séchée avec le sulfate de magnésium, filtrée et concentrée *in vacuo*. Un solide blanc crémeux a été obtenu (8.41 g, 95%).  $T_{\text{fusion}}$  :  $123^\circ\text{C}$ ; **Formule** :  $\text{C}_5\text{H}_4\text{BrNO}$ ; **M.M.** : 173.9970 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3100, 2991, 2942, 1650, 1610, 1465  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.47 (dd,  $J = 8.4, 7.4$  Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J = 7.4, 0.6$  Hz, 1H), 6.58 (dd,  $J = 8.4, 0.6$  Hz, 1H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  165.5, 142.9, 135.2, 117.9, 112.0 ppm; **HRMS** calculée pour  $\text{C}_5\text{H}_4\text{BrNONa}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> : 195.9369, trouvée : 195.9372 (+1.53 ppm).

### Sel d'argent de la 6-bromo-2-hydroxypyridine (185)



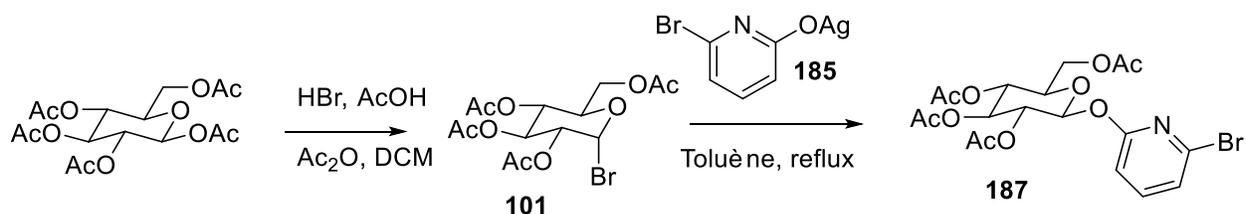
La 6-bromo-2-hydroxypyridine (8.41 g, 48.3 mmoles) a été ajoutée à une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0.34 M (142 mL, 48.3 mmoles, 1.00 équiv). L'addition d'une solution aqueuse de nitrate d'argent 0.68 M (71 mL, 48.3 mmoles, 1.00 équiv.) a généré un précipité gris et la suspension a été agitée 1 h à température ambiante. La réaction a été filtrée et le résidu a été lavé avec de l'eau (1 L) et méthanol (200 mL). Laisser sécher une nuit à l'air. Le sel a été séché sous vide pendant 48 h. Un sel gris a été obtenu correspondant au sel d'argent de la 6-bromo-2-hydroxypyridine (12.9 g, 95%). **Formule** :  $\text{C}_5\text{H}_3\text{BrNOAg}$ ; **M.M.**: 280.8572 g/mol.

**(6-Bromo-2-pyridyl)-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-galactopyranoside (186)**



Selon la procédure décrite pour le composé **102**. À la deuxième réaction, le sel d'argent **185** (7.78 g, 27.7 mmoles, 3.00 équiv.) a été ajouté. L'anomère-β-D **186** majoritaire a été obtenu sous forme d'une mousse blanche (3.81 g, 82%).  $[\alpha]_D^{25} +29.9$  (*c* 0.10, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>10</sub>; **M.M.** : 504.2860 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3070, 2932, 1749, 1436, 1370 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.45 – 7.41 (dd, 8.1, 7.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.5, 0.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.1, 0.4 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.45 – 5.39 (m, 2H), 5.13 (dd, *J* = 10.4, 3.5 Hz, 1H), 4.16 – 4.03 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.93 (s, 3H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.4, 170.2, 169.9, 169.4, 160.8, 141.2, 138.3, 122.6, 110.2, 94.3, 71.4, 71.0, 68.2, 67.1, 61.3, 20.67, 20.66, 20.6, 20.5 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>10</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 526.0319 trouvée : 526.0335 (+3.07 ppm).

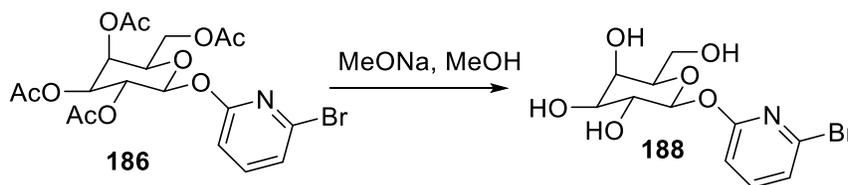
**(6-Bromo-2-pyridyl)-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranoside (187)**



Selon la procédure décrite pour le composé **102**, en solubilisant le β-D-glucose pentaacétate (2.92 g, 7.48 mmoles) dans le DCM (7.5 mL, 1.0 M). À la deuxième réaction, le sel d'argent **185** (6.29 g, 22.4 mmoles, 3.00 équiv.) a été ajouté. L'anomère-β-D **187** majoritaire a été obtenu sous forme d'une mousse blanche (3.21 g, 85%).  $[\alpha]_D^{25} +5.0$  (*c* 0.18, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>10</sub>; **M.M.** : 504.2860 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3119, 2964, 1751, 1437, 1370, 1228 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.48 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.6, 0.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.0, 0.6 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.38 – 5.24 (m, 2H), 5.16 (dd, *J* = 10.0, 9.2 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J*

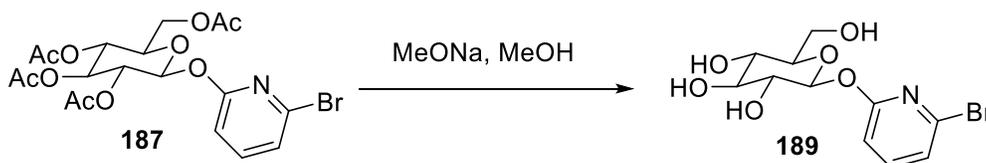
= 12.4, 5.0 Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J = 12.4, 2.3$  Hz, 1H), 3.96 (ddd,  $J = 10.0, 5.0, 2.3$  Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (s, 3H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.9, 170.3, 169.7, 169.6, 160.9, 141.4, 138.5, 122.8, 110.4, 94.0, 73.2, 72.6, 70.8, 68.4, 61.8, 20.9, 20.8 (3C) ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>10</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 526.0319, trouvée : 526.0326 (+1.24 ppm).

### (6-Bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-galactopyranoside (188)



Selon la procédure décrite pour le composé **104**. Des cristaux blancs ont été obtenus correspondant à **188** (2.54 g, 100%). **T<sub>fusion</sub>** : 111.0-112.8°C. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** -56.1 ( $c$  0.04, MeOH); **Formule** : C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>6</sub>; **M.M.** : 336.1360 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3383, 3017, 2919, 2853, 1587, 1439, 1079 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.62 (dd,  $J = 8.1, 7.7$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J = 7.7, 0.5$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 8.1, 0.5$  Hz, 1H), 5.70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.93 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 3.82 (dd,  $J = 9.6, 8.0$  Hz, 1H), 3.75 – 3.70 (m, 3H), 3.62 (dd,  $J = 9.6, 3.3$  Hz, 1H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  163.6, 142.9, 139.4, 123.2, 111.0, 98.9, 77.2, 74.9, 71.8, 70.1, 62.2 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>6</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 357.9897, trouvée : 357.9899 (+0.54 ppm).

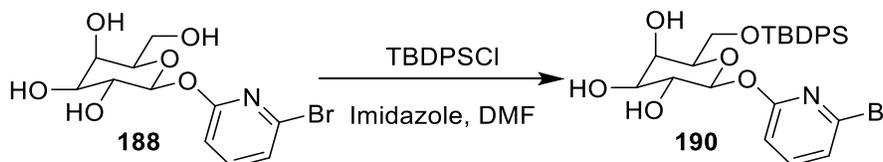
### (6-Bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glucopyranoside (189)



Selon la procédure décrite pour le composé **104**. Une mousse blanche a été obtenue correspondant à **189** (2.14 g, 100%). **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** -1.6 ( $c$  0.39, MeOH :H<sub>2</sub>O (1 :1)); **Formule** : C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>6</sub>; **M.M.** : 336.1360 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3363, 3065, 2927, 2874, 1586, 1438, 1284 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.62 (dd,  $J = 8.1, 7.6$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J = 7.6, 0.6$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J = 8.1,$

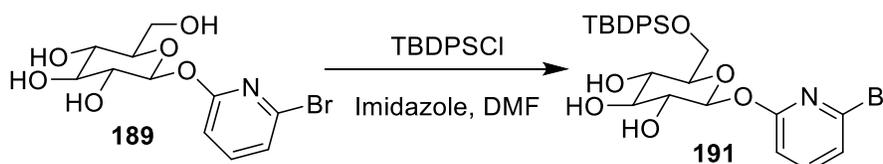
0.6 Hz, 1H), 5.73 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J = 12.1, 2.2$  Hz, 1H), 3.70 (dd,  $J = 12.1, 4.9$  Hz, 1H), 3.49 (dd,  $J = 8.3, 7.8$  Hz, 2H), 3.46 – 3.39 (m, 2H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  163.5, 142.9, 139.4, 123.3, 111.0, 98.3, 78.4, 78.0, 74.4, 71.2, 62.3 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>6</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 357.9897, trouvée : 357.9898 (+0.46 ppm).

**(6-Bromo-2-pyridyl)-6-*O*-*tert*-butyldiphénylesilyl- $\beta$ -D-galactopyranoside (190)**



Selon la procédure décrite pour le composé **28**. Le composé **190** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (1.11 g, 65%). **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** -39.5 ( $c$  0.09, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>BrNO<sub>6</sub>Si; **M.M.** : 574.5430 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3390, 3057, 2929, 2853, 1438, 1078 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.65 – 7.60 (m, 4H), 7.40 – 7.33 (m, 3H), 7.31 – 7.27 (m, 4H), 7.11 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.62 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J = 10.9, 3.6$  Hz, 1H), 3.84 (dd,  $J = 10.9, 5.0$  Hz, 1H), 3.76 – 3.61 (m, 4H), 1.00 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  162.0, 141.4, 138.8, 135.8, 135.7, 133.1, 133.0, 129.90, 129.89, 127.8 (2C), 122.7, 109.8, 97.4, 76.6, 75.9, 73.1, 71.5, 64.5, 26.9, 19.3 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>BrNO<sub>6</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 596.1075, trouvée : 596.1080 (+0.85 ppm).

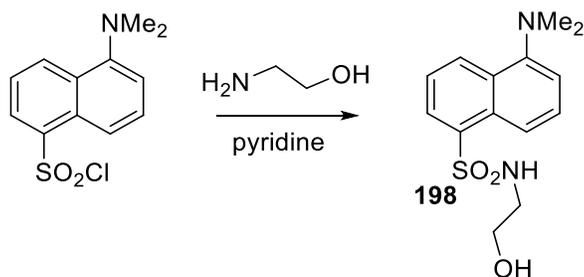
**(6-Bromo-2-pyridyl)-6-*O*-*tert*-butyldiphénylesilyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (191)**



Selon la procédure décrite pour le composé **28**. Le composé **191** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (957 mg, 70%). **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** -2.1 ( $c$  0.04, CHCl<sub>3</sub>); **Formule** : C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>BrNO<sub>6</sub>Si; **M.M.** : 574.5430 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3343, 3051, 2936, 2860, 1587, 1438, 1033 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.66 – 7.60 (m, 4H), 7.48 – 7.38 (m, 3H), 7.37 – 7.30 (m, 4H), 7.18 – 7.15 (m,

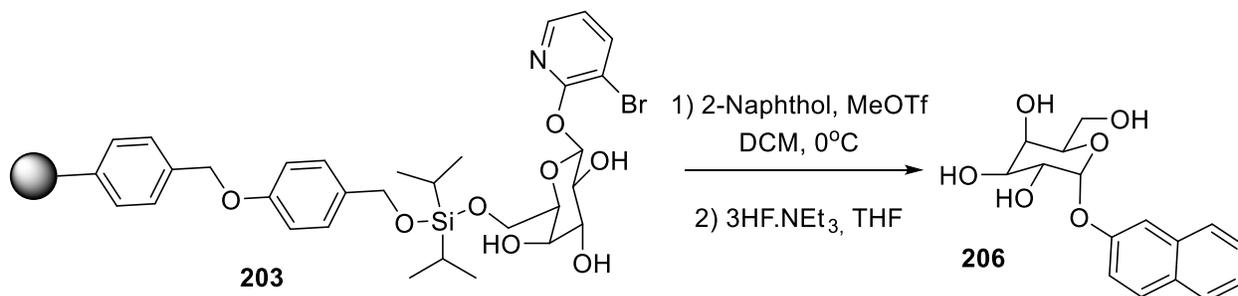
1H), 6.80 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.77 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 2H), 3.77 – 3.68 (m, 3H), 3.67 – 3.60 (m, 1H), 1.04 (s, 9H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  161.6, 141.3, 138.8, 135.8, 135.7, 132.82, 132.77, 130.08, 130.05, 128.0, 127.9, 122.7, 110.0, 96.7, 76.7, 75.0, 73.2, 72.4, 65.0, 26.9, 19.3 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>BrNO<sub>6</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> : 596.1075, trouvée : 596.1073 (-0.32 ppm).

### 5-(*N,N*-Diméthylamino)naphthalène-1-sulfon(2-hydroxyéthyl)amide (**198**)



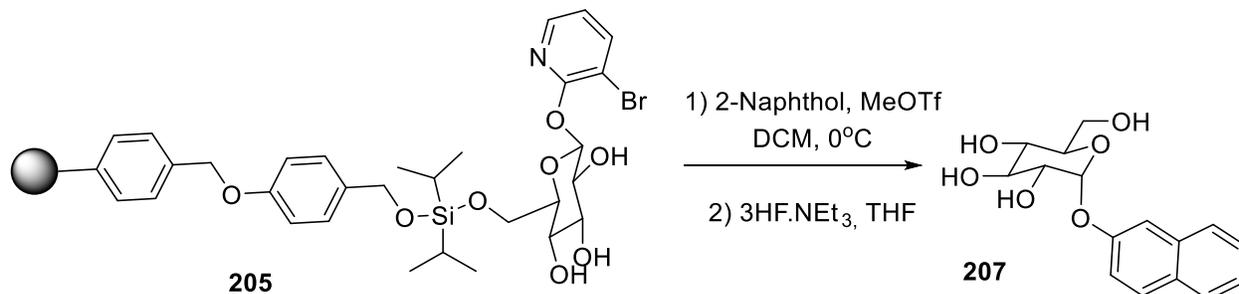
Le chlorure de dansyl (850 mg, 3.15 mmoles) a été ajouté à l'éthanolamine (0.48 mL, 7.88 mmoles, 2.50 équiv.) et à la pyridine (6.3 mL, 0.5 M). La solution a été agitée pendant 7 h à la température de la pièce puis l'EtOAc (15 mL) et l'eau (10 mL) ont été ajoutés. La phase organique a été séparée, séchée avec le sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (50:50; EtOAc:hexanes). Le solide jaune phosphorescent **198** a été obtenu (927 mg, 100%). **Formule** : C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S; **M.M.** : 294.3690 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3498, 3297, 3010, 1942, 2867, 2846, 2789, 1574, 1456, 1408, 1315, 1143, 912 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.55 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.29 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.25 (dd,  $J = 7.3, 1.2$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J = 8.5, 7.7$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 8.5, 7.3$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.23 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.61 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 3.09 – 3.00 (m, 2H), 2.89 (s, 6H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  152.2, 134.5, 130.8, 130.1, 129.9, 129.7, 128.7, 123.3, 118.7, 115.4, 61.5, 45.6, 45.4 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SNa (M+Na)<sup>+</sup> : 317.0930, trouvée : 317.0940 (+2.96 ppm).

## 2-Naphthyl $\alpha$ -D-galactopyranoside (**206**)



La résine **203** (134 mg, 0.50 mmole/g résine) a été placée dans un récipient en verre (décrit à la section fabrication des résines). La résine a été gonflée avec l'ajout de DCM anhydre (5 mL) et de 2-naphthol (48.3 mg, 0.335 mmole, 5.00 équiv.) a été ajouté. Le montage réactionnel a été transporté dans une chambre froide. Une solution fraîchement préparée de MeOTf (13.4  $\mu$ L, 0.0134 mmole, 0.20 équiv., 1M/DCM) a été ajoutée et la réaction scellée a été placée sur l'agitateur mécanique pour 6 h. L'apparition de la pyridone a été suivie par CCM ( $R_f=0.68$ , 10:90; MeOH:DCM). La réaction a été filtrée et la résine a été lavée avec du DCM (20 mL). La résine a été traitée avec 3HF.NEt<sub>3</sub> (109  $\mu$ L, 0.670 mmole, 10.0 équiv.) dans le THF (5 mL) pendant 4 h. L'apparition du glycoside a été suivie par CCM ( $R_f=0.38$ , 10:90; MeOH:DCM). Le mélange a été neutralisé avec du bicarbonate de sodium et filtré avec un lavage au MeOH (50 mL). Le filtrat a été évaporé. Le ratio  $\alpha$ : $\beta$  a été pris en spectroscopie RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) sur le produit brut. Le résidu a été purifié par chromatographie par HPLC-MS Prep (Prep Polar RP\_10\_80\_10min) menant à l'isolation d'une mousse blanche étant l'anomère- $\alpha$ -D **206** majoritaire (18.0 mg, 88%, 8.6:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).  $[\alpha]_D^{25} +43.4$  ( $c$  0.04, MeOH); **Formule** : C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>; **M.M.** : 306.3140 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3268, 3010, 2949, 1641, 1551 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.82 – 7.74 (m, 3H), 7.61 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 5.66 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 4H), 3.73 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 3.71 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  156.5, 136.0, 131.3, 130.3, 128.6, 128.2, 127.3, 125.2, 120.4, 112.5, 99.8, 73.3, 71.4, 70.9, 70.1, 62.5 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 329.0996, trouvée : 329.1009 (+4.1 ppm).

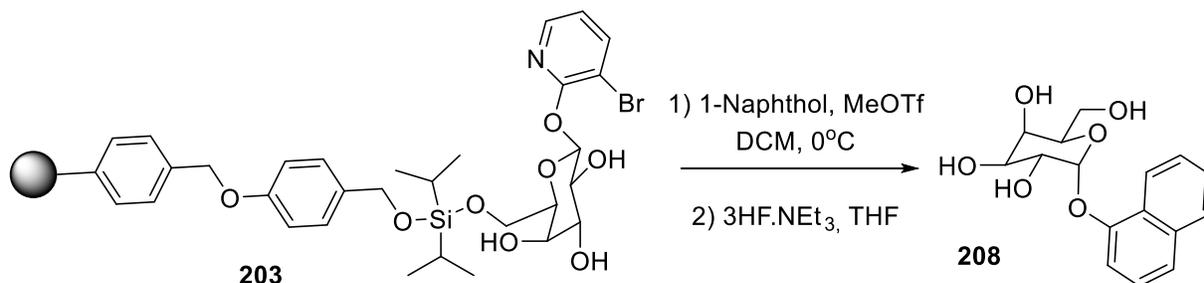
## 2-Naphthyl $\alpha$ -D-glucopyranoside (207)



Selon la procédure décrite pour le composé **206** en utilisant la résine **205**, le composé **207** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (15.9 mg, 90%, 7.4:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).

$[\alpha]_D^{25} +93.6$  (*c* 0.03, MeOH); **Formule** : C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>; **M.M.** : 306.3140 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3360, 3058, 2976, 1035 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.80 (t, *J* = 10.6 Hz, 3H), 7.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 5.66 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.81 – 3.75 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.65 (dd, *J* = 9.8, 3.7 Hz, 1H), 3.48 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  156.3, 136.0, 131.3, 130.4, 128.6, 128.2, 127.3, 125.2, 120.3, 112.4, 99.4, 75.0, 74.5, 73.4, 71.6, 62.4 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 329.0997, trouvée : 329.0996 (+0.03 ppm).

## 1-Naphthyl $\alpha$ -D-galactopyranoside (208)

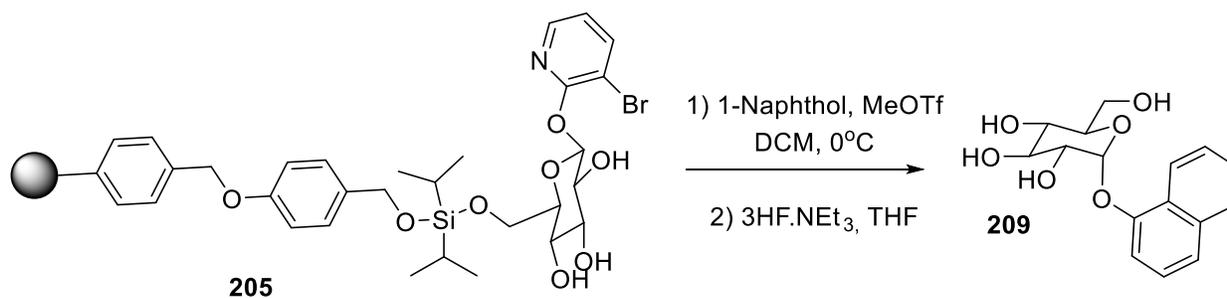


Selon la procédure décrite pour le composé **206** en utilisant le 1-naphthol, le composé **208** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (17.5 mg, 87%, 8.2:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).

$[\alpha]_D^{25} +72.2$  (*c* 0.04, MeOH); **Formule** : C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>; **M.M.** : 306.3140 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3350, 3010, 2967, 2920, 2850, 1600, 1454, 1354 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.43 – 8.37 (m, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 3H), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz,

1H), 5.73 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 4.19 (dd,  $J = 10.2, 3.3$  Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J = 10.2, 3.7$  Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J = 3.3, 1.2$  Hz, 1H), 4.02 – 3.97 (m, 1H), 3.76 – 3.65 (m, 2H) ppm; **RMN**<sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  154.0, 136.1, 128.5, 127.6, 127.3, 126.9, 126.3, 123.2, 122.9, 110.8, 99.6, 73.4, 71.6, 70.9, 70.2, 62.4 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 329.0996, trouvée : 329.1003 (+2.20 ppm).

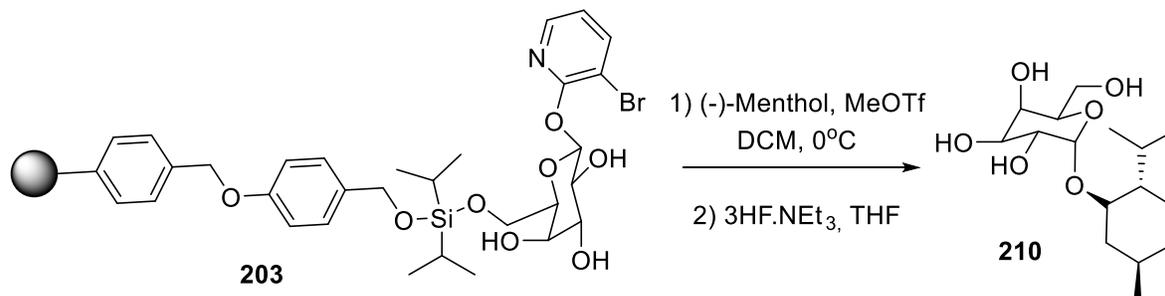
### 1-Naphthyl $\alpha$ -D-glucopyranoside (**209**)



Selon la procédure décrite pour le composé **206** en utilisant la résine **205** et le 1-naphthol, le composé **209** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (14.8 mg, 88%, 7.3:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).

**$[\alpha]_D^{25}$**  +62.6 ( $c$  0.03, MeOH); **Formule** : C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>; **M.M.** : 306.3140 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3365, 3031, 2982, 2921, 1467, 1119 cm<sup>-1</sup>; **RMN**<sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.43 – 8.39 (m, 1H), 7.84 – 7.80 (m, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 3H), 7.39 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 7.7, 0.5$  Hz, 1H), 5.72 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.09 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 4H), 3.51 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H) ppm; **RMN**<sup>13</sup>C (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  153.8, 136.1, 128.5, 127.5, 127.3, 126.9, 126.3, 123.2, 122.9, 110.4, 99.2, 75.1, 74.7, 73.6, 71.6, 62.4 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 329.0996, trouvée : 329.0990 (-1.80 ppm).

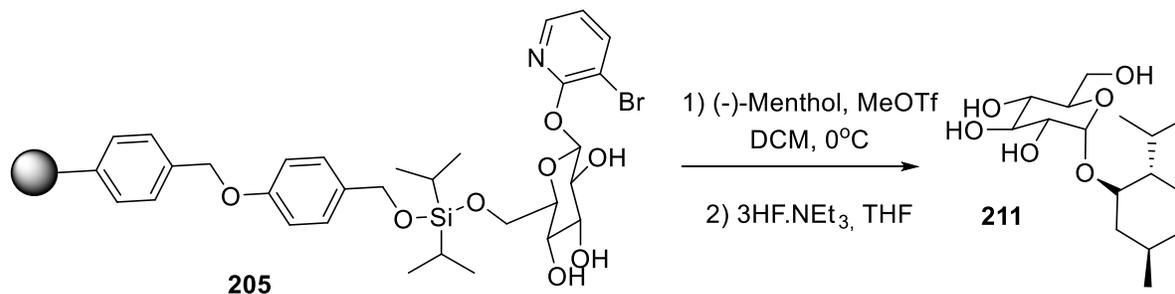
### (-)-Menthyl $\alpha$ -D-galactopyranoside (**210**)



Selon la procédure décrite pour le composé **206** en utilisant le (-)-menthol, le composé **210** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (13.2 mg, 95%, 2.4:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).

$[\alpha]_D^{25} +43.9$  (*c* 0.02, MeOH); **Formule** :  $C_{16}H_{30}O_6$ ; **M.M.** : 318.4100 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3355, 2950, 2923, 1076, 781  $cm^{-1}$ ; **RMN<sup>1</sup>H** (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  4.92 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 3.71 – 3.69 (m, 1H), 3.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.67 – 3.65 (m, 1H), 3.39 (td, *J* = 10.6, 4.4 Hz, 1H), 2.45 (dtd, *J* = 13.9, 6.9, 2.4 Hz, 1H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 1.70 – 1.63 (m, 2H), 1.47 – 1.37 (m, 1H), 1.35 – 1.27 (m, 2H), 1.09 – 0.98 (m, 2H), 0.93 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (100 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  102.4, 81.7, 72.2, 71.4, 71.0, 70.7, 62.6, 50.4, 44.3, 35.6, 33.1, 25.7, 24.0, 22.7, 21.7, 16.3 ppm; **HRMS** calculée pour  $C_{16}H_{30}O_6Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup> : 341.1935, trouvée : 341.1946 (+3.38 ppm).

### (-)-Menthyl $\alpha$ -D-glucopyranoside (**211**)

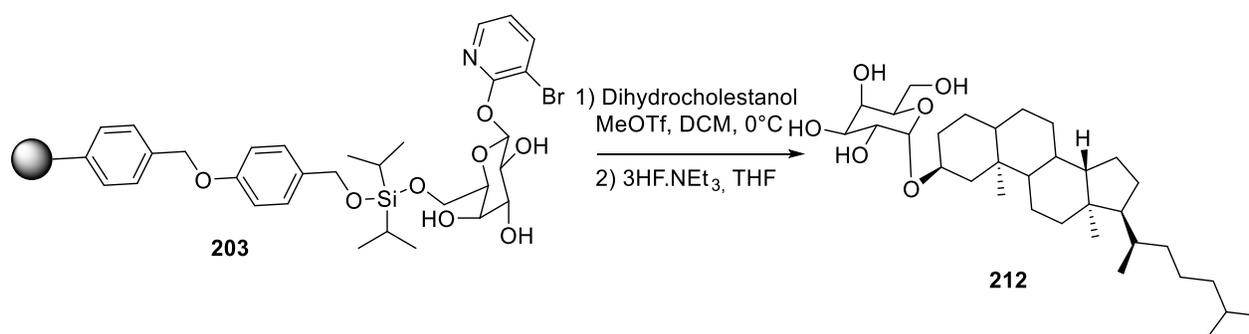


Selon la procédure décrite pour le composé **206** en utilisant la résine **205** et le (-)-menthol, le composé **211** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (12.3 mg, 96%, 2.5:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).

$[\alpha]_D^{25} +4.0$  (*c* 0.07, MeOH); **Formule** :  $C_{16}H_{30}O_6$ ; **M.M.** : 318.4100 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3356, 2920, 2967, 1454, 1033, 780  $cm^{-1}$ ; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  4.89 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.78

(dd,  $J = 10.9, 1.6$  Hz, 1H), 3.75 – 3.70 (m, 1H), 3.69 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.66 – 3.61 (m, 1H), 3.38 (td,  $J = 10.0, 4.1$  Hz, 1H), 2.45 (dtd,  $J = 14.0, 7.0, 2.2$  Hz, 1H), 2.28 – 2.22 (m, 1H), 1.69 – 1.63 (m, 3H), 1.46 – 1.37 (m, 1H), 1.34 – 1.27 (m, 3H), 1.08 – 0.98 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (d,  $J = 0.5$  Hz, 3H), 0.80 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ppm; **RMN**<sup>13</sup>**C** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  102.01, 82.0, 74.9, 74.1, 73.7, 72.0, 62.7, 50.4, 44.5, 35.5, 33.1, 25.7, 24.0, 22.7, 21.6, 16.3 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 341.1935, trouvée : 341.1945 (+3.08 ppm).

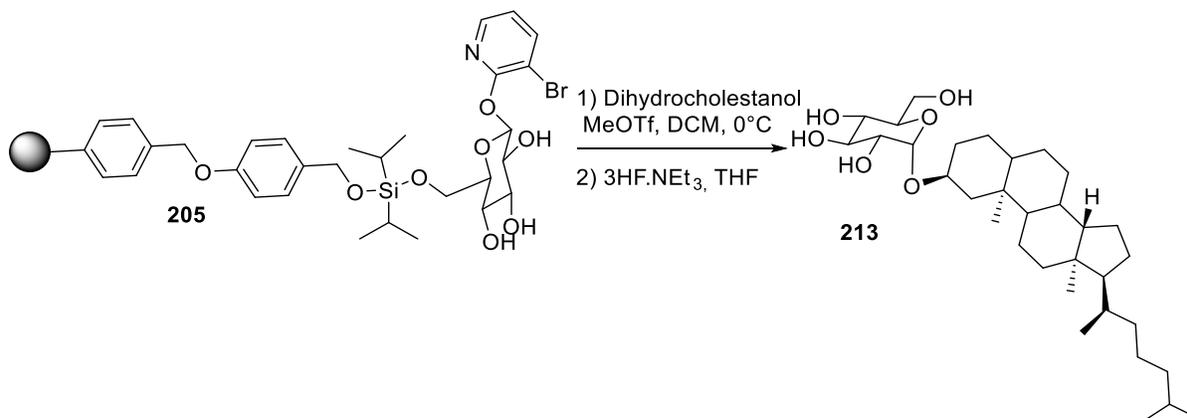
### Dihydrocholestanyl $\alpha$ -D-galactopyranoside (**212**)



Selon la procédure décrite pour le composé **206** en utilisant le dihydrocholestanol, le composé **212** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (15.9 mg, 83%, 2.3:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +45.3 ( $c$  0.03, MeOH); **Formule** : C<sub>33</sub>H<sub>58</sub>O<sub>6</sub>; **M.M.** : 550.8210 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3380, 2931, 1121 cm<sup>-1</sup>; **RMN**<sup>1</sup>**H** (700 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4.96 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 2H), 3.72 (dd,  $J = 4.3, 3.2$  Hz, 2H), 3.68 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.62 – 3.56 (m, 1H), 2.00 (dt,  $J = 12.9, 3.5$  Hz, 1H), 1.87 – 1.80 (m, 1H), 1.75 (dt,  $J = 12.9, 3.2$  Hz, 1H), 1.68 (dd,  $J = 13.4, 3.5$  Hz, 1H), 1.67 – 1.62 (m, 2H), 1.62 – 1.56 (m, 2H), 1.55 – 1.50 (m, 2H), 1.46 – 1.40 (m, 2H), 1.40 – 1.32 (m, 6H), 1.31 – 1.25 (m, 4H), 1.20 – 1.05 (m, 6H), 1.04 – 0.95 (m, 2H), 0.93 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 2.7$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 2.7$  Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.69 (s, 3H), 0.68 – 0.64 (m, 1H) ppm; **RMN**<sup>13</sup>**C** (175 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  98.5, 78.0, 72.3, 71.6, 71.1, 70.2, 62.7, 57.9, 57.7, 55.9, 46.4, 43.8, 41.4, 40.7, 38.2, 37.4, 37.14, 37.05, 36.9, 36.7, 33.3, 30.0, 29.3, 29.2, 28.4, 25.3, 24.9, 23.2, 22.9, 22.3, 19.2, 12.7, 12.5 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>33</sub>H<sub>58</sub>O<sub>6</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 573.4126, trouvée : 573.4111 (-2.63 ppm).

## Dihydrocholestanyl $\alpha$ -D-glucopyranoside (213)



Selon la procédure décrite pour le composé **206** en utilisant la résine **205** et le dihydrocholestanol, le composé **213** a été isolé sous forme d'une mousse blanche (14.6 mg, 82%, 2.3:1,  $\alpha$ : $\beta$ ).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** +137 (*c* 0.01, MeOH); **Formule** : C<sub>33</sub>H<sub>58</sub>O<sub>6</sub>; **M.M.** : 550.8210 g/mol; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3353, 2960, 2935, 2874, 2860, 1469, 1230, 1039, 743 cm<sup>-1</sup>; **RMN<sup>1</sup>H** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4.93 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.80 – 3.74 (m, 2H), 3.68 – 3.59 (m, 4H), 3.40 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 9.7, 3.8 Hz, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 2.00 (dt, *J* = 6.4, 2.9 Hz, 1H), 1.93 – 1.87 (m, 1H), 1.87 – 1.80 (m, 1H), 1.75 (dt, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 1.68 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.64 – 1.56 (m, 1H), 1.56 – 1.49 (m, 1H), 1.47 – 1.33 (m, 5H), 1.33 – 1.23 (m, 6H), 1.20 – 1.08 (m, 6H), 1.08 – 0.95 (m, 4H), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.69 (s, 3H), 0.65 (dt, *J* = 12.0, 3.2 Hz, 1H) ppm; **RMN<sup>13</sup>C** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  98.2, 78.0, 75.1, 73.7, 73.5, 72.0, 68.6, 62.8, 57.9, 57.7, 55.9, 46.4, 43.8, 41.4, 40.7, 38.1, 37.4, 37.1, 36.8, 33.3, 30.0, 29.3, 29.2, 28.4, 25.3, 24.9, 23.2, 22.9, 22.3, 19.5, 19.2, 12.7, 12.5 ppm; **HRMS** calculée pour C<sub>33</sub>H<sub>58</sub>O<sub>6</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> : 573.4126, trouvée : 573.4119 (-1.13 ppm).

## RÉFÉRENCES

- <sup>1</sup> Grynkiewicz, G., Szeja, A. W. W., Boryski, J., *Acta Pol. Pharma.*, **2008**, *65*, 655-676.
- <sup>2</sup> Kamerling, J. P., *Comprehensive Glycoscience; From Chemistry to Systems Biology*, **2007**, Elsevier, Amsterdam.
- <sup>3</sup> Hanessian, S. *Preparative Carbohydrate Chemistry*, **1997**, Dekker, New York.
- <sup>4</sup> Fischer, E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1893**, *26*, 2400-2412.
- <sup>5</sup> Fischer, E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1895**, *28*, 1145-1167.
- <sup>6</sup> Hanessian, S., Giroux, S., Merner, B. L., *Design and Strategy in Organic Synthesis*, **2013**, Wiley-VCH, Weinheim.
- <sup>7</sup> Wong, C. H., Halcomb, R. L., Ichikawa, Y., Kajimoto, T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 1010-1012.
- <sup>8</sup> Palcic, M. M., *Methods in Enzymology*, **1994**, *230*, 300-316.
- <sup>9</sup> Lemieux, R. U., Chu, N. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *133*, 31N-32N.
- <sup>10</sup> Deslongchamps, P., *Stereoelectronic Effect in Organic Chemistry*, **1983**, Pergamon Press, Oxford.
- <sup>11</sup> Cumpstey, I., *Org. Biolmol. Chem.*, **2012**, *10*, 2503-2508.
- <sup>12</sup> Crich, D., *Acc. Chem. Res.*, **2010**, *43*, 1144-1153.
- <sup>13</sup> Bubb, W. A., *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, **2003**, *19A*, 1-12.
- <sup>14</sup> a) Hanessian, S., Lou, B., *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 4443-4464. b) Jung, K-H., Muller, M., Schmidt, R. R., *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 4423-4442. c) Nicolaou, K. C., Mitchell, H. J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 1576-1624. d) Gamblin, D. P., Scanlan, E. M., Davis, B. G., *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 131-163. e) Zhu, X., Schmidt, R. R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 1900-1934. f) Crich, D., *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 9193-9209. g) Demchenko, A. V., Ranade, S. C., *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **2013**, *32*, 1-43. h) Christensen, H. M., Oscarson, S., Jensen, H. H., *Carbohydr. Res.*, **2015**, *408*, 51-95.
- <sup>15</sup> a) Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 155-173. b) Schmidt, R. R., Behrendt, M., Toepfer, A., *Synlett*, **1990**, *11*, 694-696. c) Boons, G. J., *Contemp. Org. Synth.*, **1996**, *3*, 173-200.
- <sup>16</sup> Koenigs, W., Knorr, E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1901**, *34*, 957-981.
- <sup>17</sup> Michael, A., *Am. Chem. J.*, **1879**, *1*, 305-312.

- 
- <sup>18</sup> Lemieux, R. U., Hendriks, K. B., Stick, R. V., James, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 4056-4063.
- <sup>19</sup> Lemieux, R. U., Ratcliffe, R. M., *Can. J. Chem.*, **1979**, *59*, 1244-1251.
- <sup>20</sup> Peters, K. S., *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, 1-7.
- <sup>21</sup> Gervay, J., Nqguyen, N. T., Hadd, J. M., *Carbohydr. Res.*, **1997**, *300*, 119-125.
- <sup>22</sup> Gervay, J., Hadd, J. M., *Carbohydr. Res.*, **1999**, *320*, 61-69.
- <sup>23</sup> Wenjun, D., Kulkarni, S. S., Gervai-Hague, J., *Chem. Commun.*, **2007**, 2336-2338.
- <sup>24</sup> Gervai-Hague, J., Du, W., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2063-2065.
- <sup>25</sup> Ferrier, R. J., Hay, R. W., Vethaviyasa, N., *Carbohydr. Res.*, **1973**, *27*, 55-61.
- <sup>26</sup> Ferrier, R. J., Haines, S. R., *Carbohydr. Res.*, **1984**, *127*, 157-159.
- <sup>27</sup> Hanessian, S., Bacquet, C., Lehong, N., *Carbohydr. Res.*, **1980**, *80*, C17-C22.
- <sup>28</sup> Woodward, R. B., Logusch, E., Nambiar, K. P., Sakan, K., Ward, D. E., Au-Yeung, B. W., Balaram, P., Browne, L. J., Card, P. J., Chen, C. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 3215-3217.
- <sup>29</sup> Tietze, L. F., Fischer, R., Guder, J. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4661-4664.
- <sup>30</sup> a) Schmidt, R. R., Michel, J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 731-732. b) Kumar, A., Kumar, V., Dere, R. T., Schmidt, R. R., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3612-3615. c) Geng, Y., Kumar, A., Faidallah, H. M., Albar, H. A., Mhkalid, I. A., Schmidt, R. R., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, 10089-10092.
- <sup>31</sup> Schmidt, R. R., Michel, J., *Tetrahedron. Lett.*, **1984**, *25*, 821-824.
- <sup>32</sup> a) Lemieux, R., Levine, S., *Can. J. Chem.*, **1964**, *42*, 1473-1480. b) Lemieux, R. U., Morgan, A. R., *Can. J. Chem.*, **1965**, *43*, 2190-2197.
- <sup>33</sup> Halcomb, R. L., Danishefsky, S. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6661-6666.
- <sup>34</sup> Fraser-Reid, B., Udodong, U. E., Wu, Z., Ottoson, H., Merritt, J. R., Rao, C. S., Roberts, C., Madsen, R., *Synlett*, **1992**, *12*, 927-942.
- <sup>35</sup> Hanessian, S., Condé, J. J., Lou, B., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 5865-5868.
- <sup>36</sup> Hanessian, S., Condé, J. J., Khai, H. H., Lou, B., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 10827-10834.
- <sup>37</sup> Hanessian, S., Mascitti, V., Lu, P-P., Ishida, H., *Synthesis*, **2002**, *14*, 1959-1968.
- <sup>38</sup> Davis G., B., Wood D., S., Maughan A.T., *Can. J. Chem.*, **2002**, *80*, 555-558.
- <sup>39</sup> Gudmundsdottir V., A., Nitz, M., *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3461-3463.
- <sup>40</sup> Williams J., R., Paul E., C., Nitz, M., *Carbohydr. Res.*, **2014**, *386*, 73-77.
- <sup>41</sup> Mamidyala K., S., Finn G., M., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8417-8420.

- 
- <sup>42</sup> Tanaka, T., Matsumoto, T., Noguchi, M., Kobayashi, A., Shoda, S-I, *Chem. Lett.*, **2009**, *38*, 458-459.
- <sup>43</sup> Yoshida, N., Noguchi, M., Tanaka, T. Matsumoto, T., Aida, N., Ishihara, M., Kobayashi, A. Shoda, S., *Chem. Asian J.*, **2011**, *6*, 1876-1885.
- <sup>44</sup> Tanaka, T., Nagai, H., Noguchi, M., Kobayashi, A., Shoda, S-I., *Chem. Commun.*, **2009**, 3378–3379.
- <sup>45</sup> Park, T-J., Weïwer, M., Yuan, X., Baytas, S. N., Munoz, E. M., Murugesan, S. Lindhardt, R. J., *Carbohydr. Res.*, **2007**, *342*, 614-620.
- <sup>46</sup> Augé, J. Sizun, G., *Green Chem.*, **2009**, *11*, 1179-1183.
- <sup>47</sup> Muñoz, F. J., André, S., Gabius, H-J., Sinisterra, J. V., Hernáiz, M. J., Linhardt, R. J., *Green Chem.*, **2009**, *11*, 373-379.
- <sup>48</sup> Delacroix, S. Bonnet, J-P, Courty, M., Postel, D. Van Nhien, A. N., *Carbohydr. Res.*, **2013**, *381*, 12-18.
- <sup>49</sup> Bo Meng, B., Zhu, Z., Baker, C. D., *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 5182-5191.
- <sup>50</sup> a) Seeberger, P. H., Danishefsky, S., J., *J. Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 685-695. b) Seeberger, P. H., *J. Carbohydr. Chem.*, **2002**, *21*, 613-643. c) Wieshaupt, M., Eller, S., Seeberger, P. H., *Methods in Enzymology*, **2010**, *478*, 463-484.
- <sup>51</sup> Seeberger, P. H., Haase, W-C., *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 4349-4393.
- <sup>52</sup> Garcia-Martin, R., Quintanar-Audelo, M., Garcia-Ramos, Y., Cruz, L. J., Gravel, C., Furic, R., Côté, S., Tulla-Puche, J., Albericio, F., *J. Comb. Chem.*, **2006**, *8*, 213-220.
- <sup>53</sup> Merrifield, R. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2149-2154.
- <sup>54</sup> Fréchet, J. M. J.; Schuerch, C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 492-496.
- <sup>55</sup> a) Plante, O. J., Palmacci, E. R., Seeberger, P. H., *Science*, **2001**, *291*, 1523–1527. b) Plante, O. J., Palmacci, E. R., Seeberger, P. H., *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **2003**, *58*, 35–54. c) Seeberger, P. H., *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 19–28.
- <sup>56</sup> Randolph, J. T., McClure, K. F., Danishefsky, S. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5712-5719.
- <sup>57</sup> Zheng, C., Seeberger, P. H., Danishefsky, S. J., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1126-1130.
- <sup>58</sup> Savin, K. A., Woo, J. C. G., Danishefsky, S. J., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 4183–4186.
- <sup>59</sup> Kanemitsu, T., Wong, C. H., Kanie, O., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 3591-3599.
- <sup>60</sup> Son, N., Lam, S. N., Gervay-Hague, J., *Carbohydr. Res.*, **2002**, *337*, 1953–1965.
- <sup>61</sup> Rademann, J., Schmidt, R. R., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3650-3653.

- 
- <sup>62</sup> Heckel, A., Mross, E., Jung, K-H., Rademann, J., Schmidt, R. R., *Synlett*, **1998**, 2, 171-173.
- <sup>63</sup> Rodebaugh, R., Fraser-Reid, B., Geysen, H. M., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 7653-7656.
- <sup>64</sup> Walvoort, M. T. C., Dinkelaar, J. Van der Bos, L. J., Lodder, G., Overkleeft, H. S., Codée, J. D. C., van der Marel, G. A., *Carbohydr. Res.*, **2010**, 345, 1252-1263.
- <sup>65</sup> a) Woerple, K. A., Yang, M. T., *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 545-553. b) Woerple, K. A., Beaver, M. G., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 1107-1118. c) Hosoya, T., Takano, T., Kosma, P., Rosenau, T., *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 7889-7894.
- <sup>66</sup> Hanessian, S., Lu, P., Ishida, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 13296-13300.
- <sup>67</sup> Zemplén, G., Pacsu, E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1929**, 62, 1613-1614.
- <sup>68</sup> Garcia, B. A., Gin, D. Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4269-4279.
- <sup>69</sup> Suzuki, S., Matsumoto, K., Kawamura, K., Suga, S., Yoshida, J-I., *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3755-3758.
- <sup>70</sup> Gould, N. D., Allen, C. L., Nam, B. C., Schepartz, A., Miller, S. J., *Carbohydr. Res.*, **2013**, 382, 36-42.
- <sup>71</sup> Jacobsson, M., Malmberg, J., Ellervik, U., *Carbohydr. Res.*, **2006**, 341, 1266-1281.
- <sup>72</sup> Mahling, J.-A., Schmidt, R. R., *Synthesis*, **1993**, 3, 325-328.
- <sup>73</sup> McKay, H. J., Naab, B. D., Mercer, G. J., Nguyen, H. M., *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 4705-4711.
- <sup>74</sup> Yamanoi, T., Yamazaki, I., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4009-4011.
- <sup>75</sup> Li, Y., Mo, H., Lian, G., Yu, B., *Carbohydr. Res.*, **2012**, 363, 14-22.
- <sup>76</sup> a) Courtin-Duchateau, M-C., Veyrières, A., *Carbohydr. Res.*, **1978**, 65, 23-33. b) Kröger, L., Thiem, J., *Carbohydr. Res.*, **2003**, 22, 9-23.
- <sup>77</sup> Patil, P. R., Kartha, K. P. R., *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **2008**, 27, 411-419.
- <sup>78</sup> Qin, Q., Xiong, D-C., Ye, X-S., *Carbohydr. Res.*, **2015**, 403, 104-114.
- <sup>79</sup> a) Karrer, P., Fioroni, W., *Helv. Chim. Acta*, **1923**, 6, 396-401. b) Chun, Y., Yan, S., Li, X., Ding, N., Zhang, W., Wang, P., Li, M., Li, Y., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 6196-6198.
- <sup>80</sup> Pfander, H., Stoll, H., *Nat. Prod. Rep.*, **1991**, 69-95.
- <sup>81</sup> Oh, H., Oh, G-S., Seo, W-G., Pae, H-O., Chai, K-Y., Kwon, T-O., Lee, Y-H., Chung, H-T., Lee, H-S., *J. Nat. Prod.*, **2001**, 64, 942-944.
- <sup>82</sup> Desmares, G., Lefebvre, D., Renevret, G., Le Drian, C., *Helv. Chim. Acta*, **2001**, 84, 880-889.
- <sup>83</sup> Satgé, C., Le Bras, J., Hénin, F., Muzart, J., *Tetrahedron*, **2005**, 61, 8405-8409.

- 
- <sup>84</sup> Heasley, B., *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 3092-3120.
- <sup>85</sup> Qi, J., Ojika, M., Sakagami, Y., *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 1961-1966.
- <sup>86</sup> Liu, Q., Yu, Y., Wang, P., Li, Y., *New J. Chem.*, **2013**, *37*, 3647-3661.
- <sup>87</sup> Wilson, I. B. H., Gavel, Y., Heijne, G. V., *Biochem. J.*, **1991**, *275*, 529-534.
- <sup>88</sup> Polt, R., Szabó, L., Treiberg, J., Li, Y., Hruby, V. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 10249-10258.
- <sup>89</sup> Cavalli, A., Bolognesi, M. L., *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 7339-7359.
- <sup>90</sup> Martins-Teixeira, M. B., Campo, V. L., Biondo, M., Sesti-Costa, R., Carneiro, Z. A., Silva, J. S., Carvalho, I., *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, *21*, 1978-1987.
- <sup>91</sup> Monasson, O., Sizun-Thomé, G., Lubin-Germain, N., Uziel, J., Augé, J., *Carbohydr. Res.*, **2012**, *352*, 202-205.
- <sup>92</sup> Matsuo, K., Nishikawa, K., Shindo, M., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 5688-5692.
- <sup>93</sup> Dafik, L., *Thèse de maîtrise*, Université de Montréal, **2003**, 125 pages.
- <sup>94</sup> Gordon, A. Katritzky A. R., Roy, S. K., *J. Chem. Soc. (B)*, **1968**, 556-561.
- <sup>95</sup> Fréchet, J. M. J., Farrall, M. J., *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3877-3882.
- <sup>96</sup> Kitagawa, K., Inoue, A., Shinokubo, H., Oshima, K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2481-2483.
- <sup>97</sup> Thomas, G. L., Ladlow, M., Spring, D. R., *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 1679-1681.
- <sup>98</sup> Thomas, G. L., Böhner, C., Ladlow, M., Spring, D. R., *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 12153-12159.
- <sup>99</sup> Chan, T.-H., Huang, W.-Q., J., *Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 909-911.
- <sup>100</sup> a) Danishefsky, S. J., McClure, K. F., Randolph, J. T., Ruggeri, R. B., *Science*, **1993**, *260*, 1307-1309 b) Danishefsky, S. J., Randolph, J. T., Roberge, J. Y., McClure, K. F., Ruggeri, R. B., *Polymer*, **1994**, *35*, 977-982. c) Seeberger, P. H., Danishefsky, S. J., *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 685-695.
- <sup>101</sup> Hou, X., S R Abrams, S. R., Balsevich, J. J., Irvine, N., Norstrom, T., Sikorski, M., Sinha, H. K., Steer, R. P., *Can. J. Chem.*, **2000**, *78*, 963-974.
- <sup>102</sup> Fitch, W. L., Detre, G., Holmes, C. P., Shoolery, J. N., Keifer, P. A., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 7955-7956.
- <sup>103</sup> Anderson, R. C., Jarema, M. A., Shapiro, M. J., Stokes, J. P., Ziliox, M., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2650-2651.
- <sup>104</sup> W. P. Power, *Annual Reports on NMR Spectroscopy*, **2003**, *51*, 261-295.

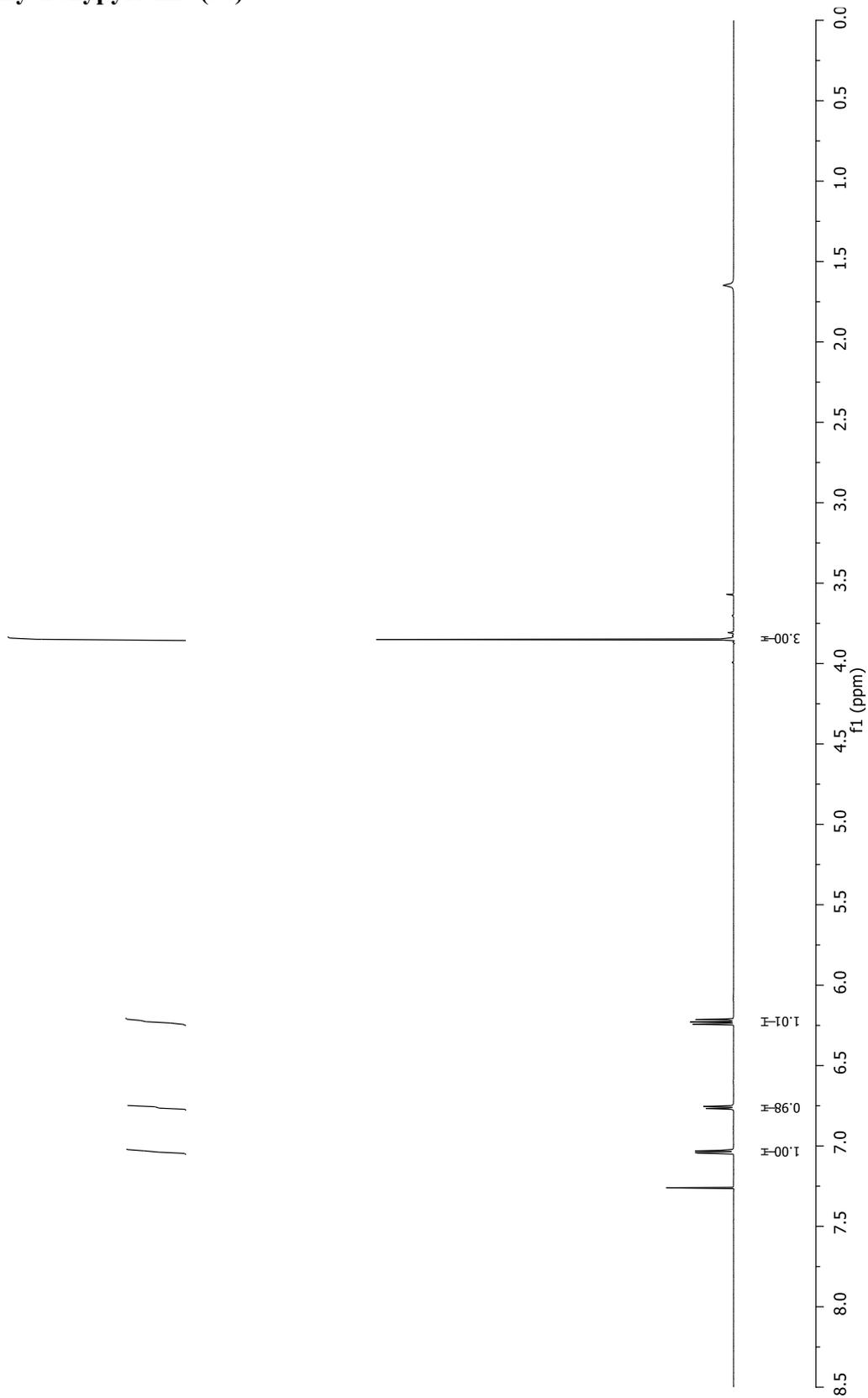
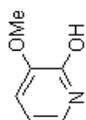
---

<sup>105</sup> Ditty, M. J. T., Hunter, H. N., Mainville, R. M. E., Power, W. P., *Magn. Reson. Chem.*, **2001**, 39, 241–248.

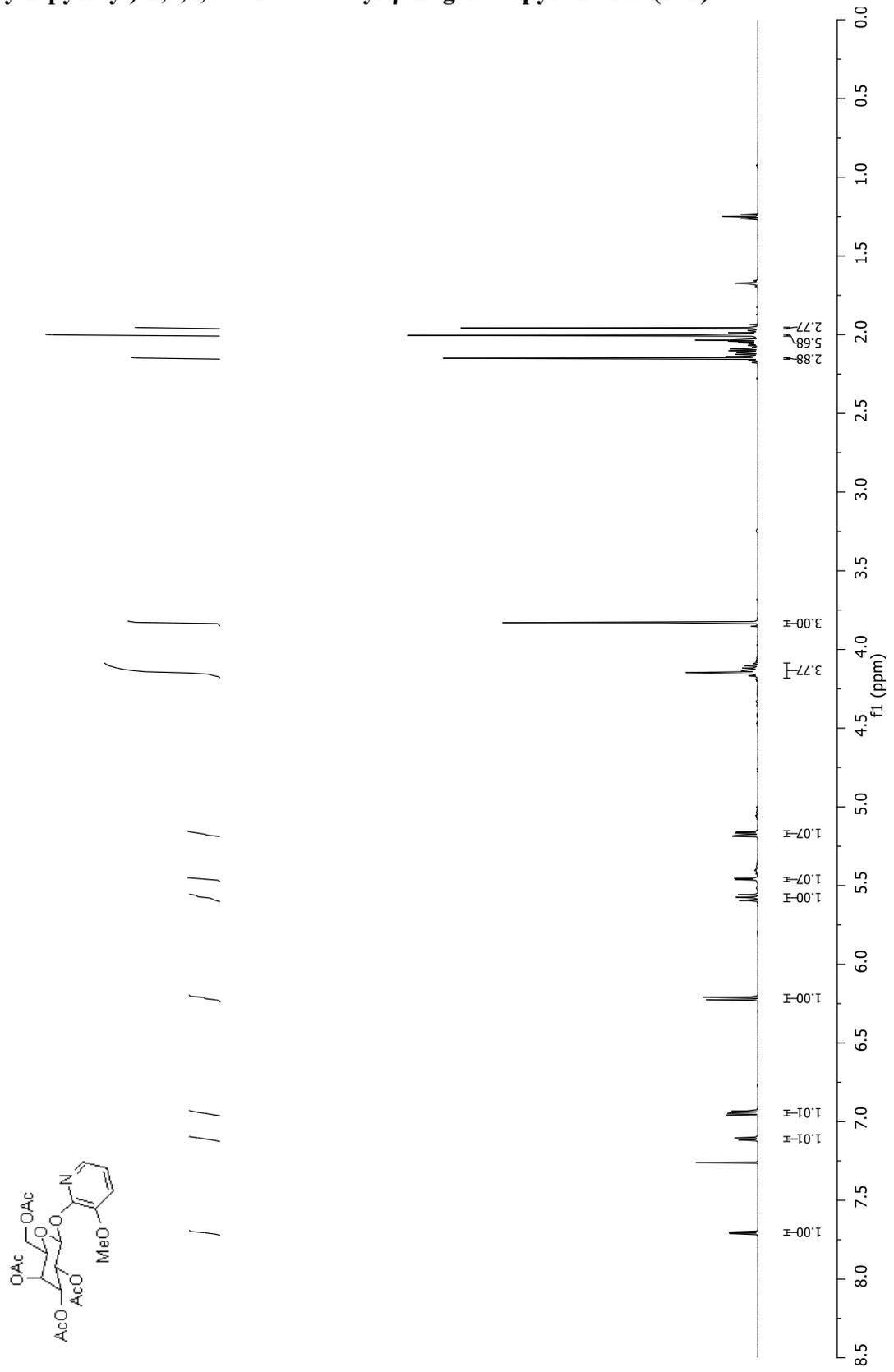
<sup>106</sup> Helferich, B., Schmitz-Hillebrecht, E., *Chemische Berichte*, **1933**, 66, 378-383.

## **ANNEXE 1 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS**

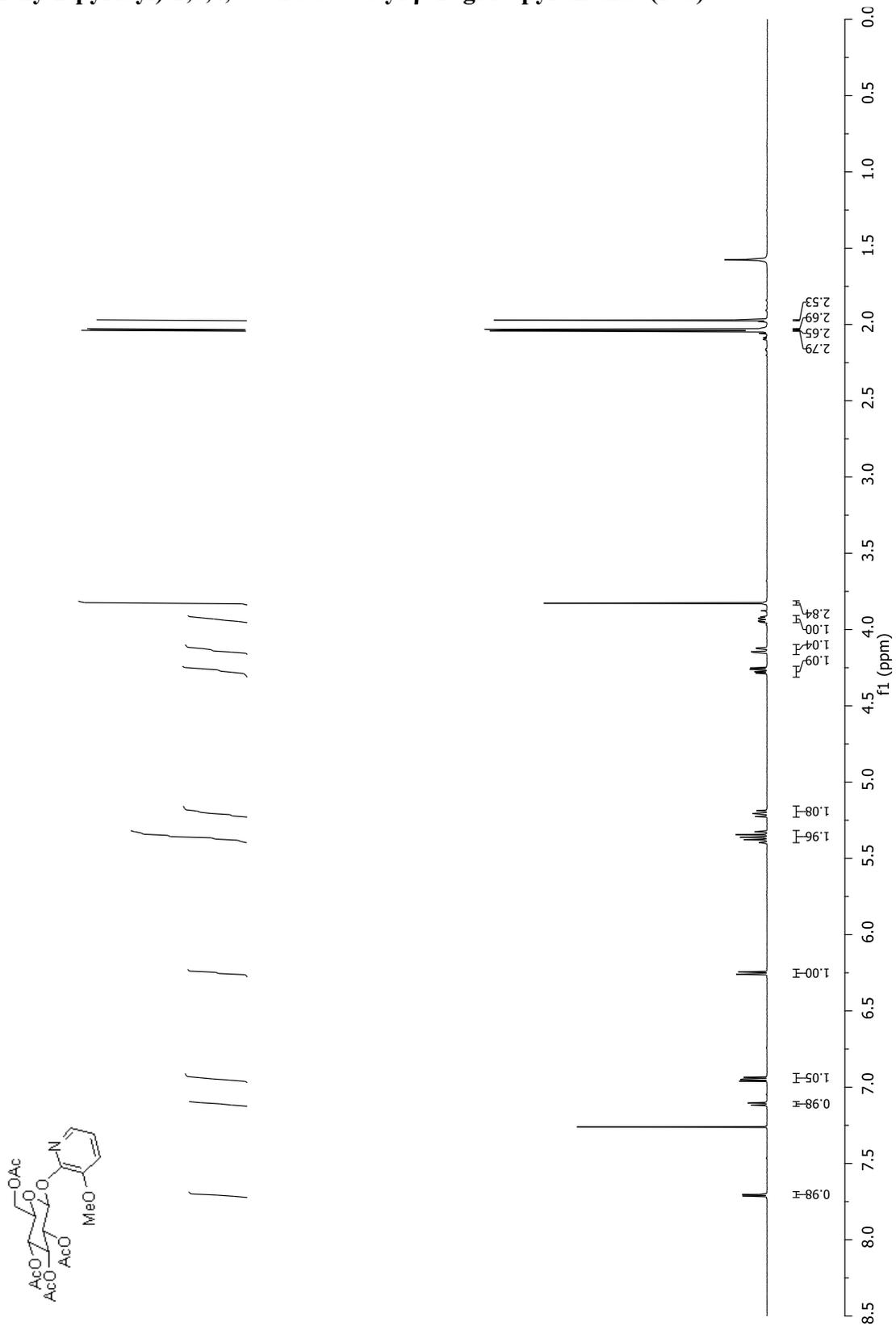
### 3-Méthoxy-2-hydroxypyridine (98)



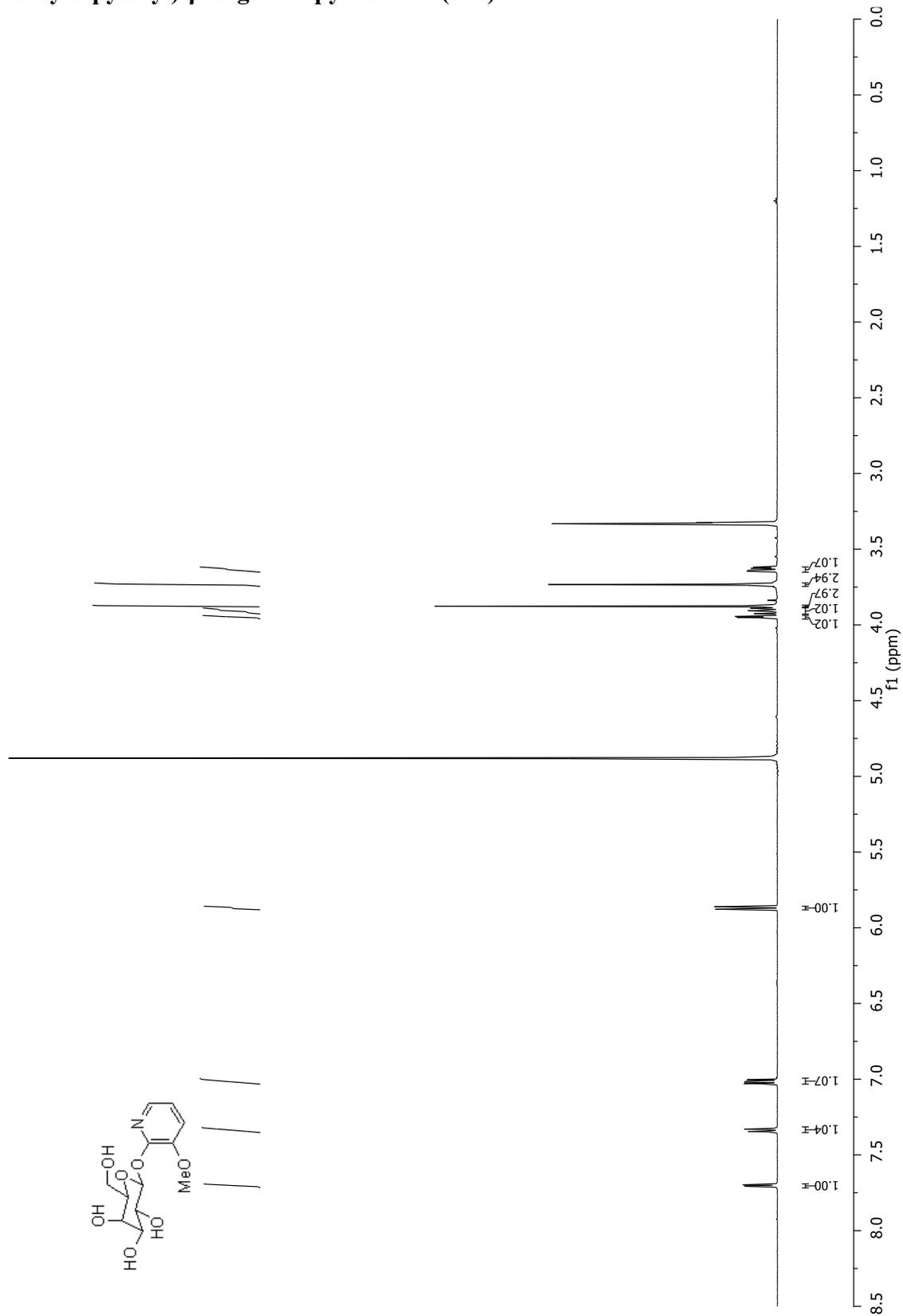
**(3-Méthoxy-2-pyridyl)-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-galactopyranoside (102)**



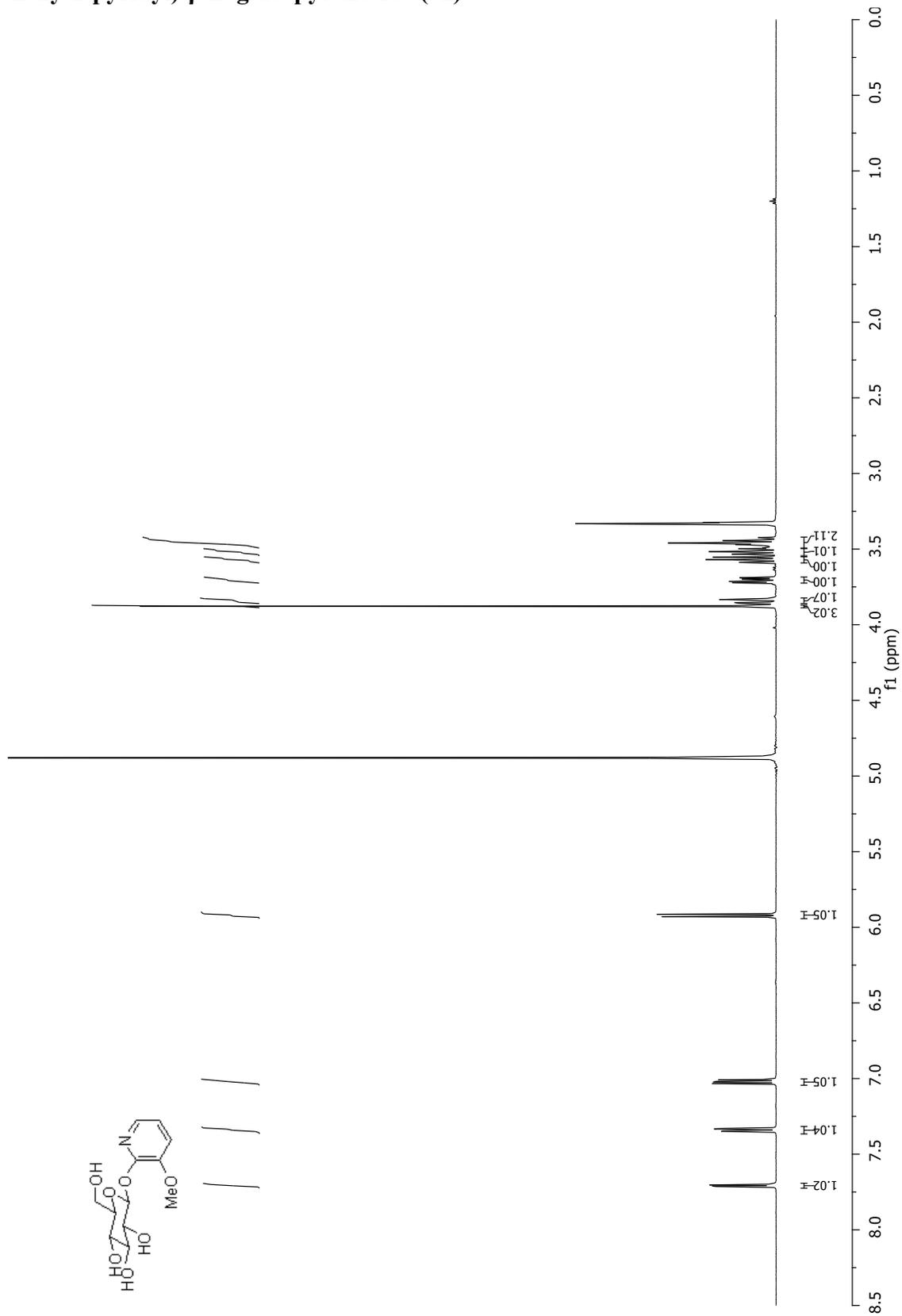
**(3-Méthoxy-2-pyridyl)-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranoside (103)**



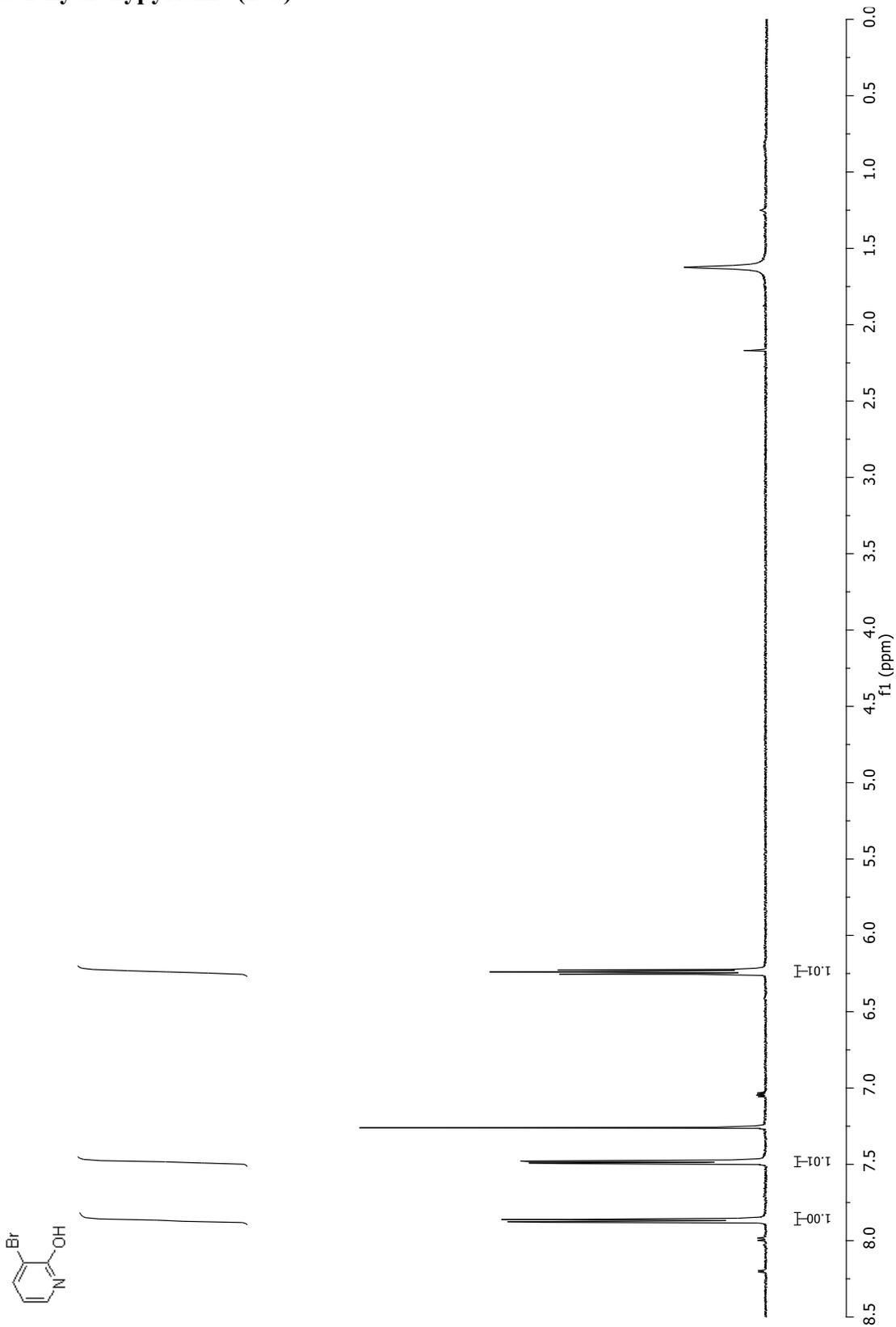
**(3-Méthoxy-2-pyridyl)-β-D-galactopyranoside (104)**



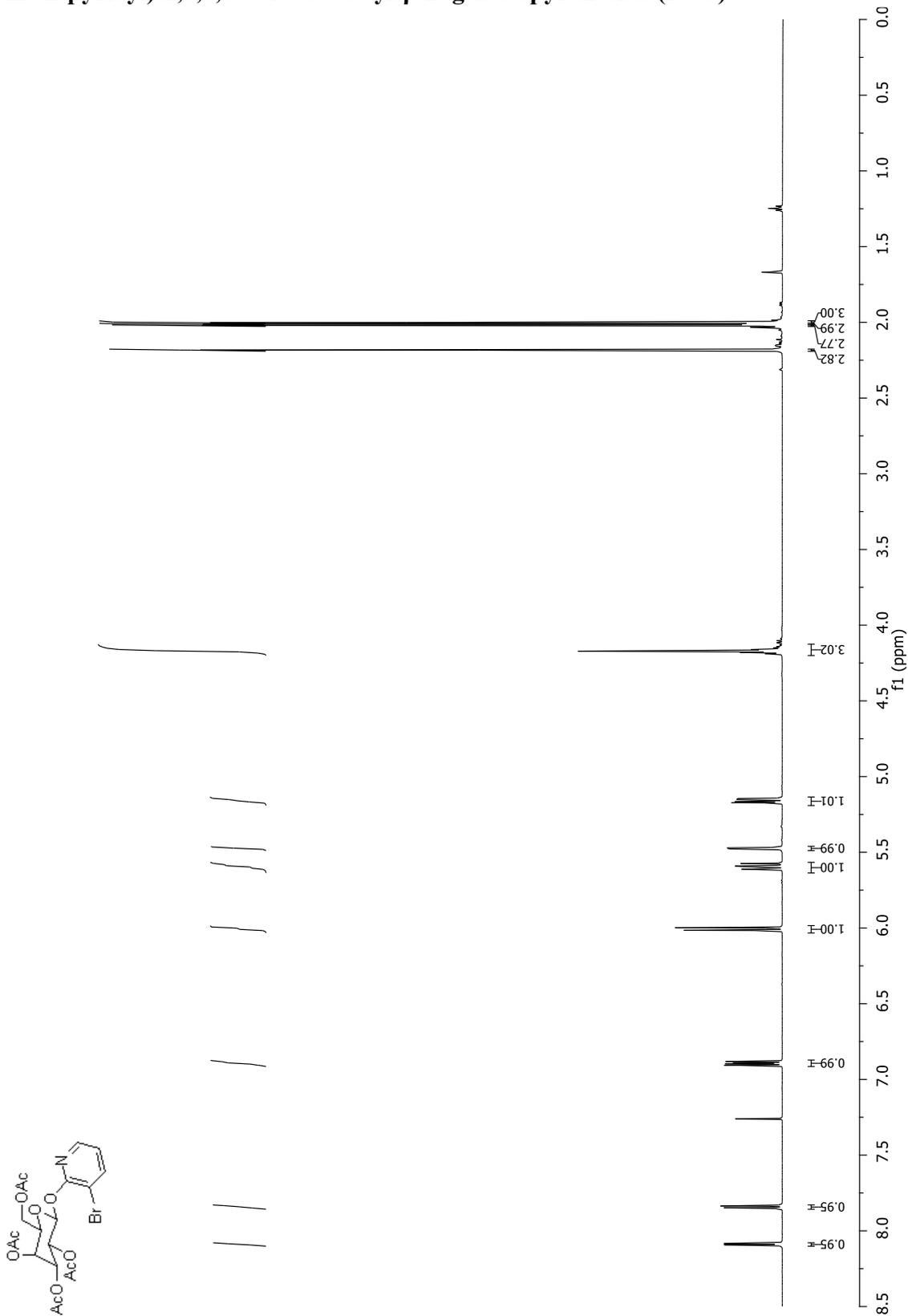
**(3-Méthoxy-2-pyridyl)-β-D-glucopyranoside (32)**



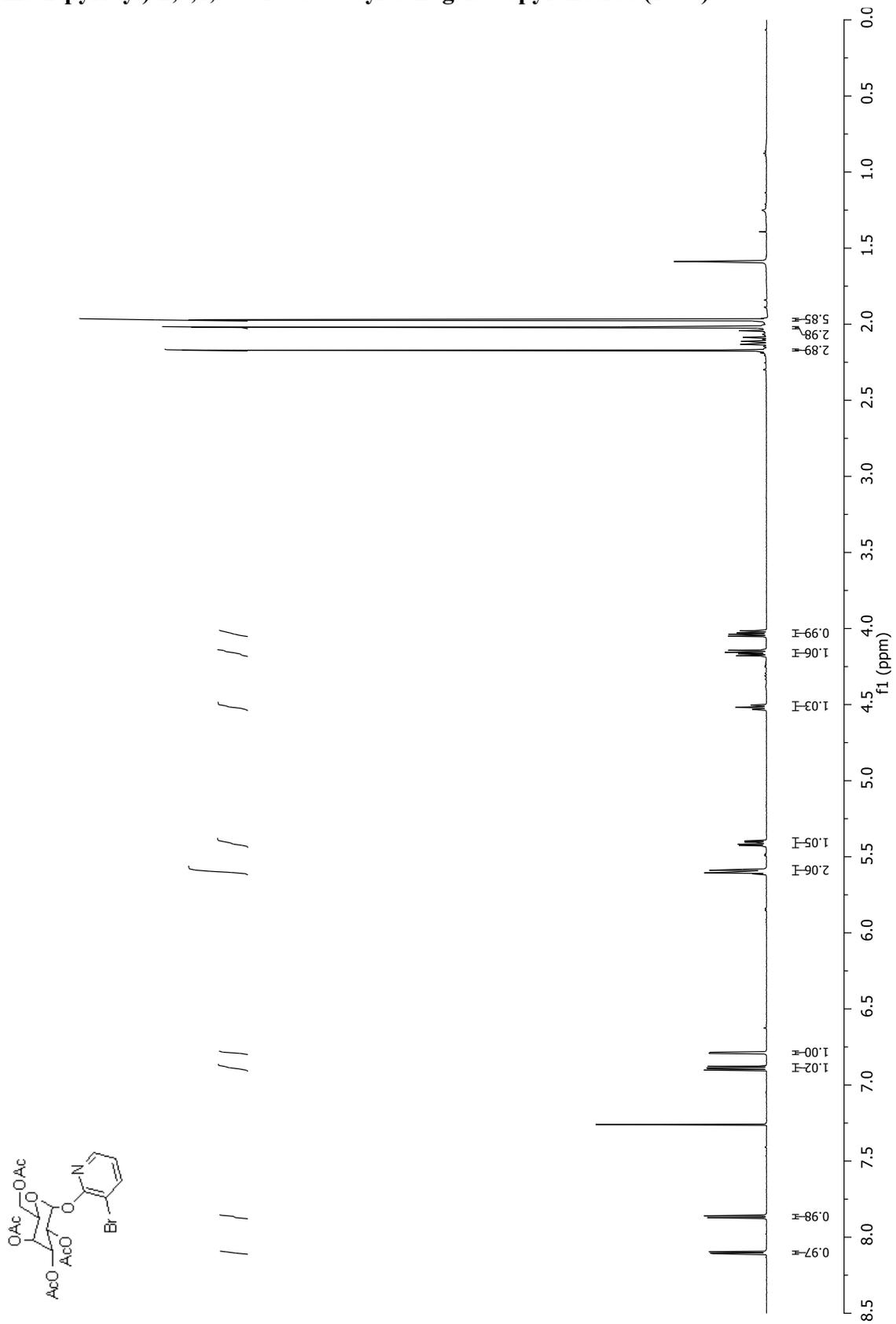
### 3-Bromo-2-hydroxypyridine (105)



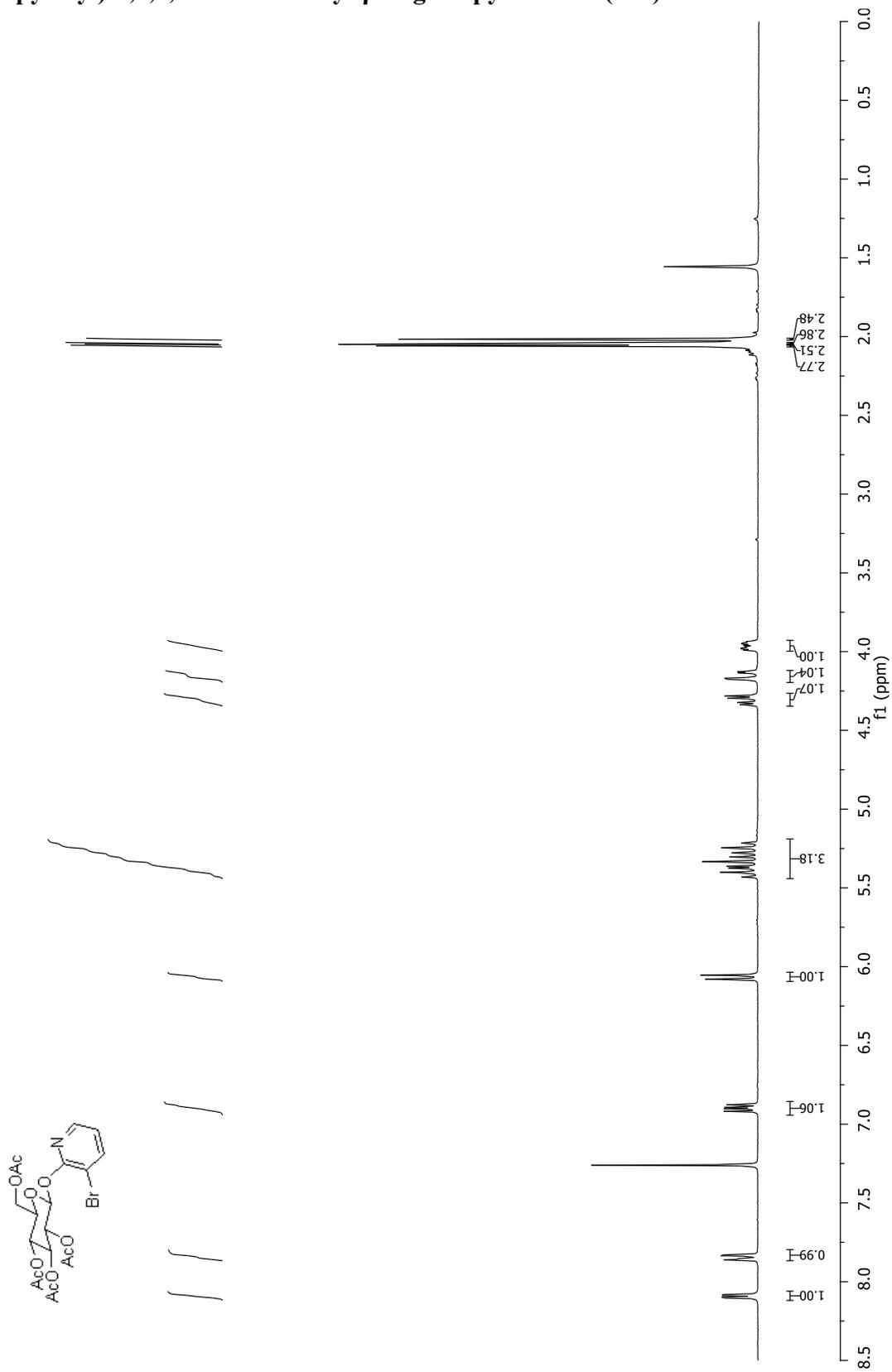
**(3-Bromo-2-pyridyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranoside (107b)**



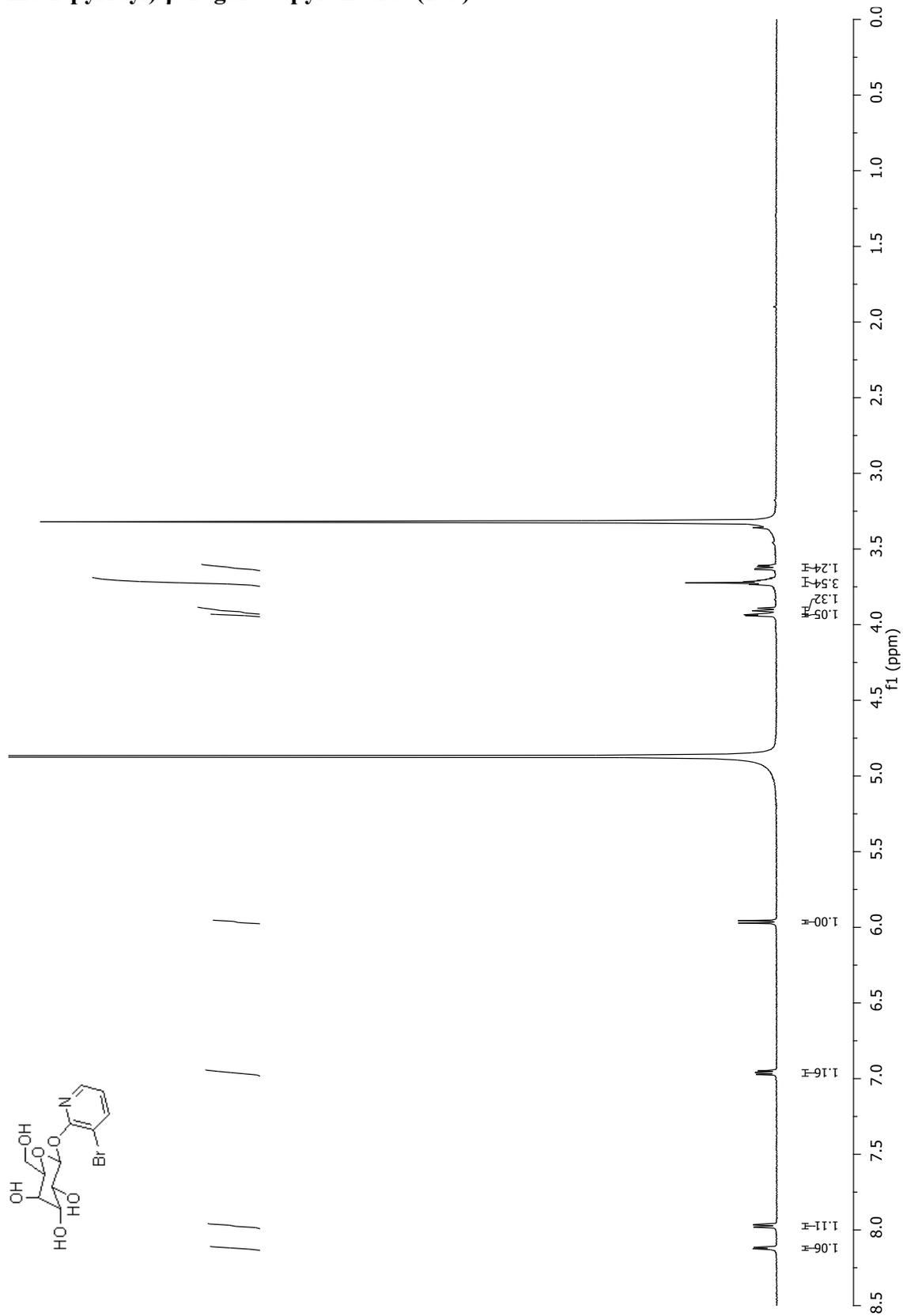
**(3-Bromo-2-pyridyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (107a)**



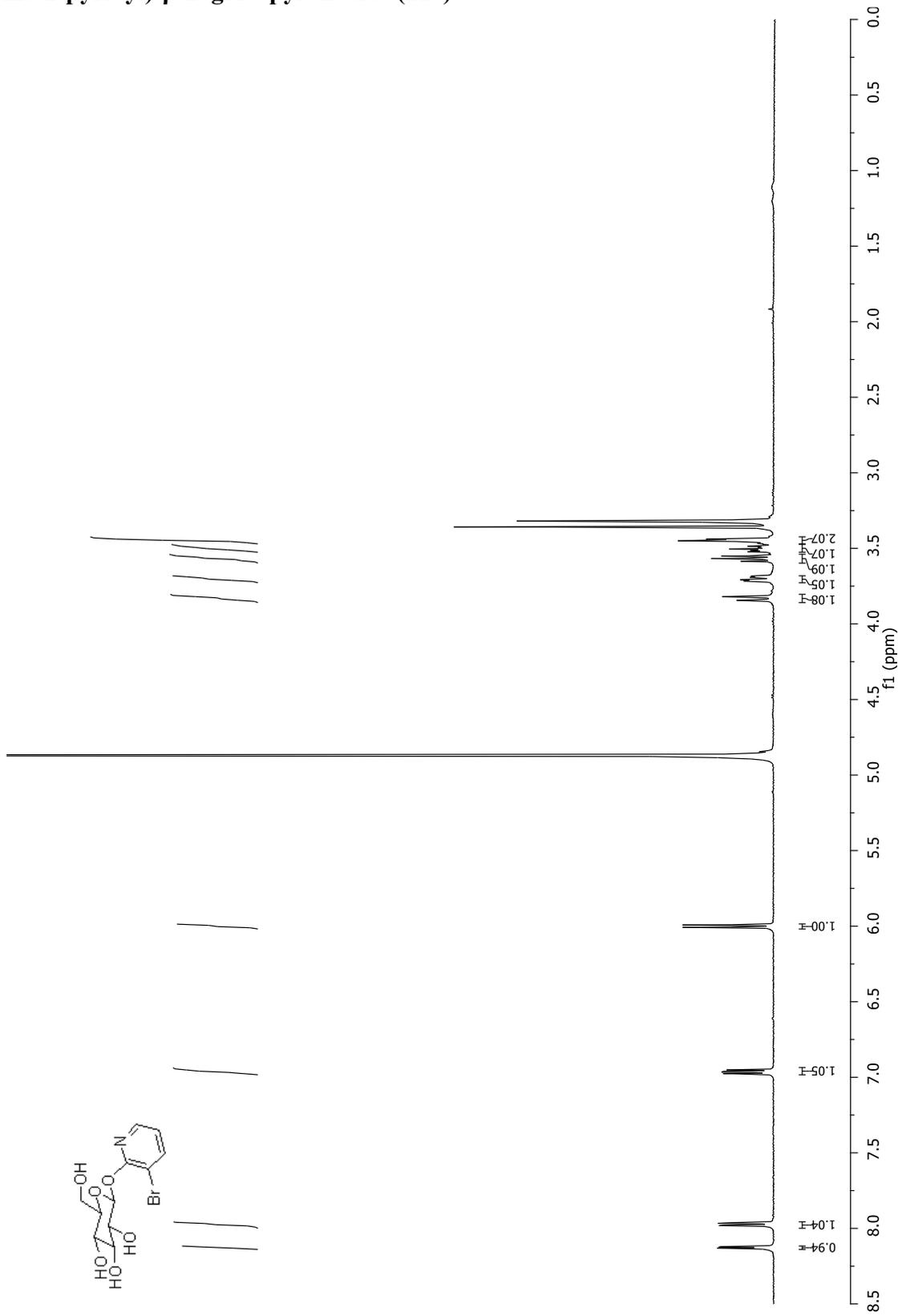
**(3-Bromo-2-pyridyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranoside (108)**



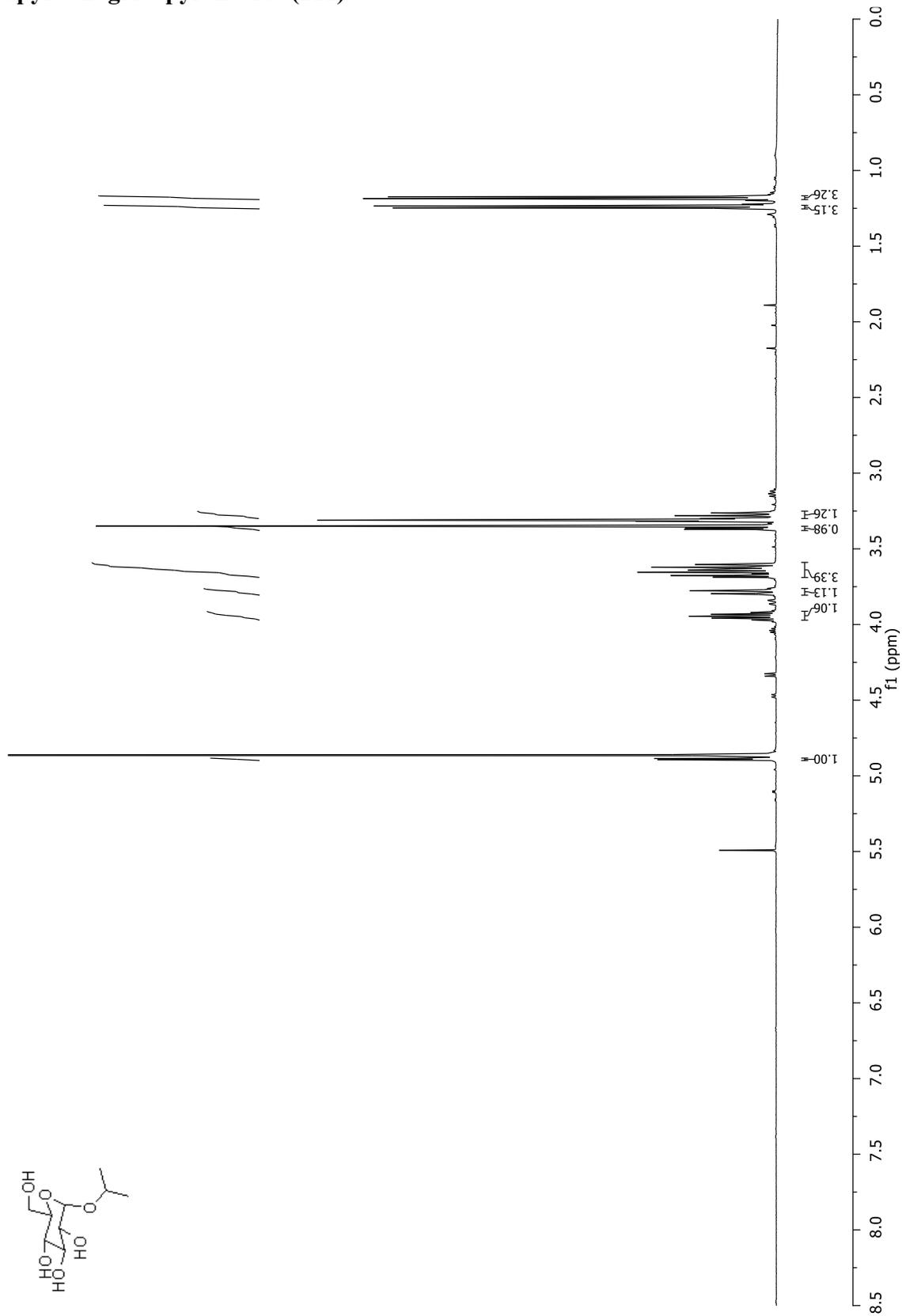
**(3-Bromo-2-pyridyl)-β-D-galactopyranoside (109)**



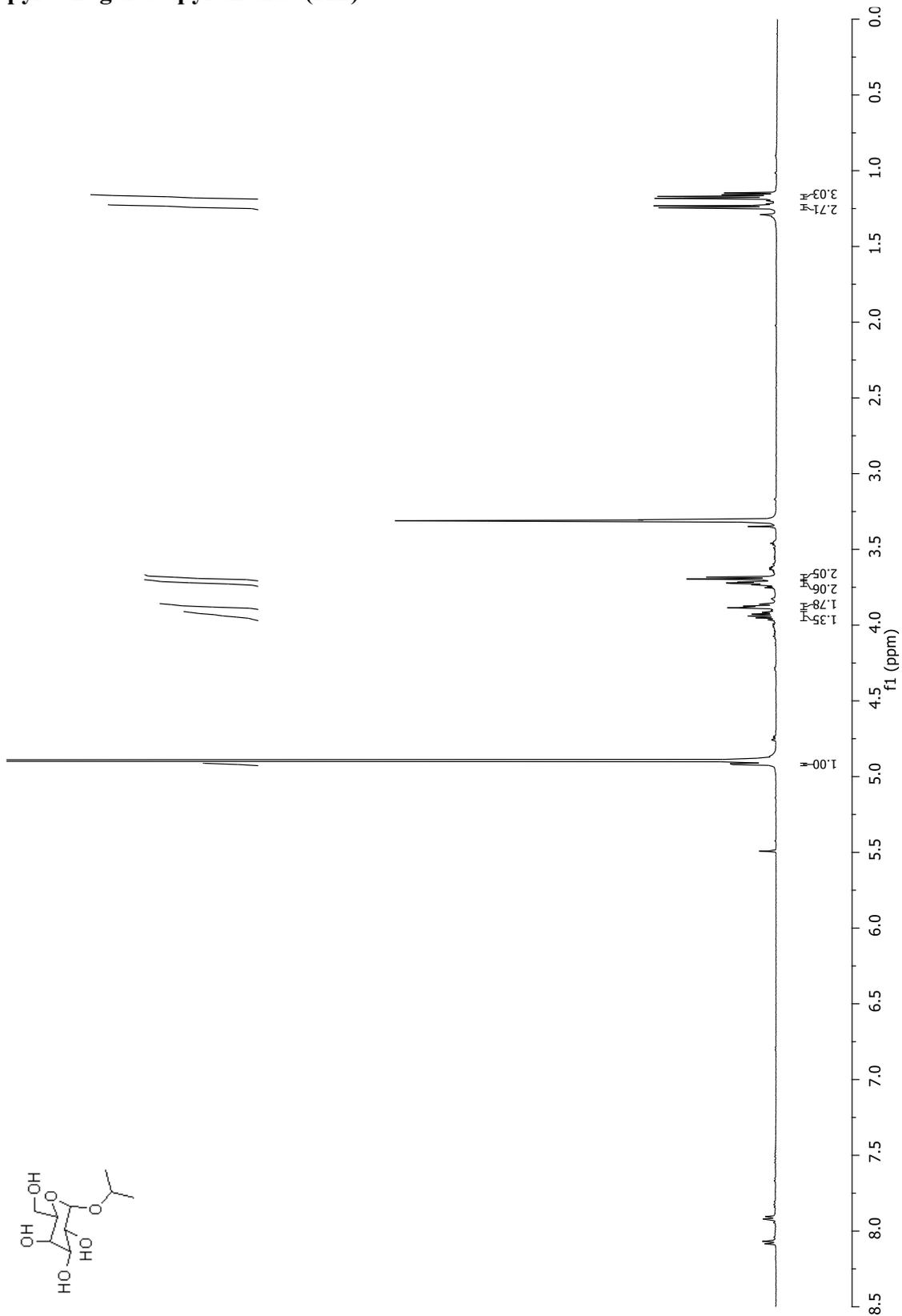
(3-Bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glucopyranoside (110)



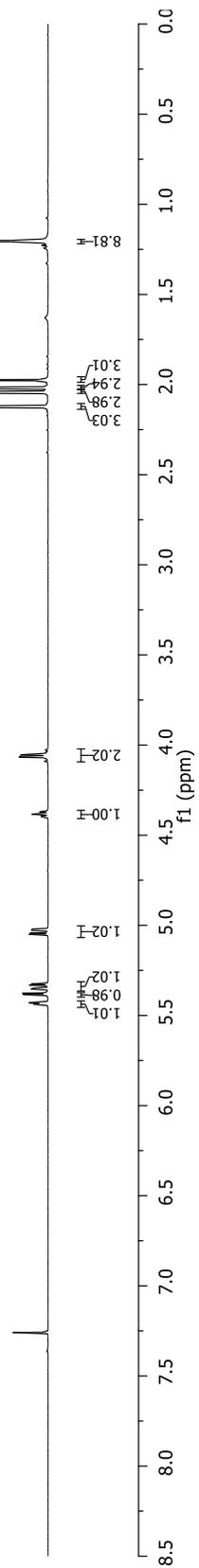
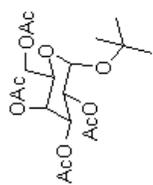
*iso*-Propyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (111)



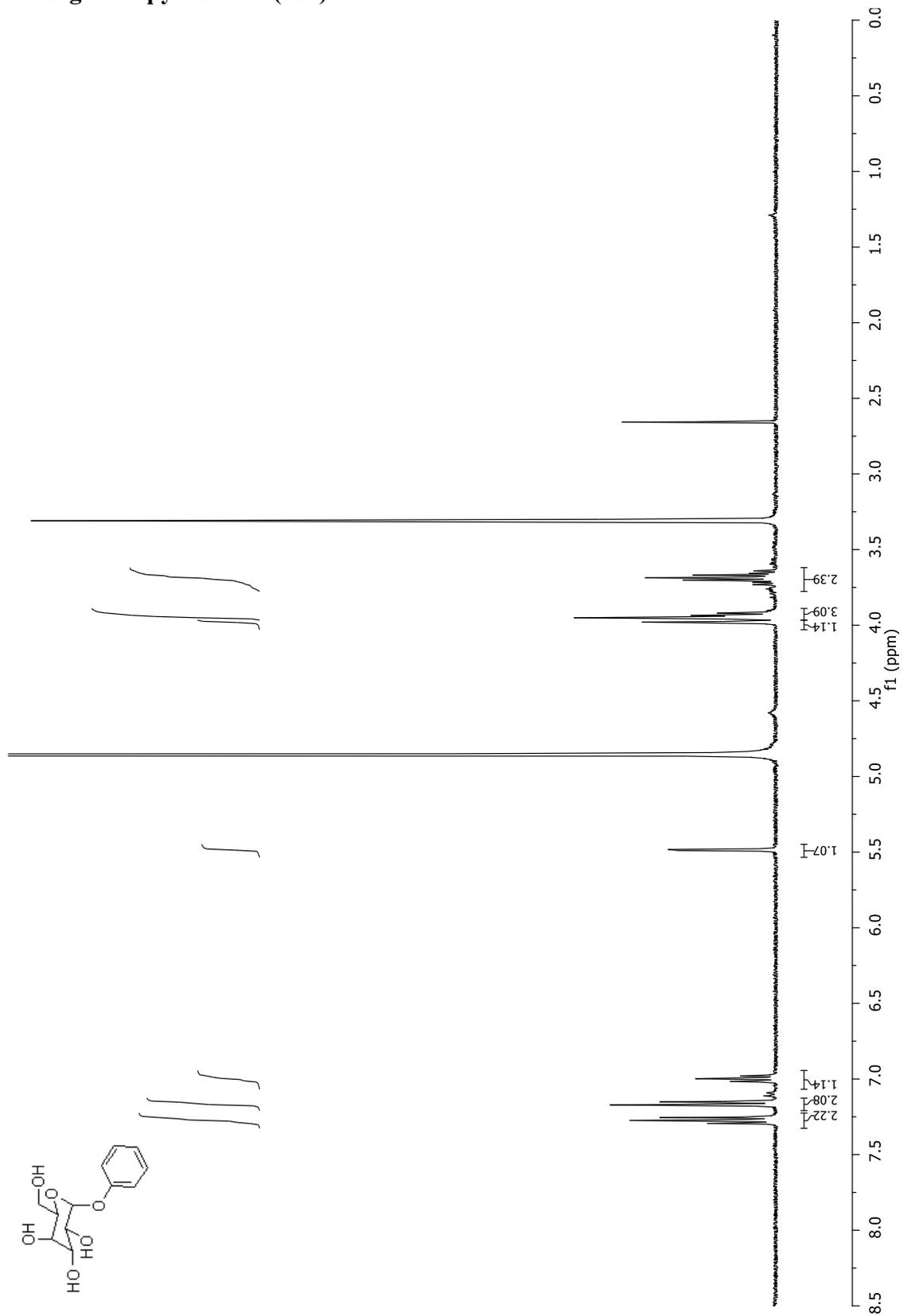
*iso*-Propyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (112)



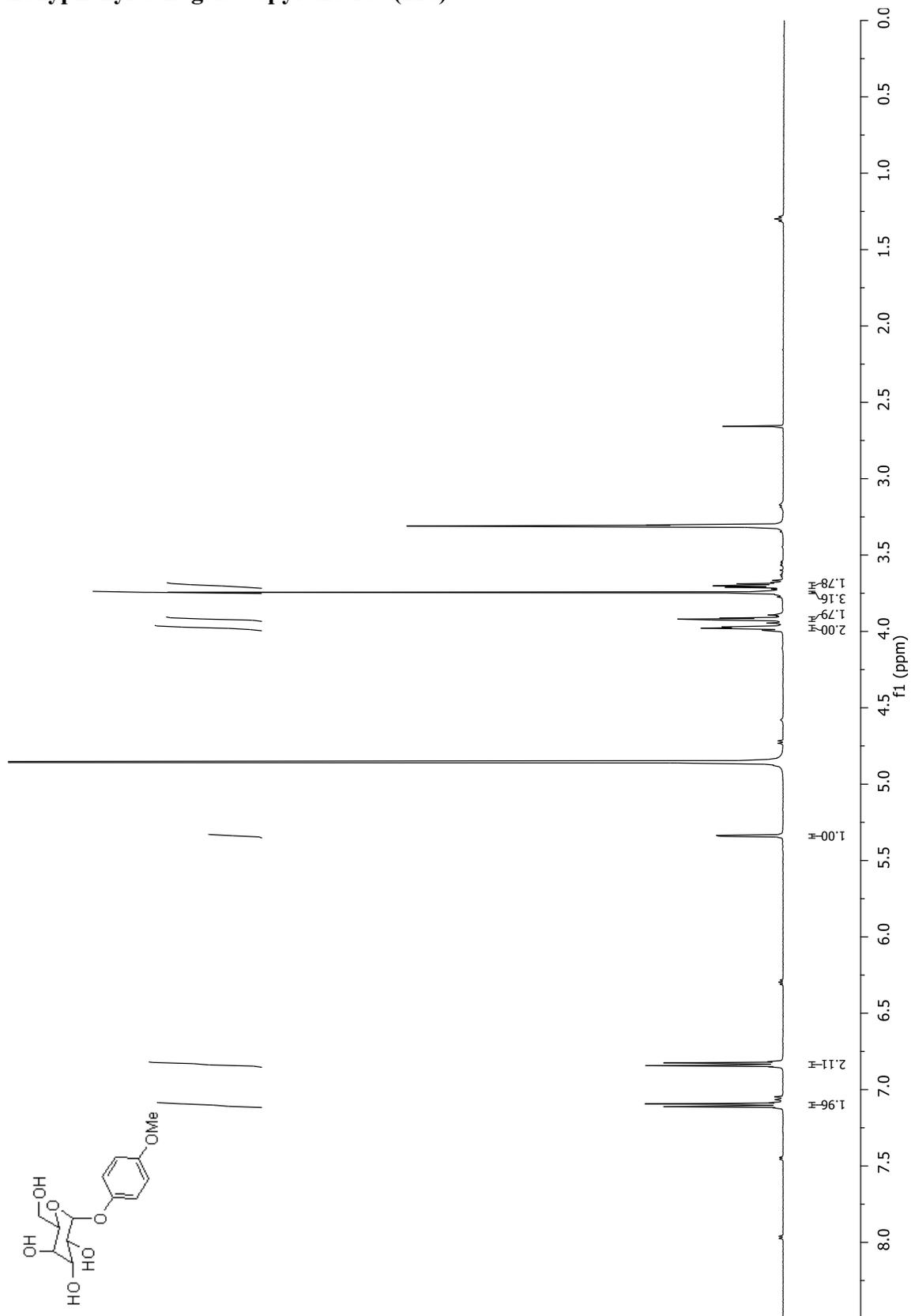
*tert*-Butyl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (114)



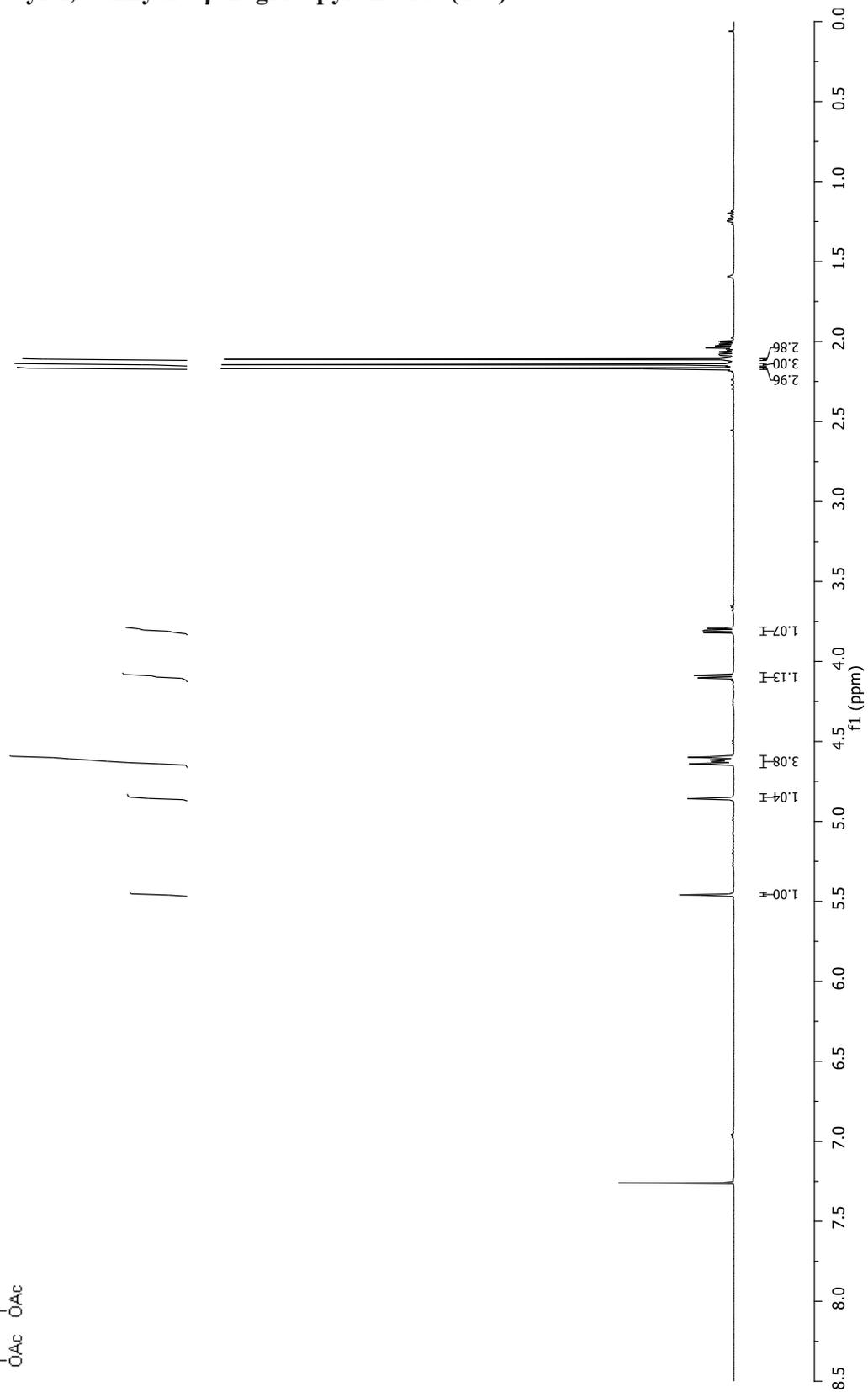
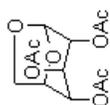
# Phényl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (127)



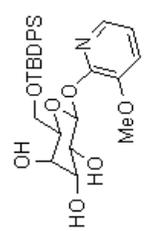
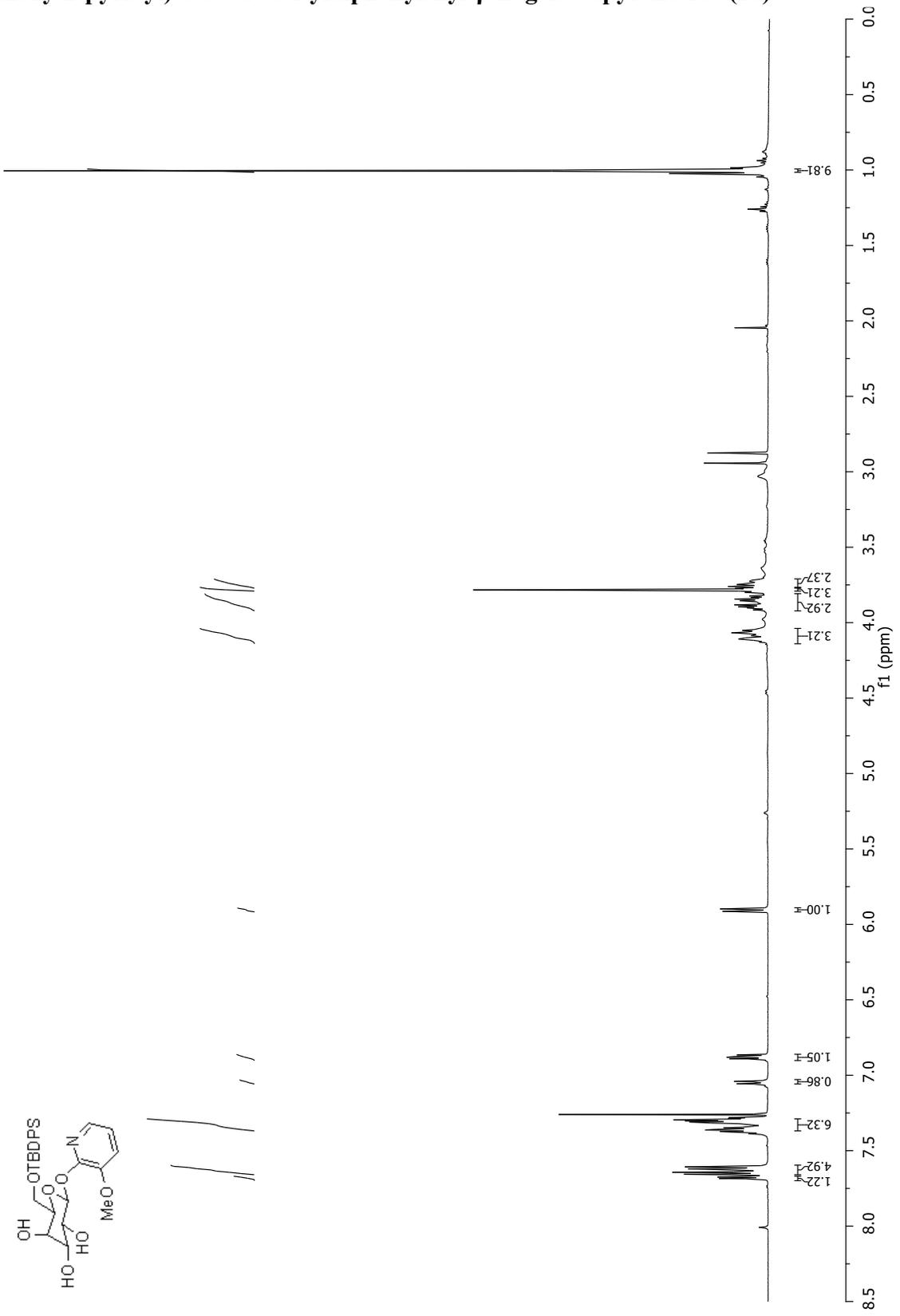
# 4-Méthoxyphényl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (128)



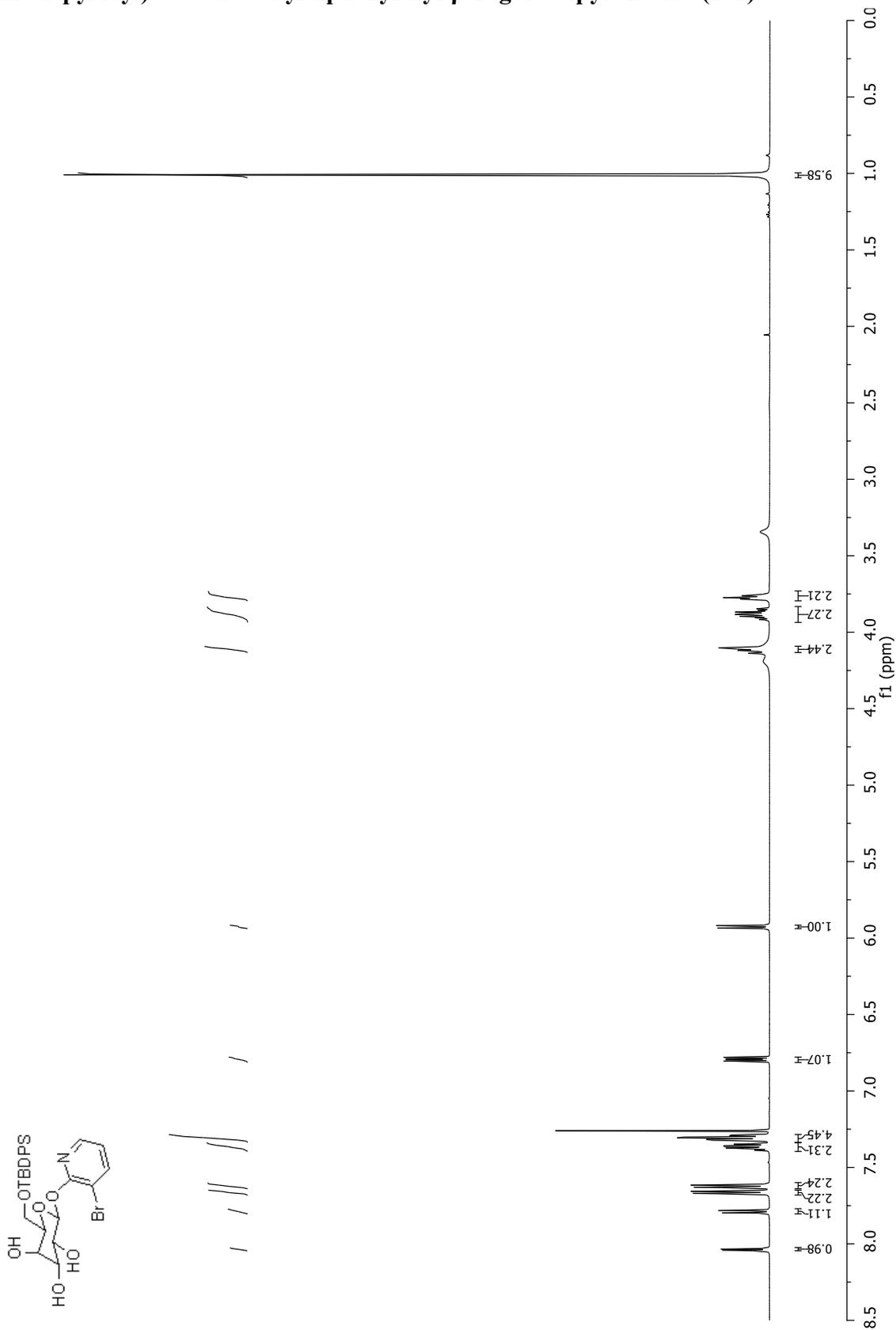
2,3,4-tri-*O*-Acetyl-1,6-anhydro- $\beta$ -D-glucopyranoside (130)



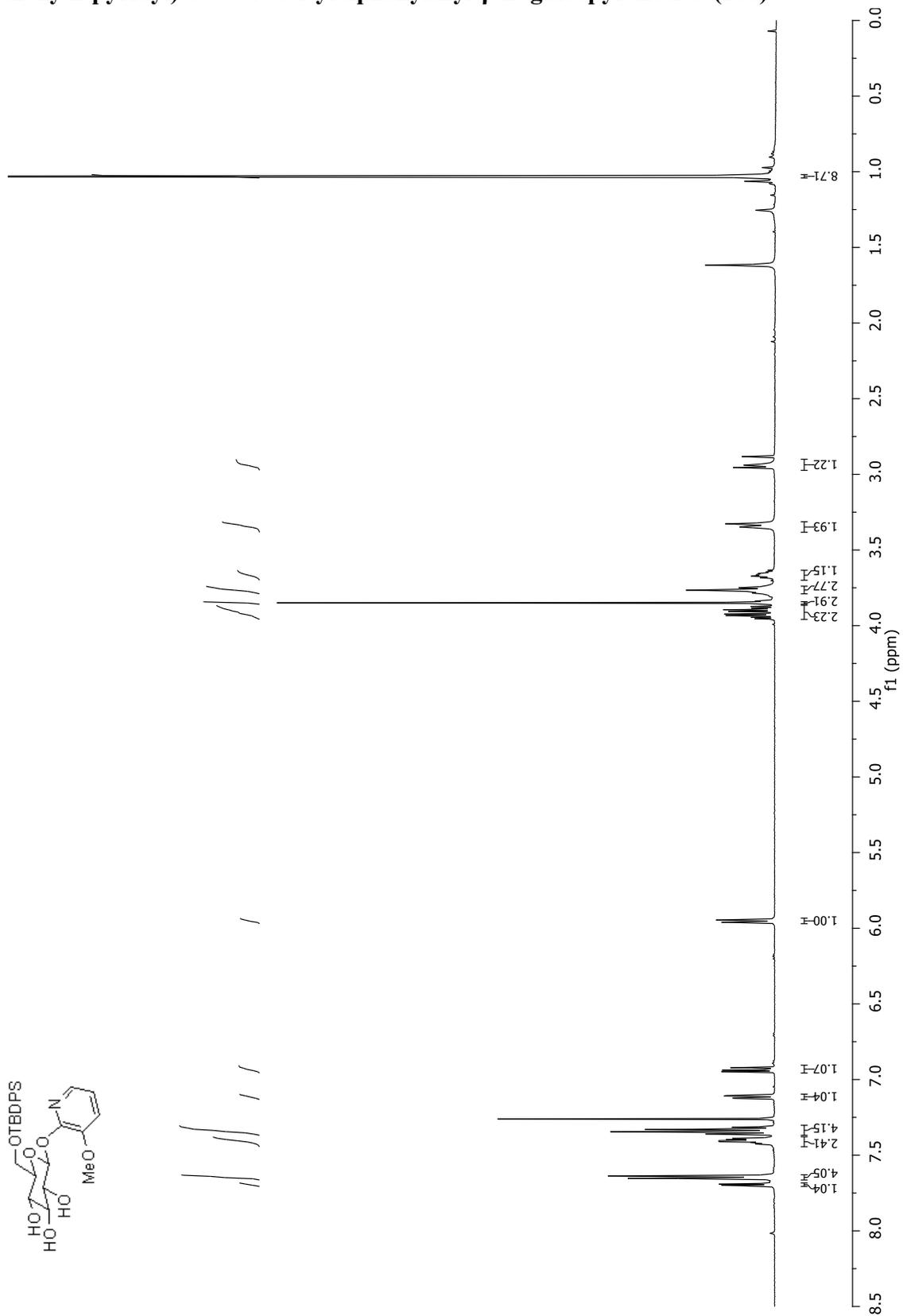
**(3-Méthoxy-2-pyridyl)-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl-β-D-galactopyranoside (28)**



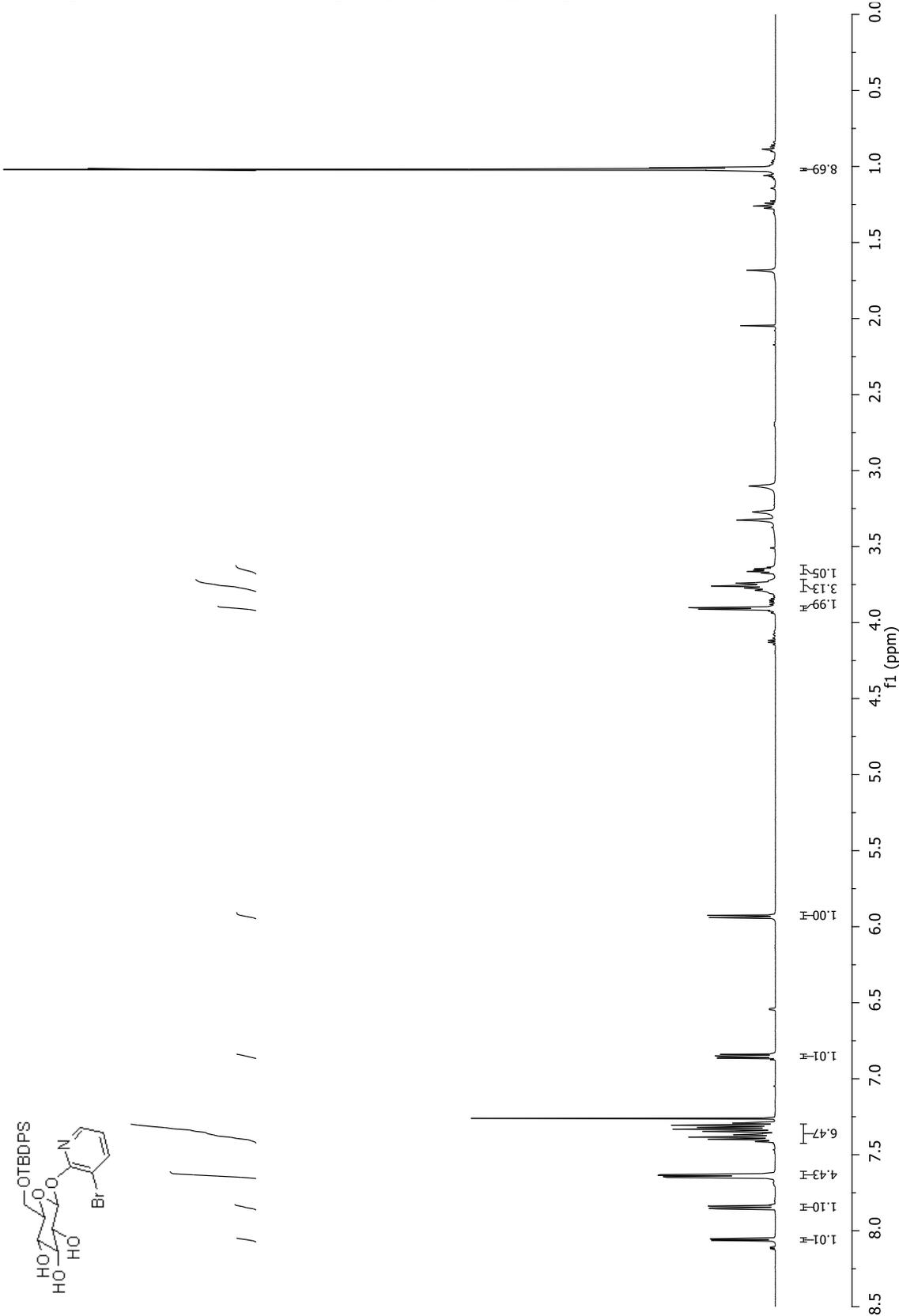
**(3-Bromo-2-pyridyl)-6-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl- $\beta$ -D-galactopyranoside (132)**



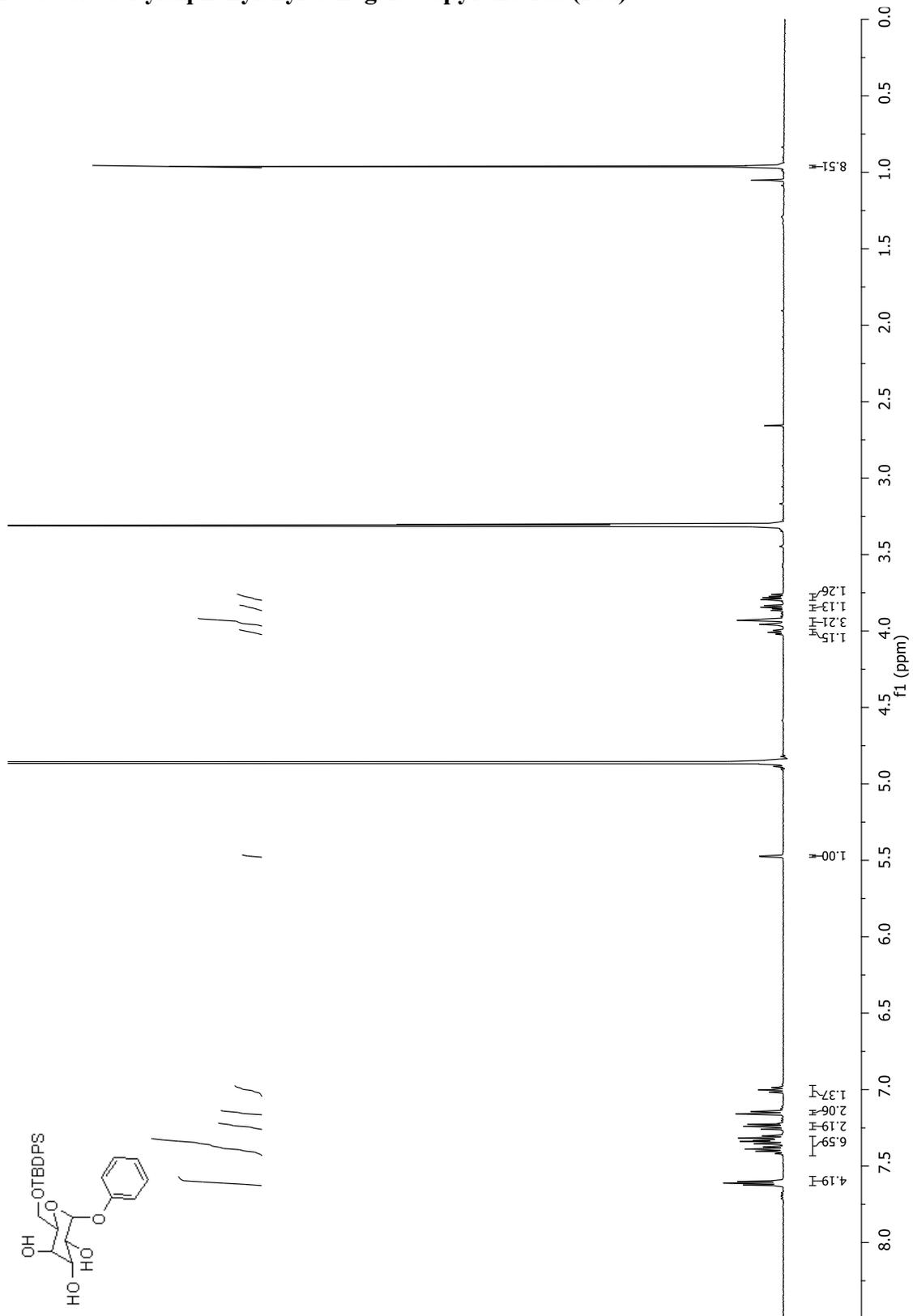
**(3-Méthoxy-2-pyridyl)-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-β-D-glucopyranoside (133)**



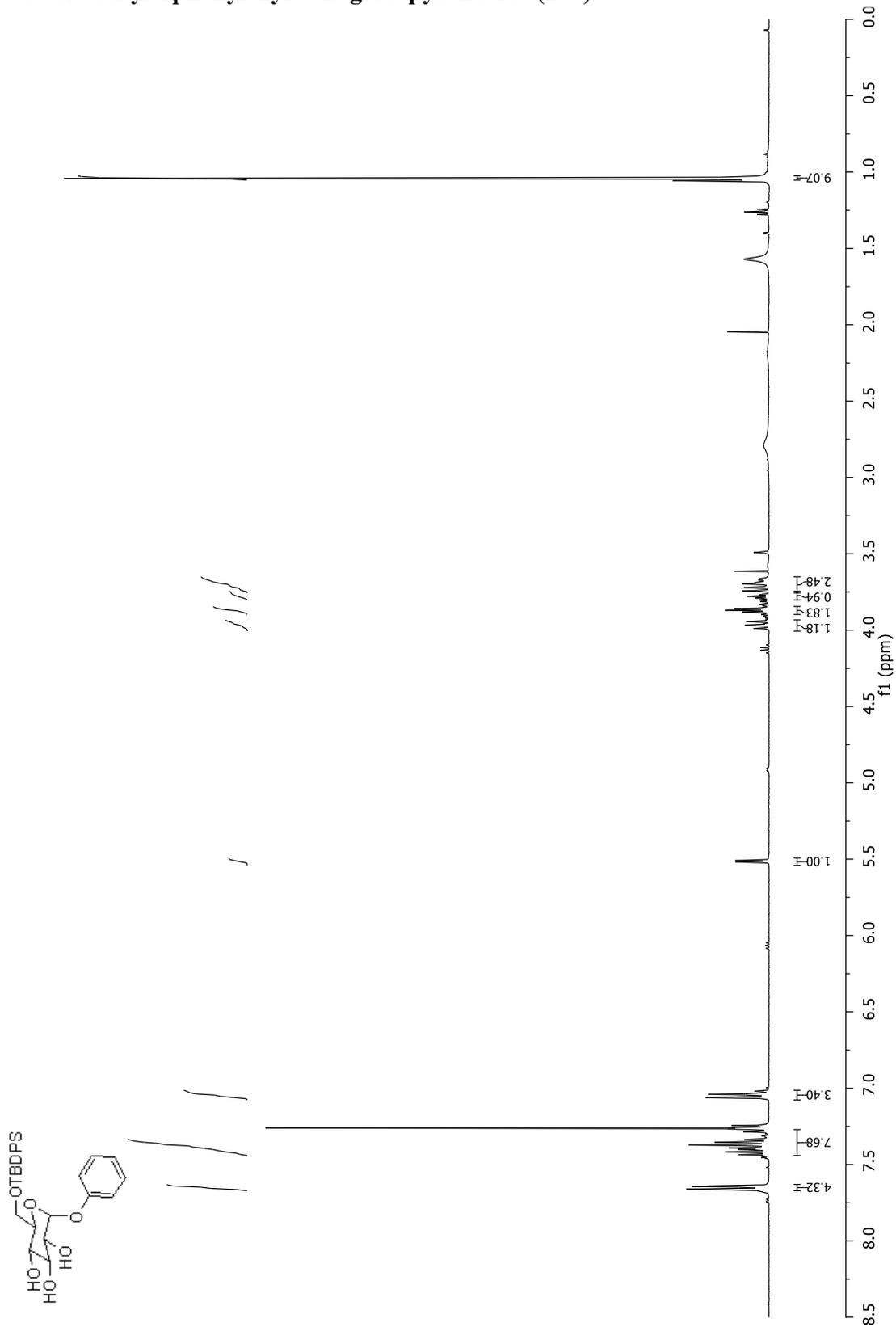
**(3-Bromo-2-pyridyl)-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl-β-D-glucopyranoside (134)**



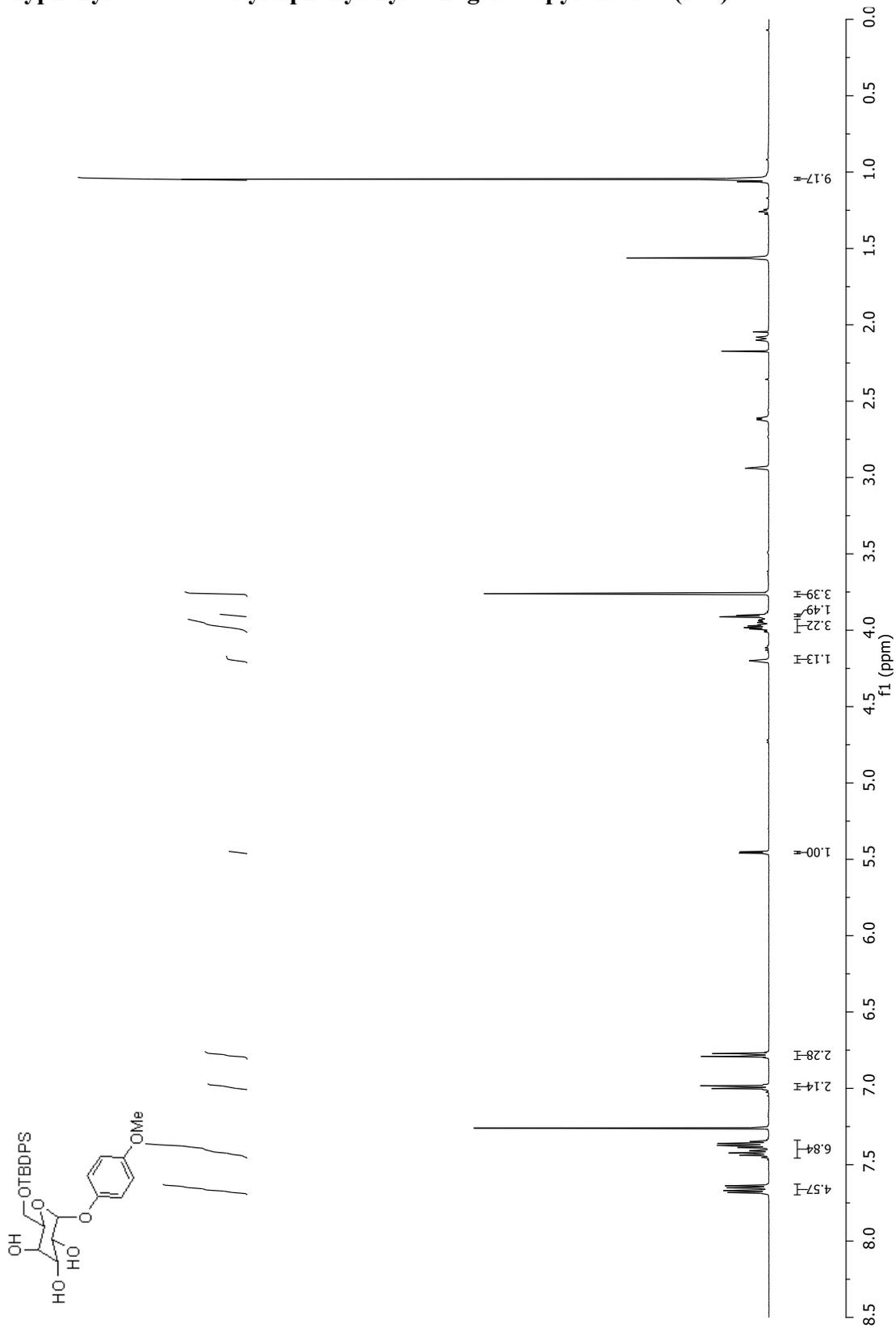
Phényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (135)



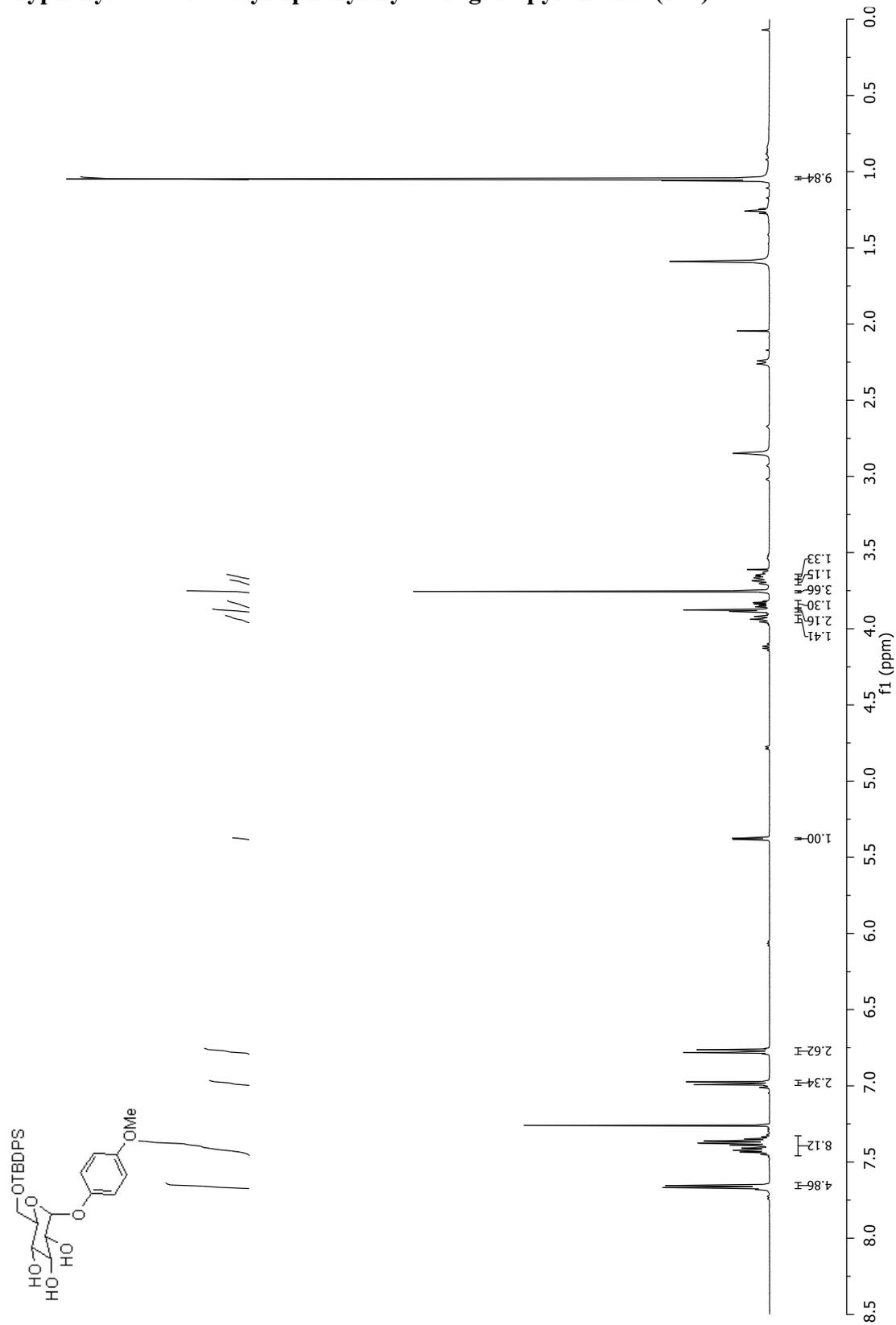
Phényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (136)



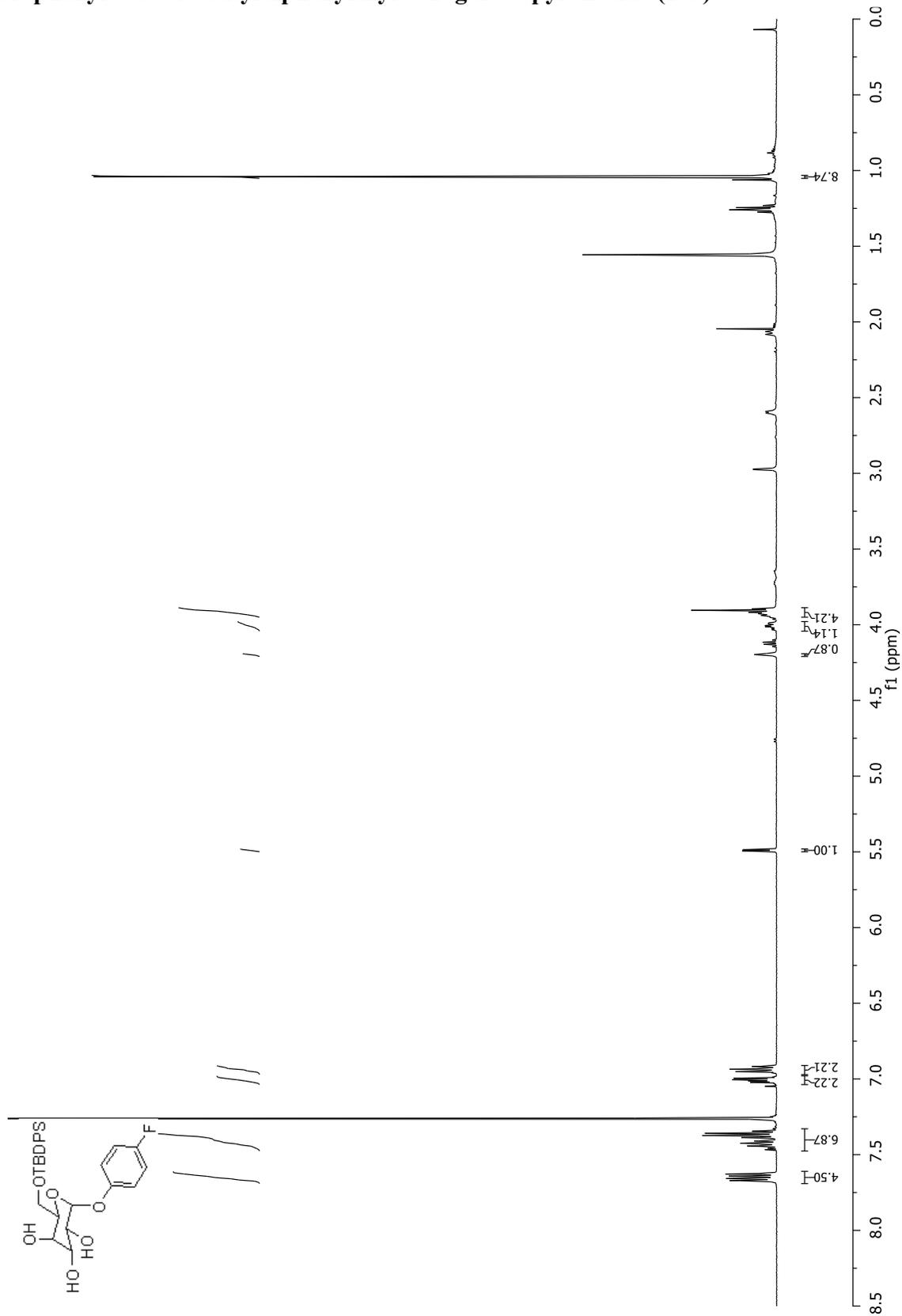
# 4-Méthoxyphényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (137)



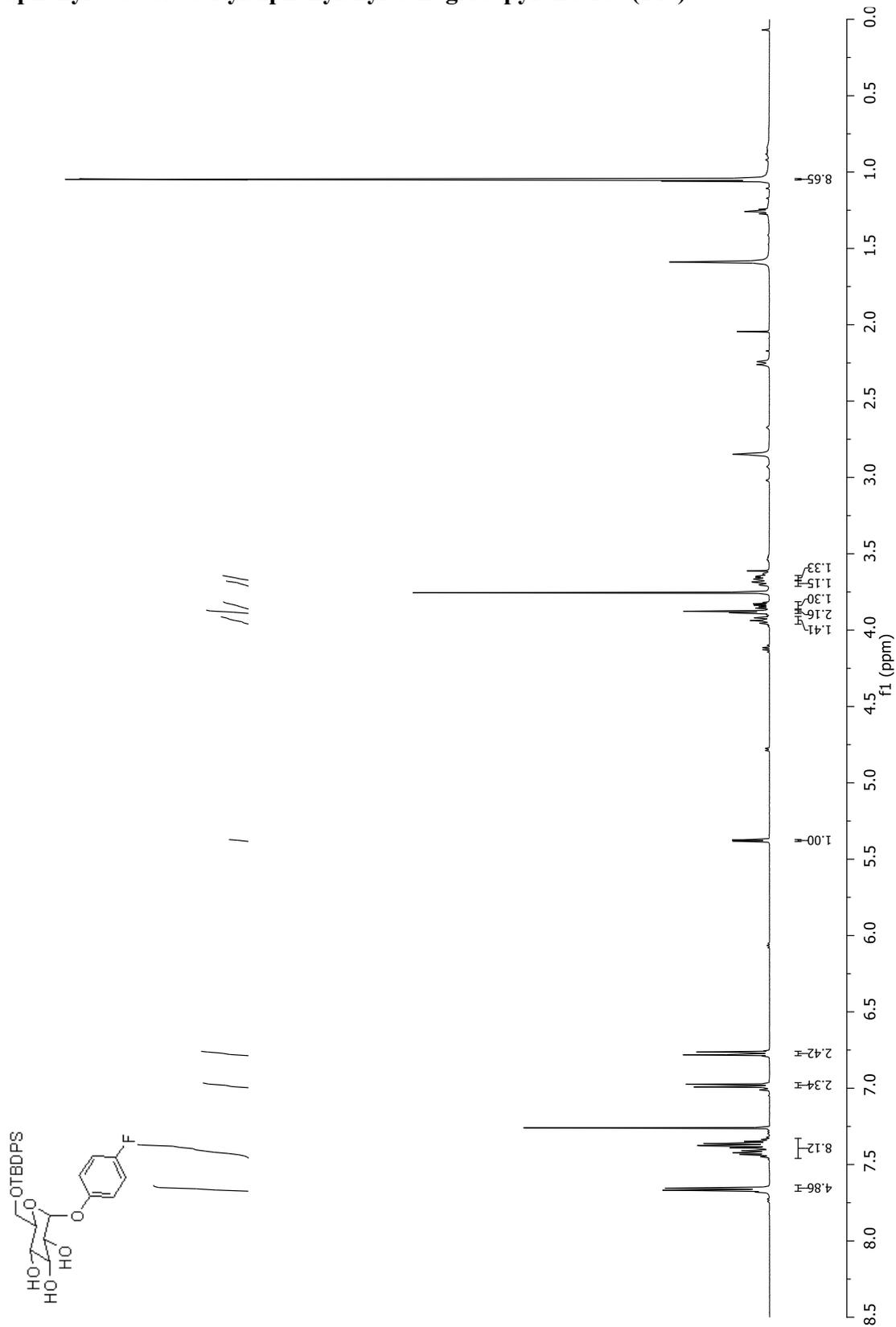
# 4-Méthoxyphényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (138)



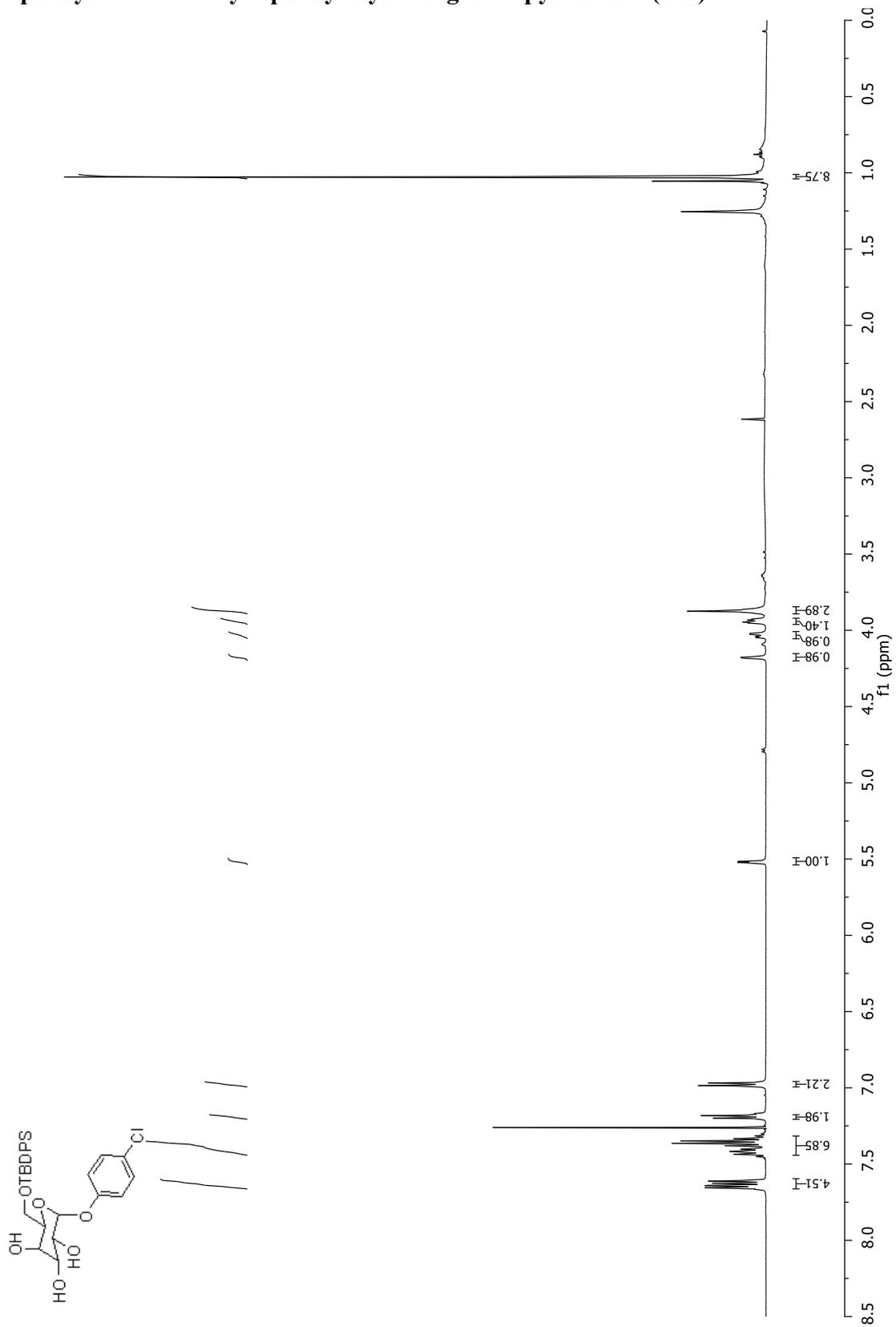
# 4-Fluorophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (139)



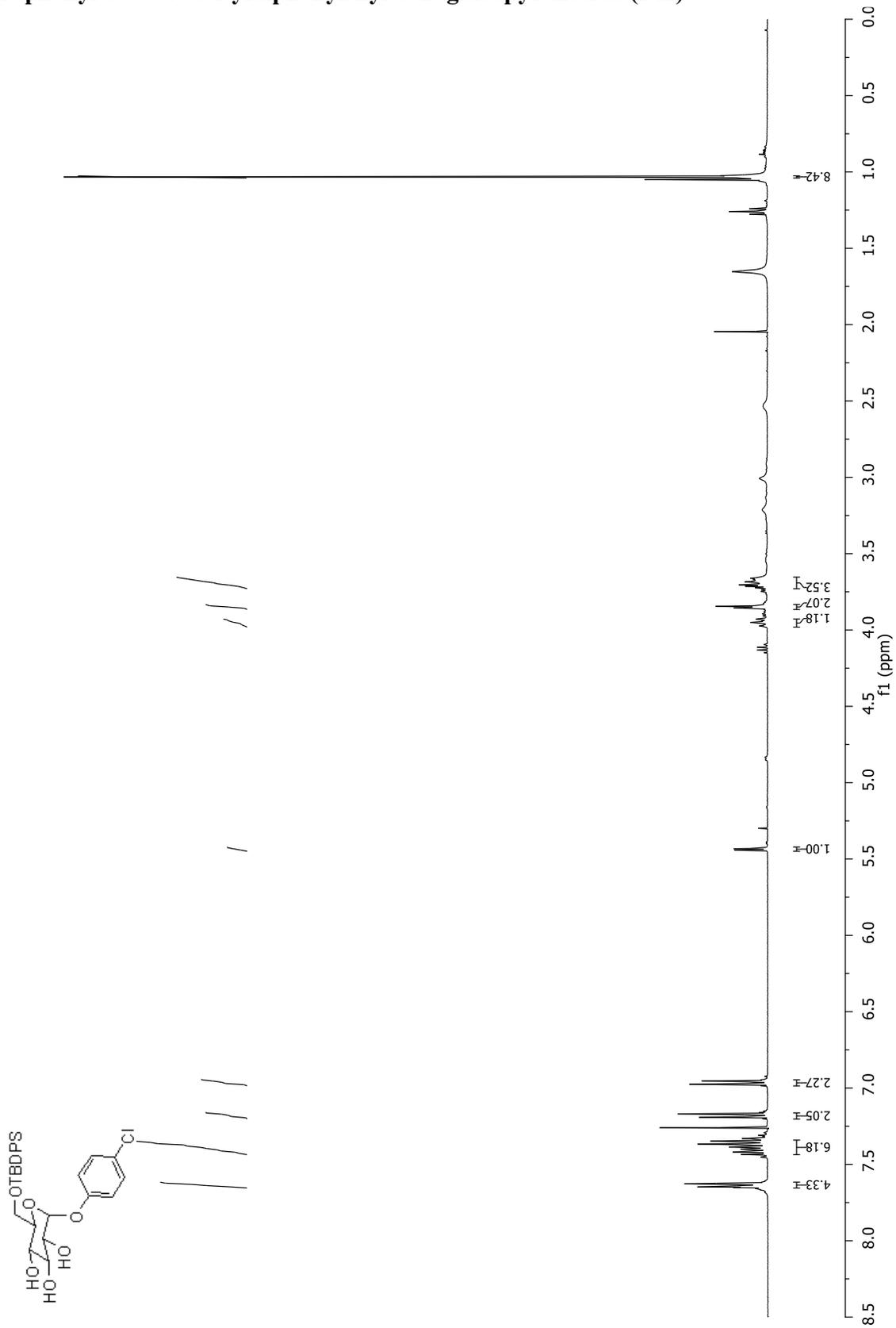
# 4-Fluorophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (140)



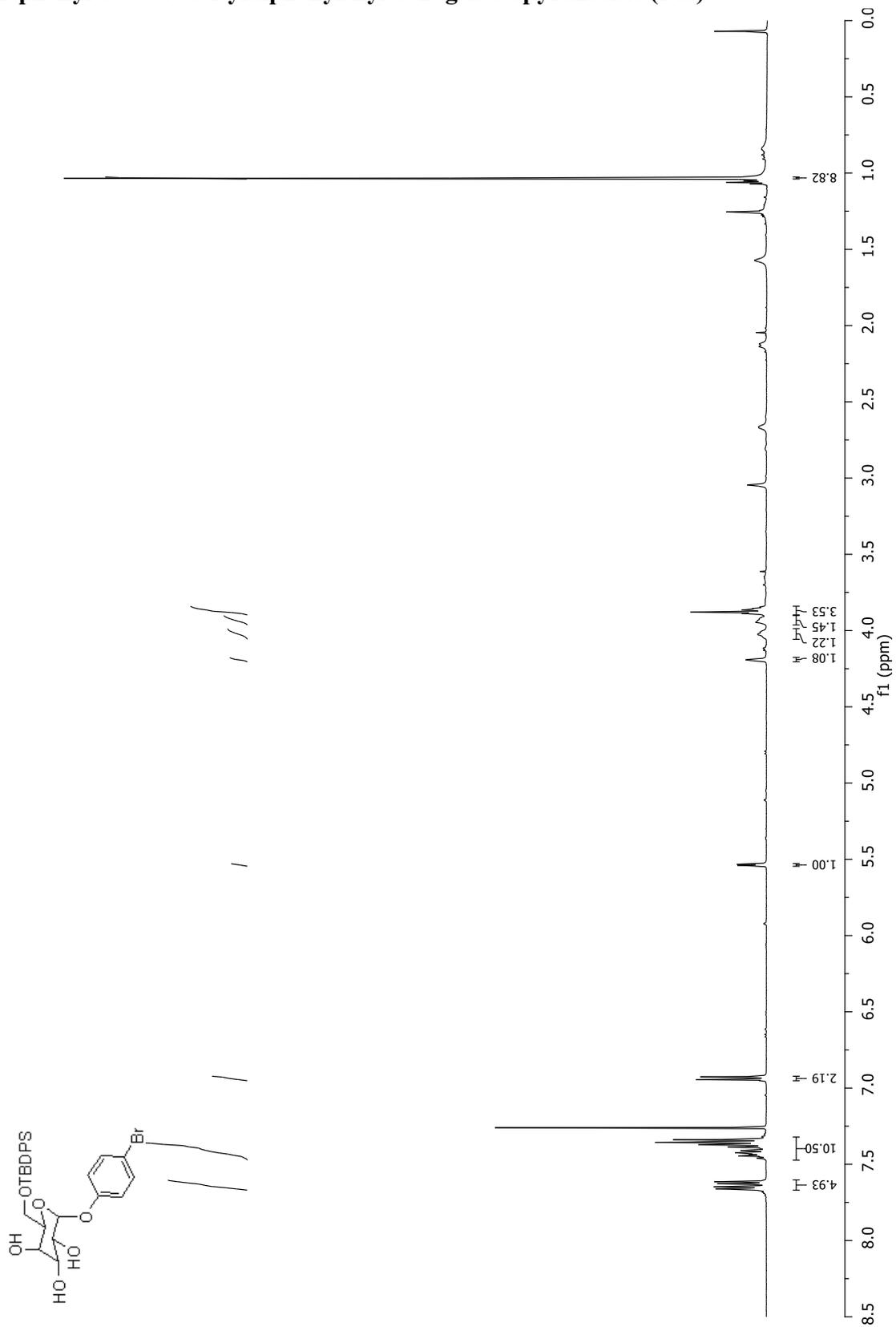
# 4-Chlorophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (141)



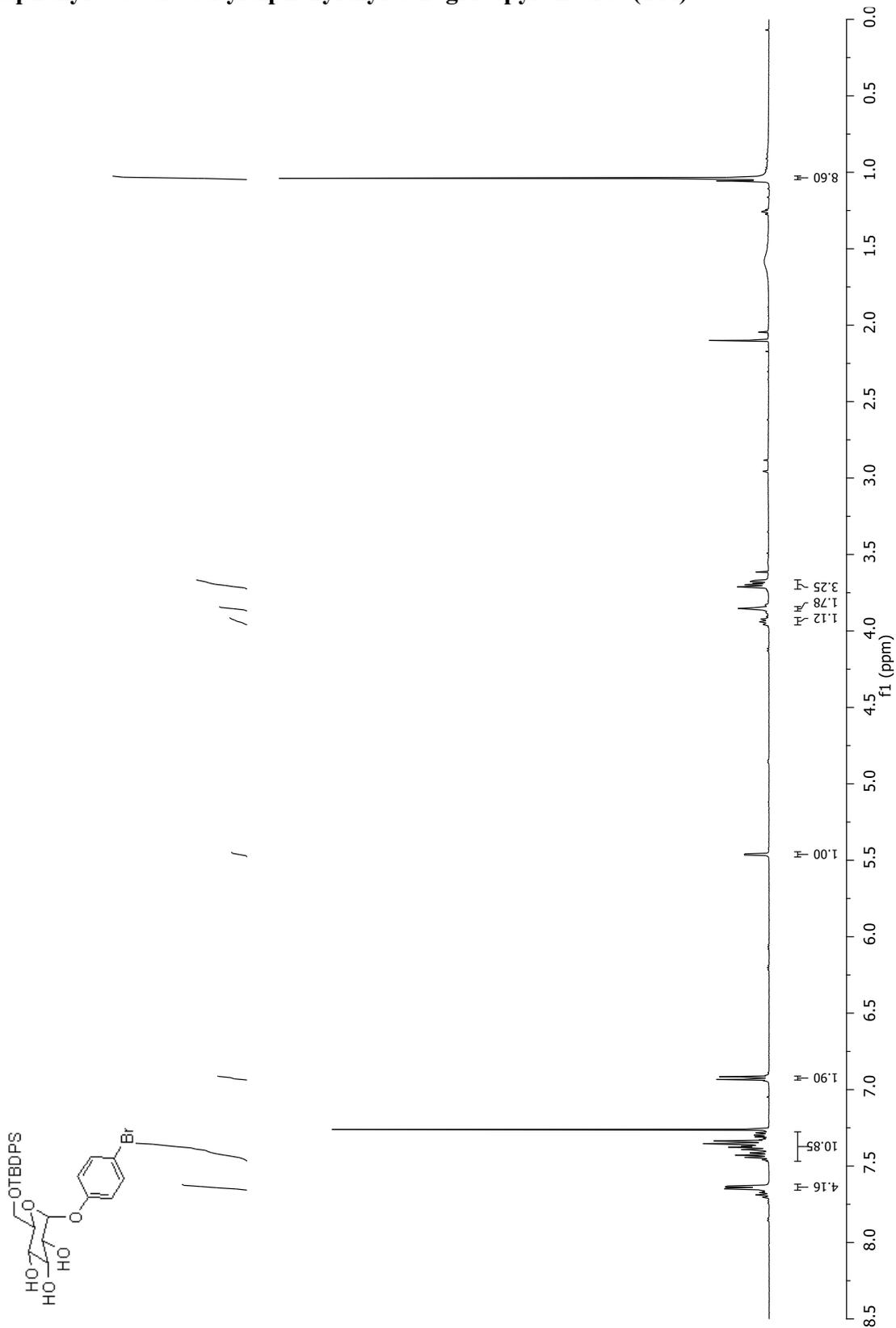
# 4-Chlorophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (142)



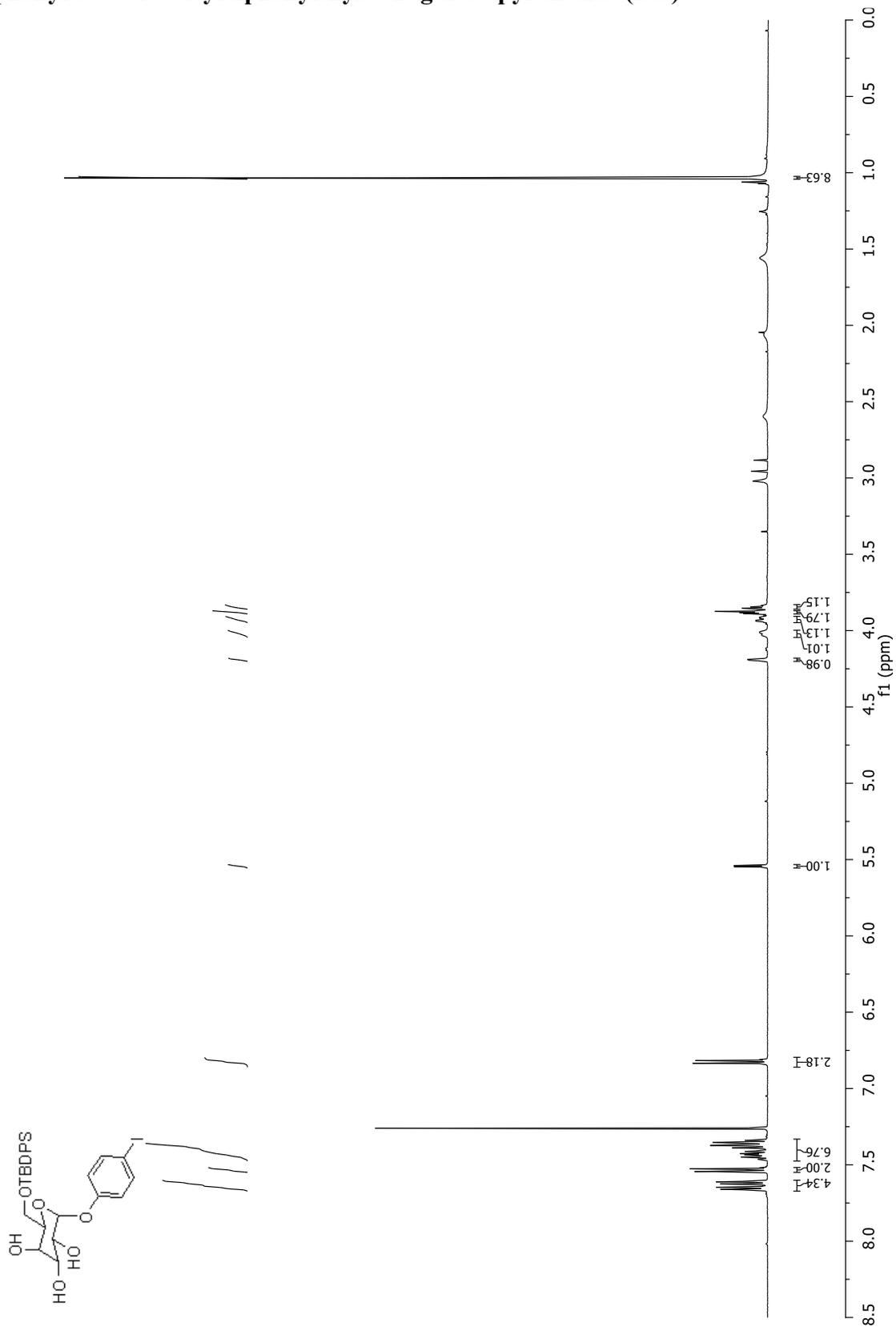
# 4-Bromophényl 6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (143)



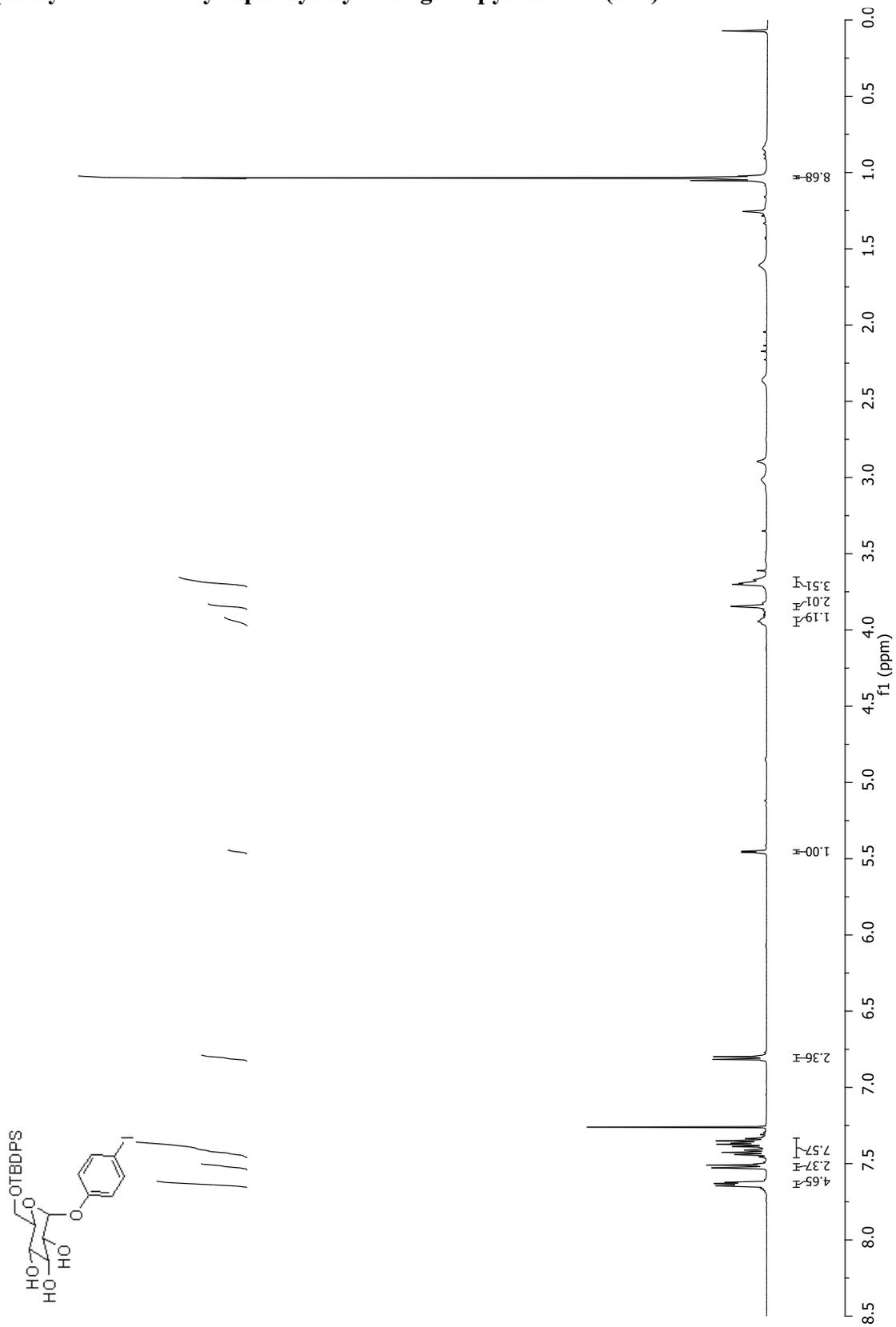
# 4-Bromophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (144)



4-Iodophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (145)

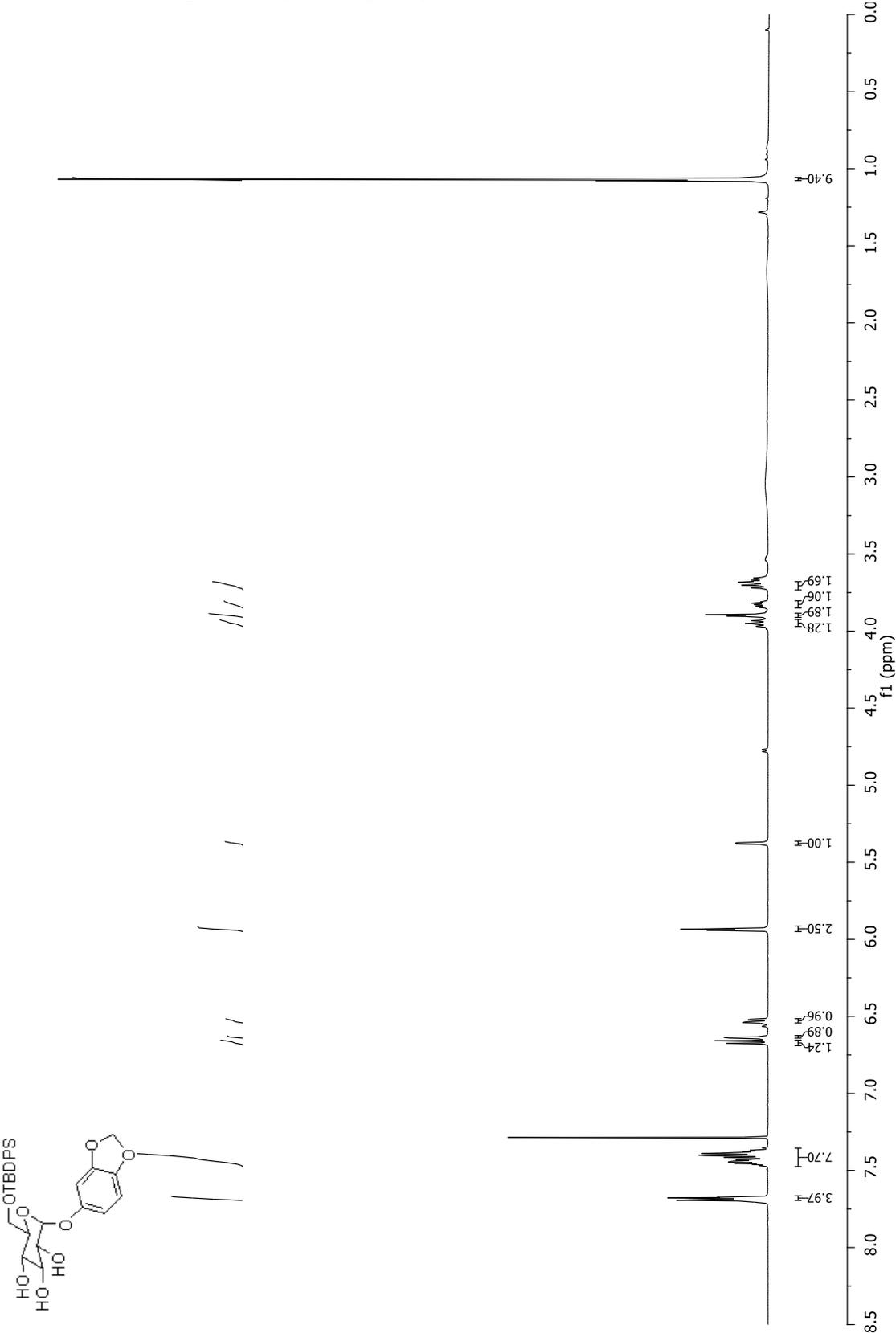


# 4-Iodophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (146)

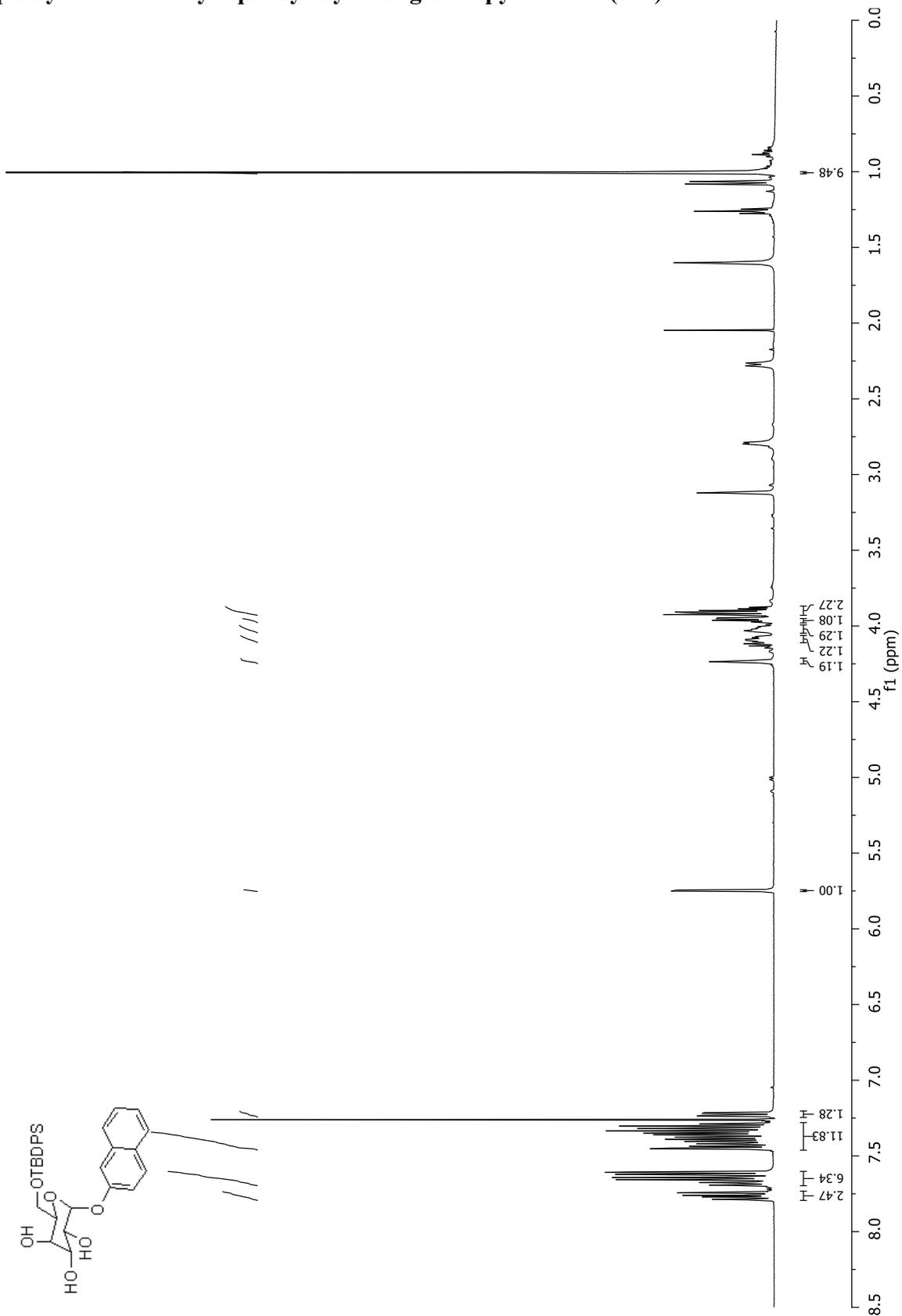




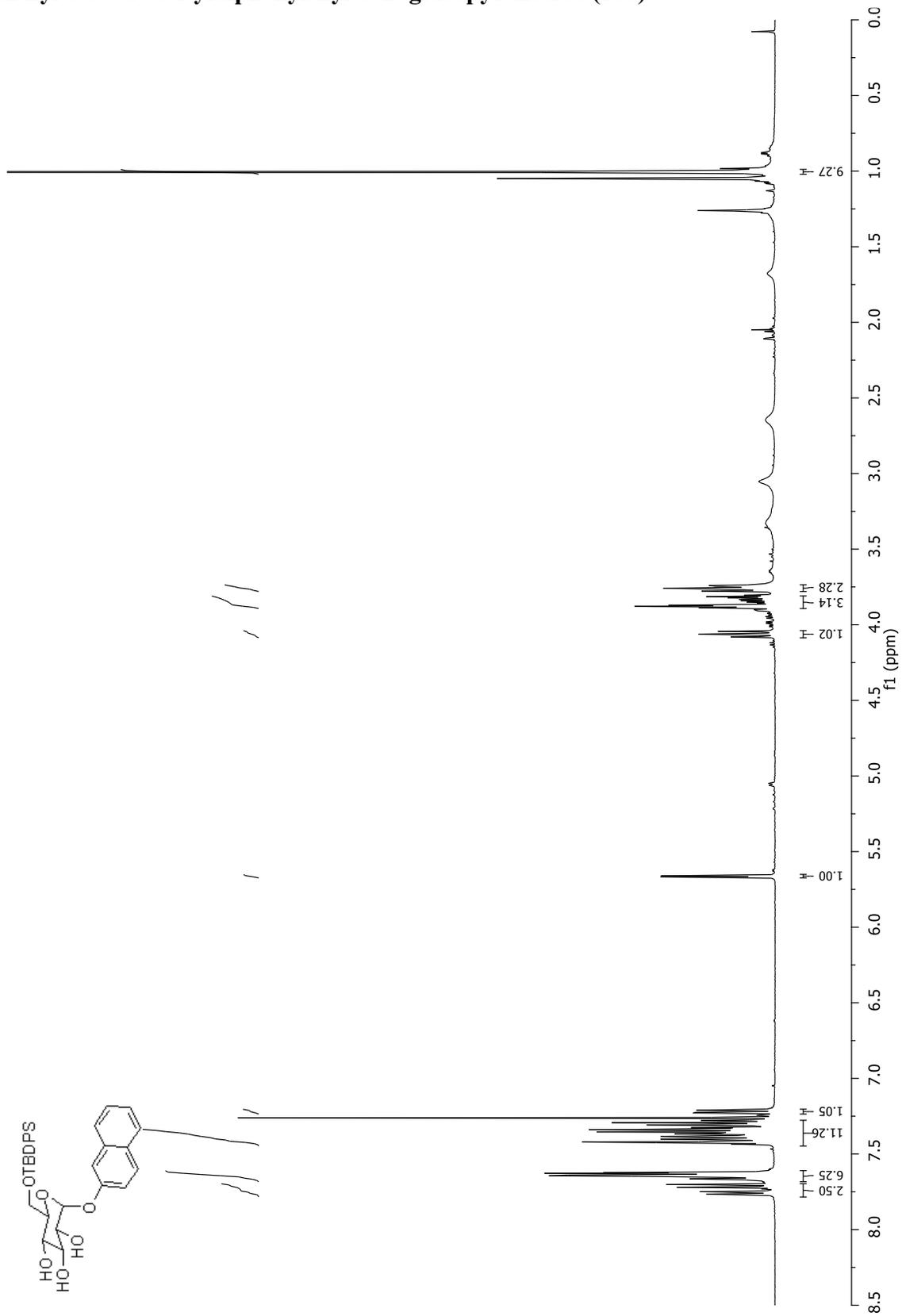
Sesamyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (148)



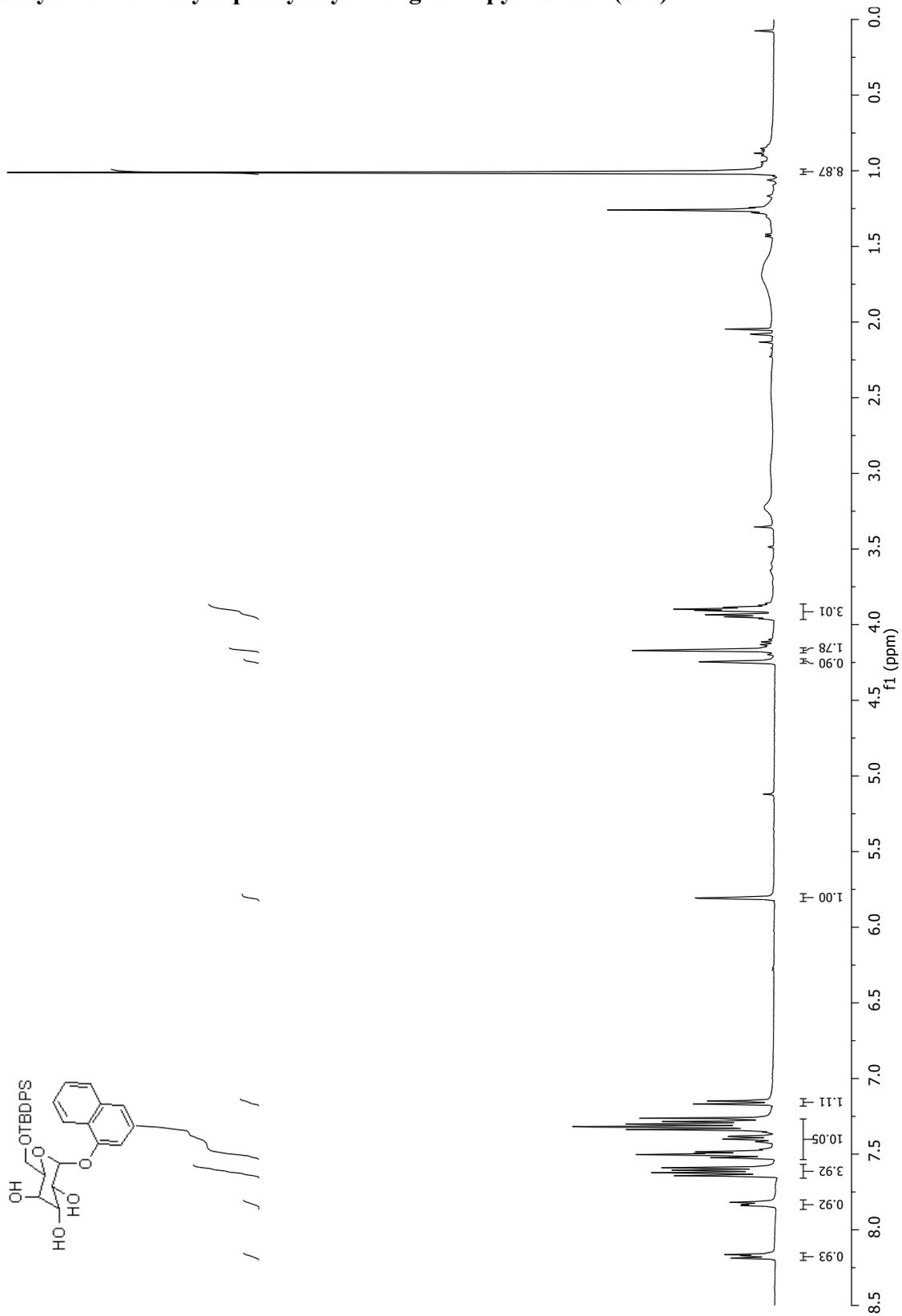
# 2-Naphthyl 6-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (149)



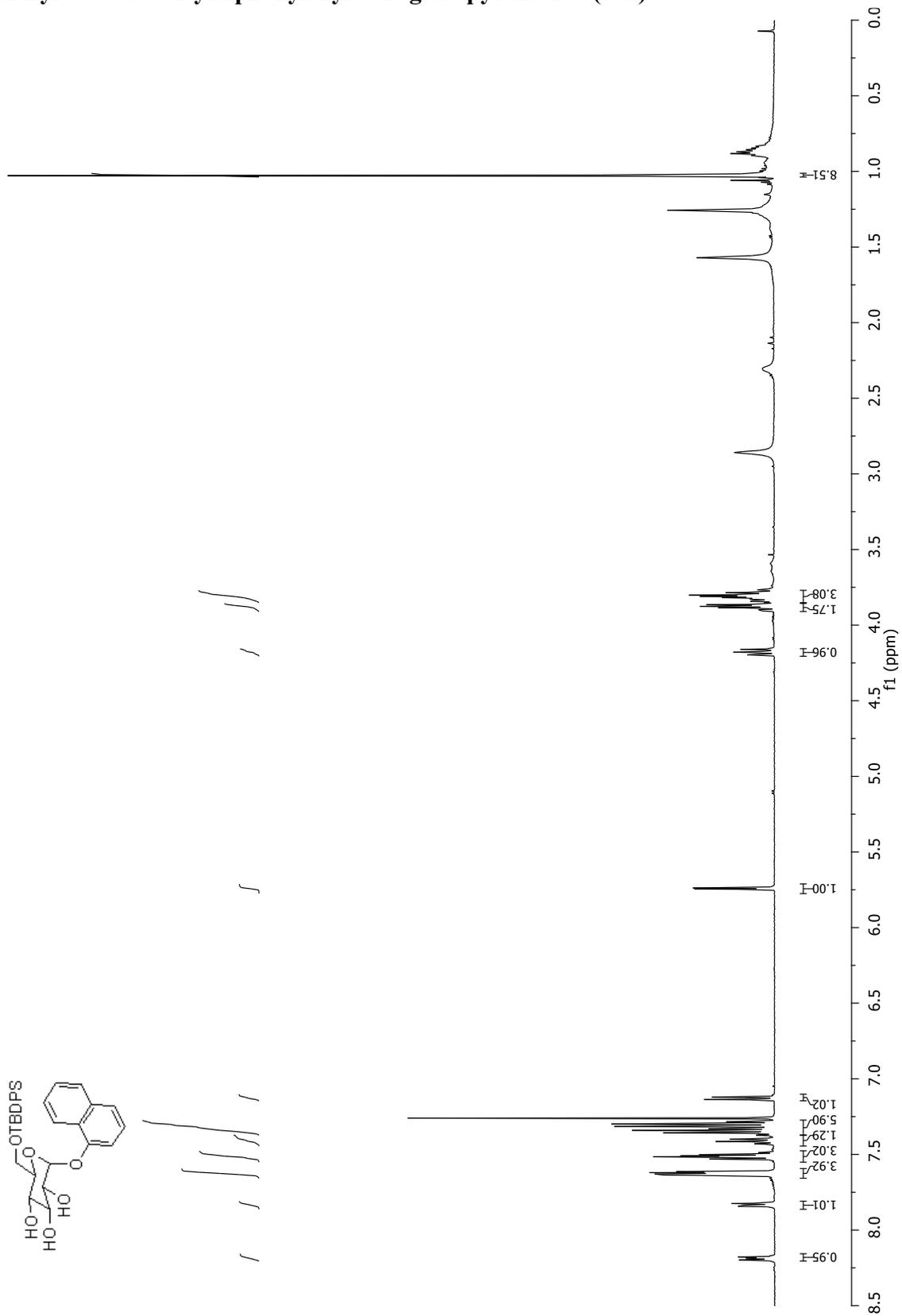
# 2-Naphthyl 6-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (150)



# 1-Naphthyl 6-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (151)

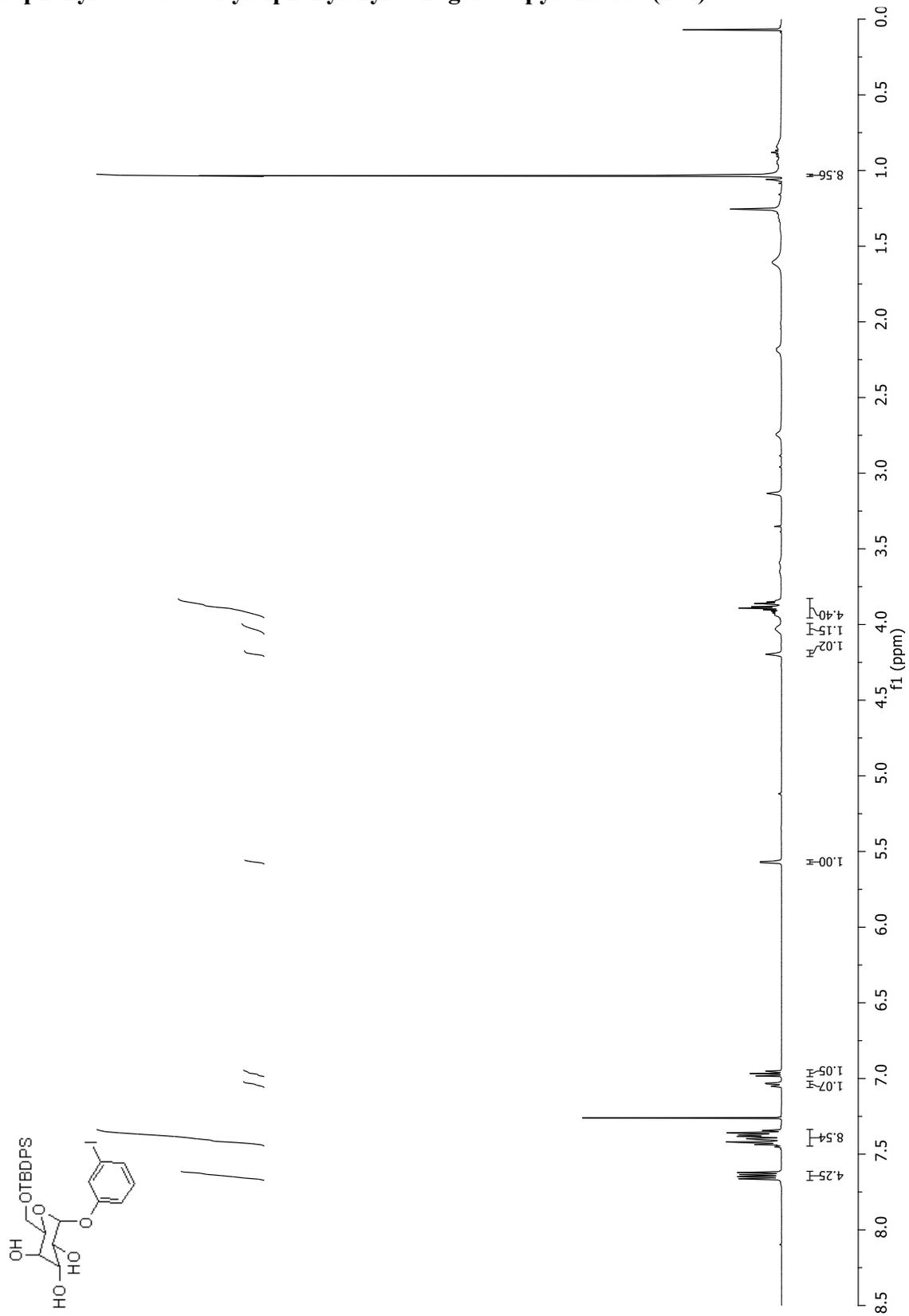


# 1-Naphthyl 6-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (152)

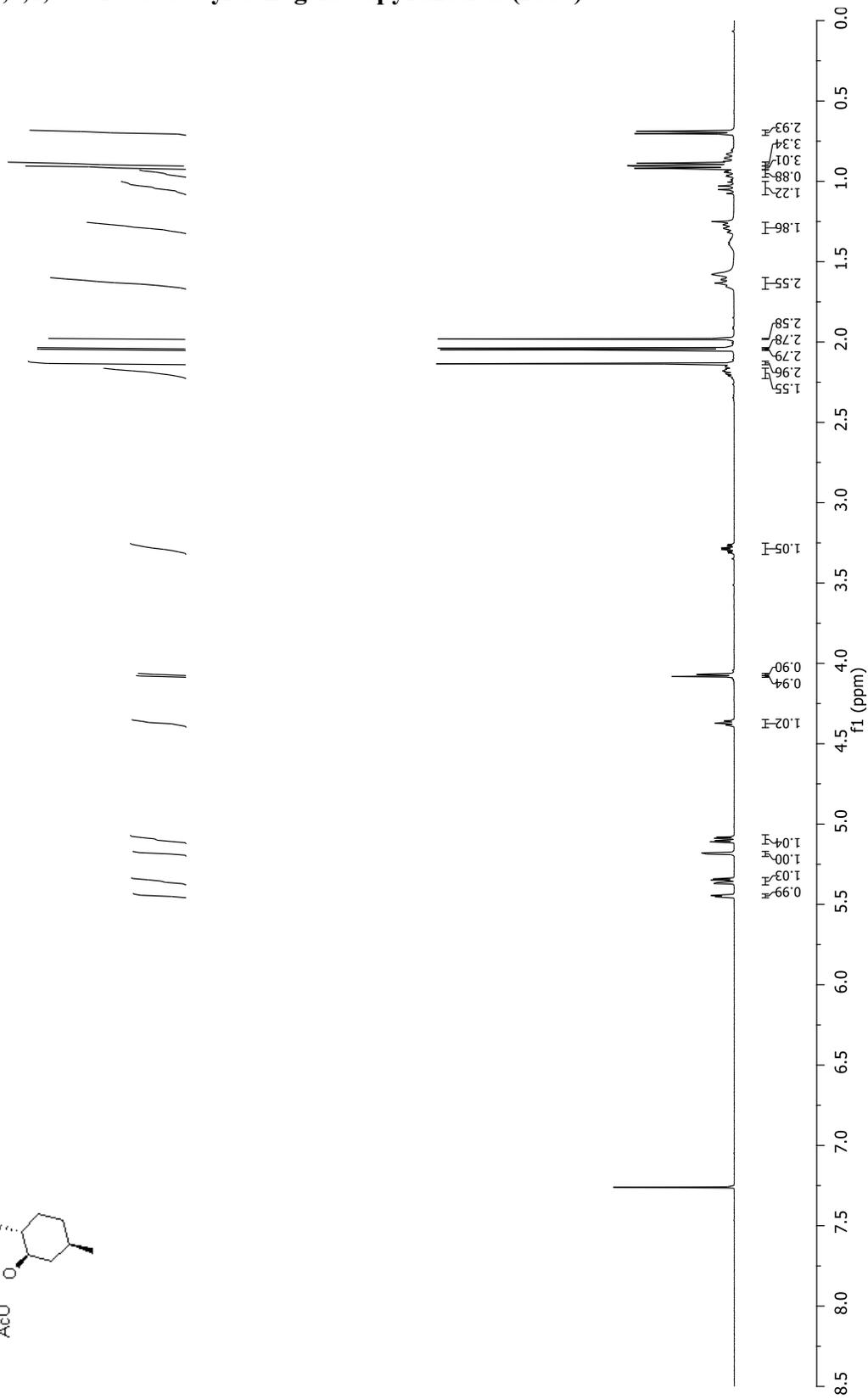
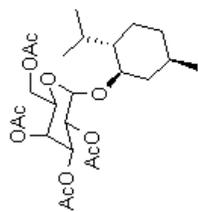




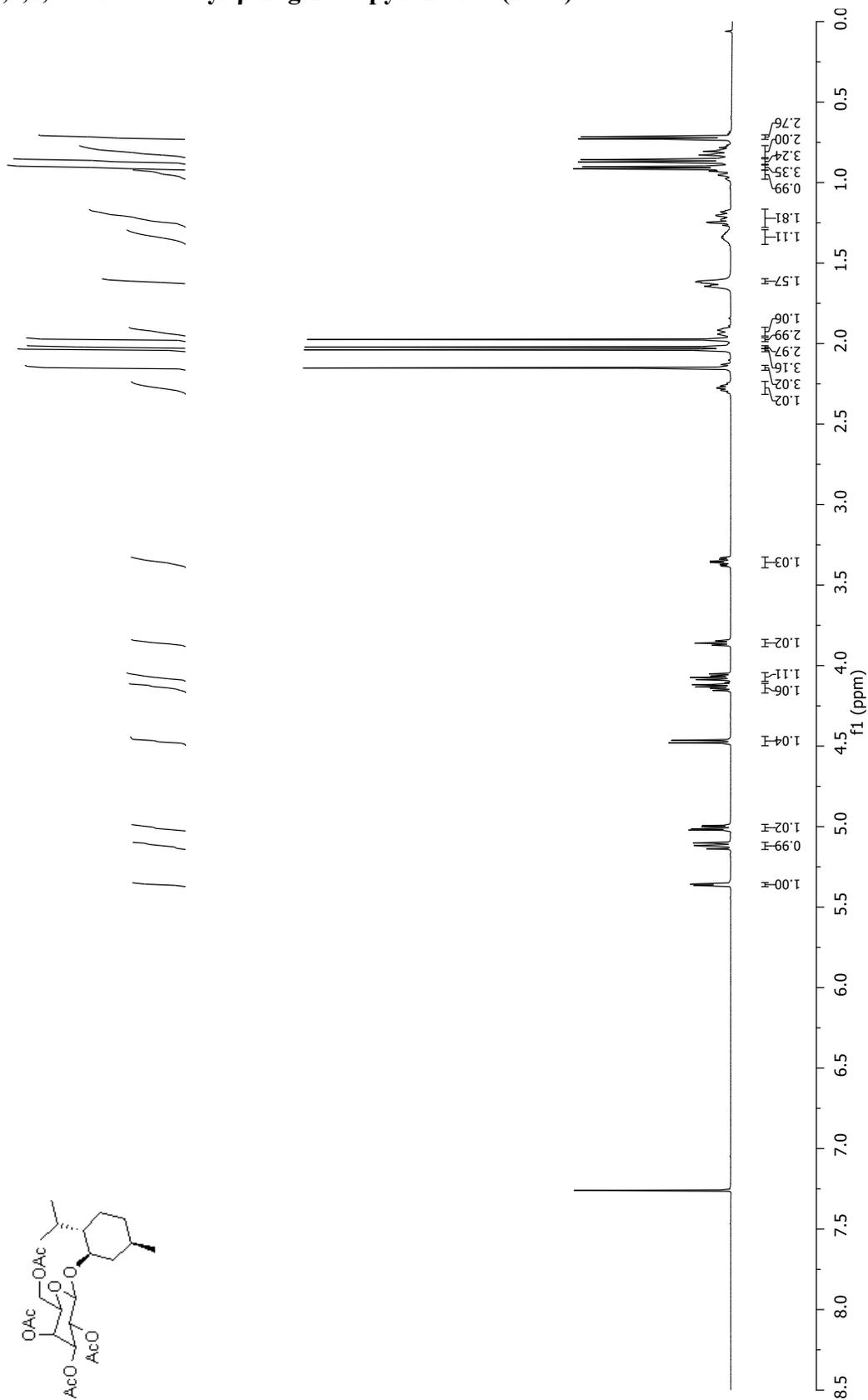
### 33-Iodophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (154)



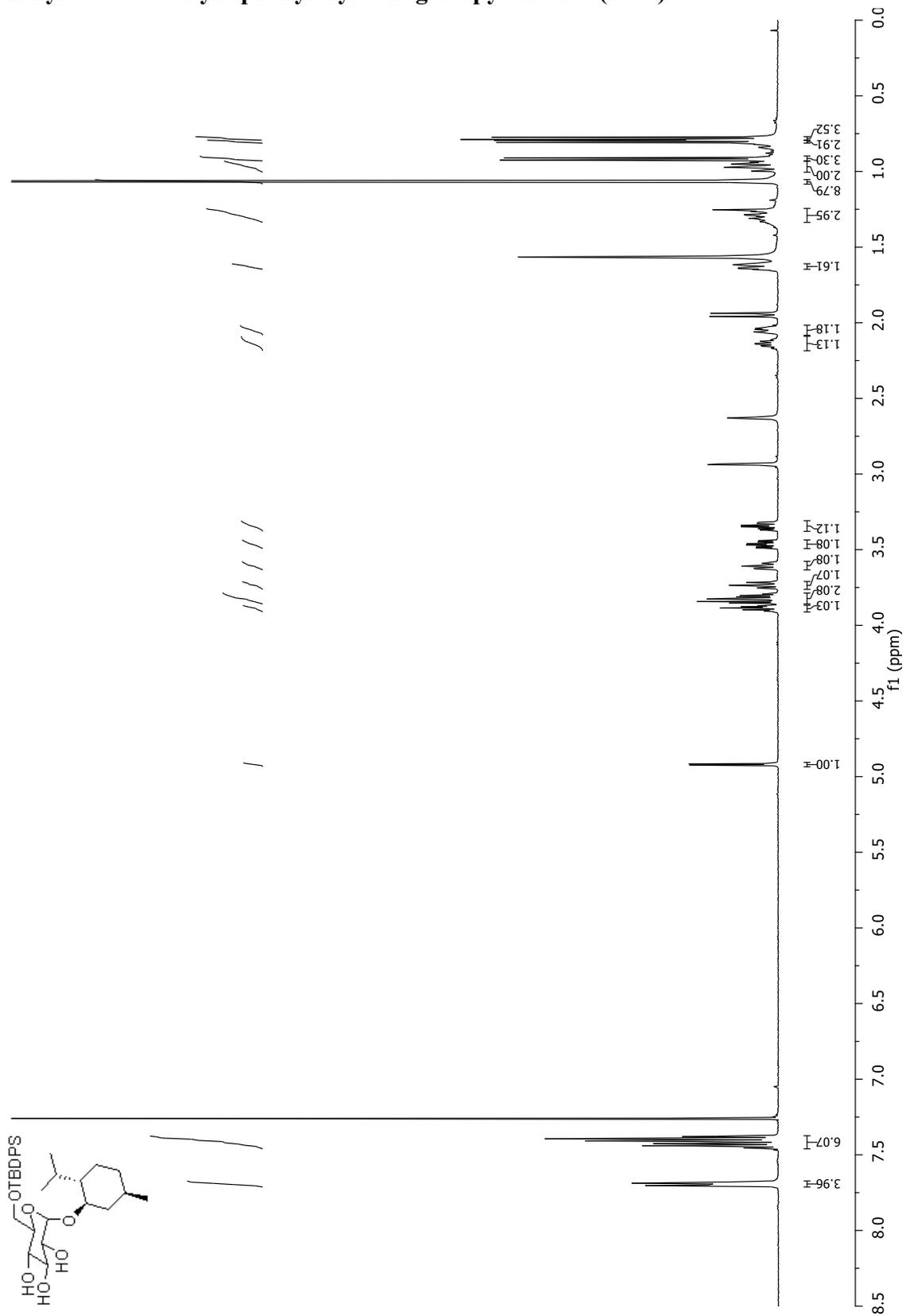
**(-)-Menthyl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (155a)**



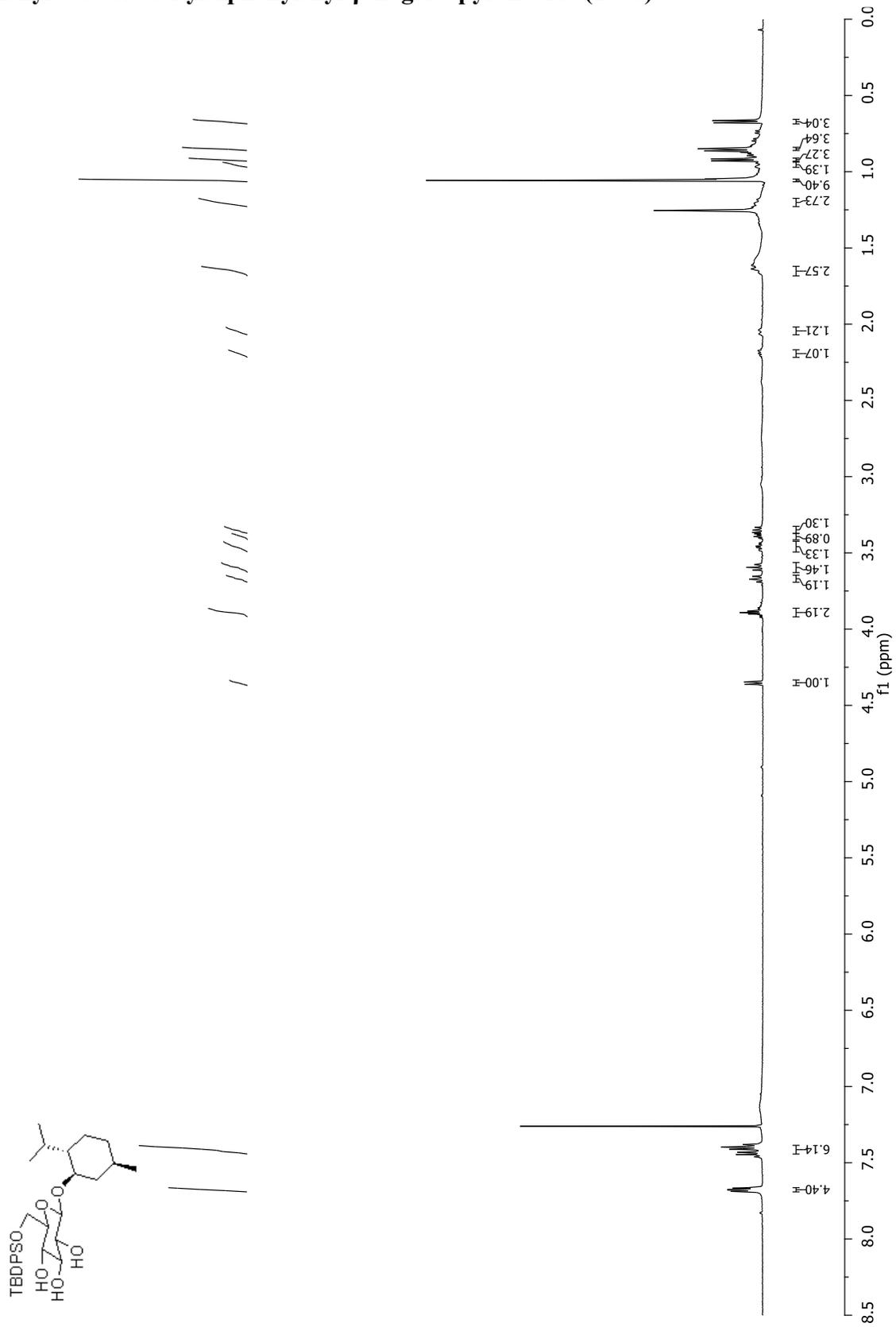
**(-)-Menthyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranoside (155b)**



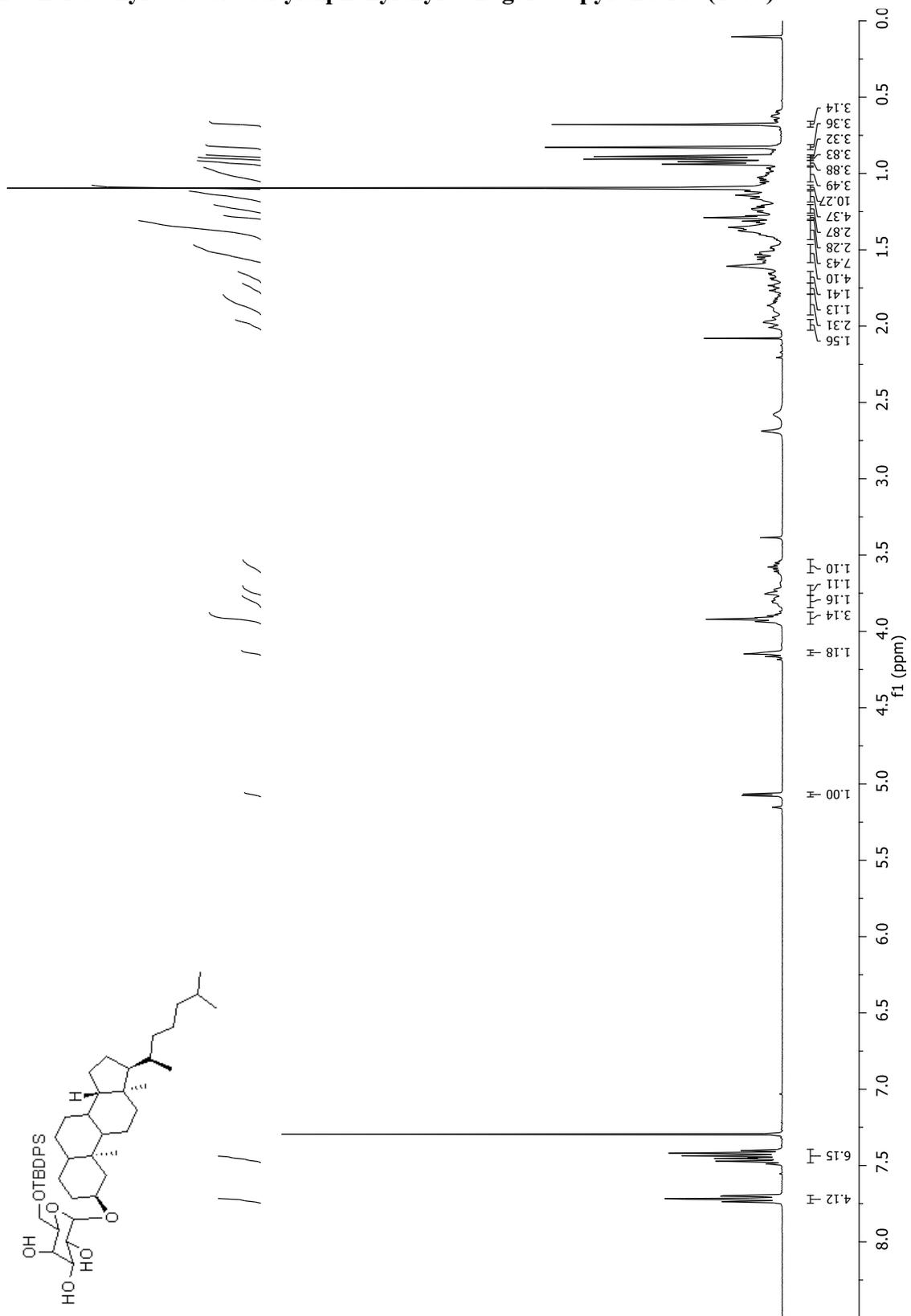
**(-)-Menthyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (156a)**



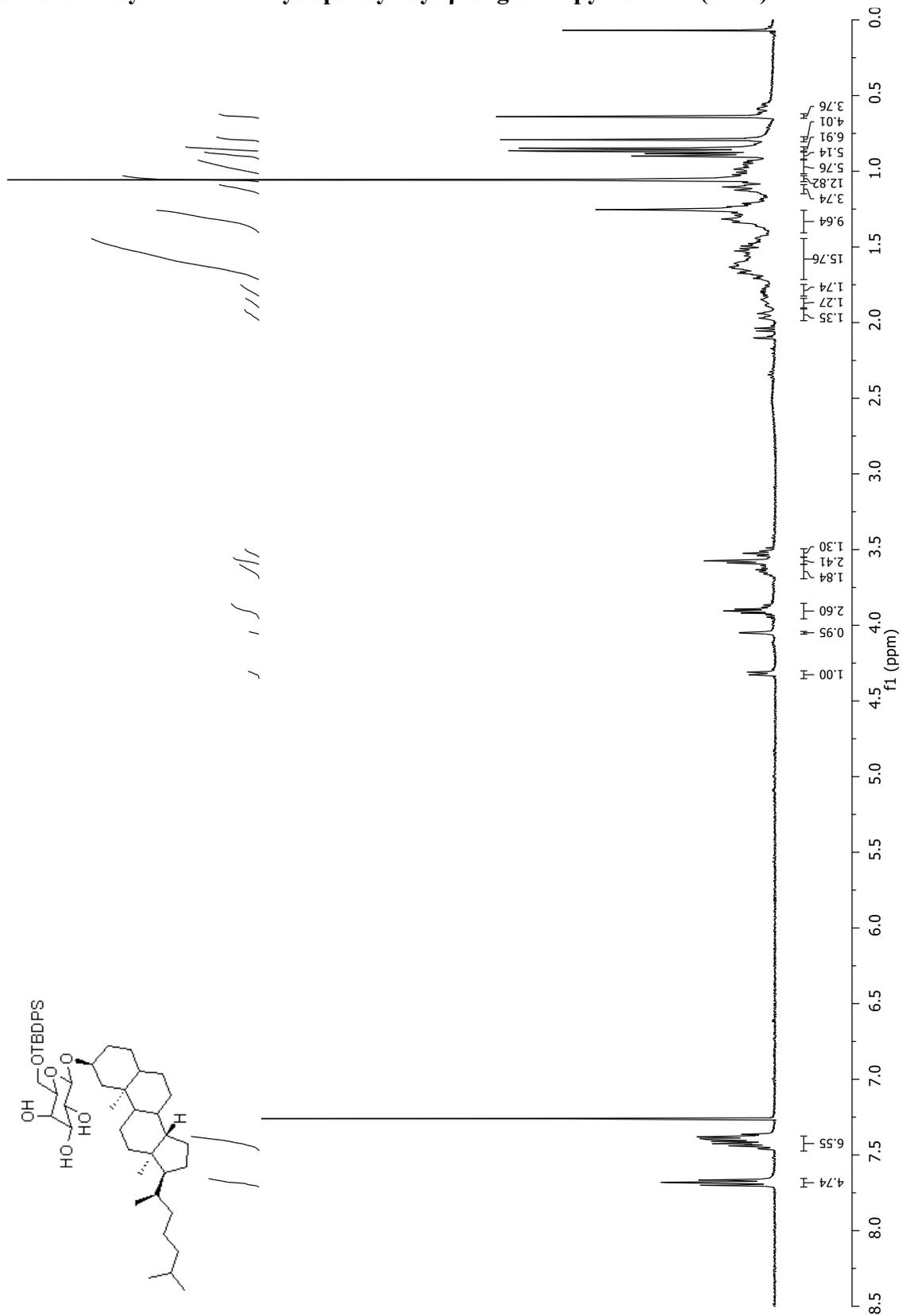
**(-)-Menthyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (156b)**



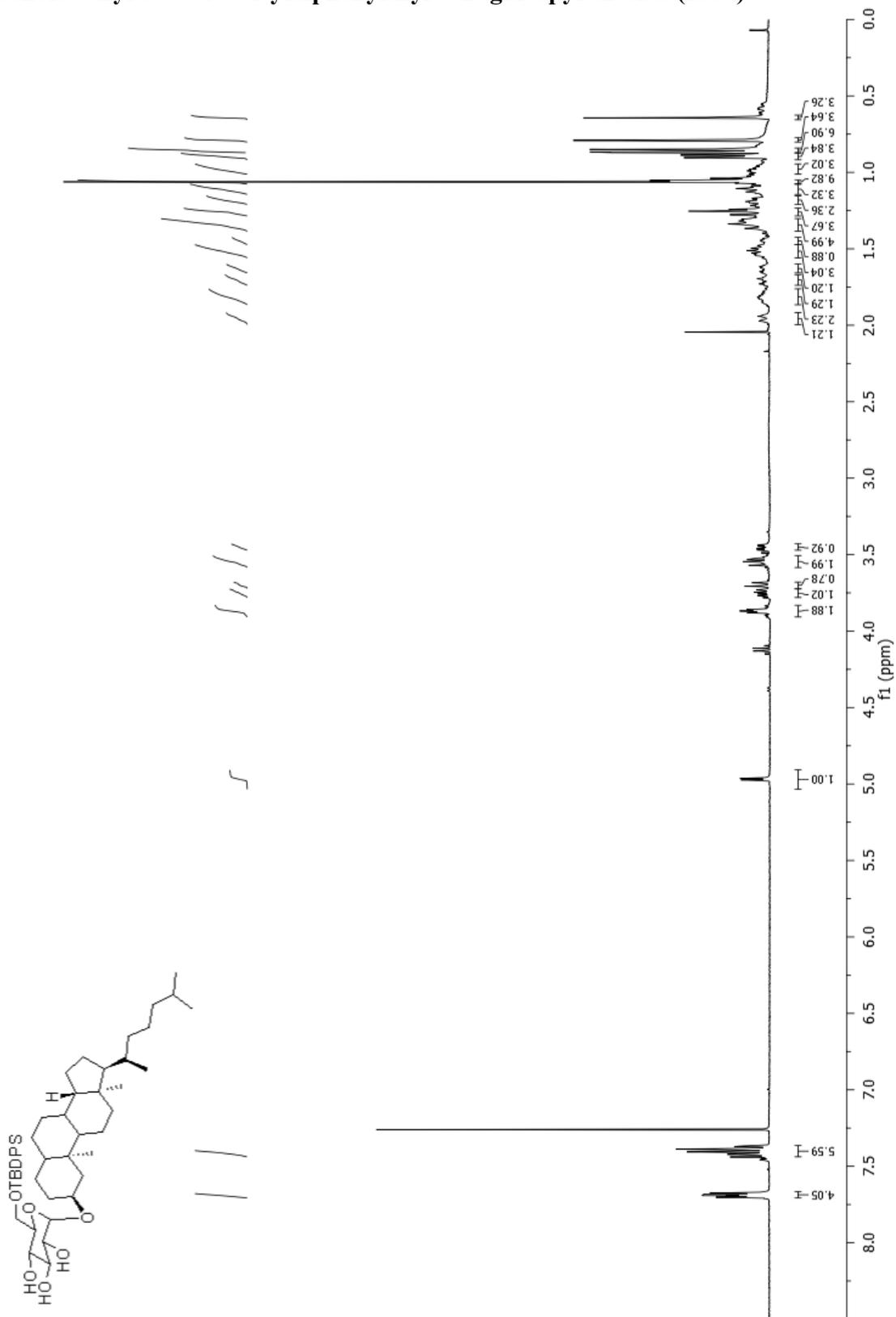
# Dihydrocholestanyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (157a)



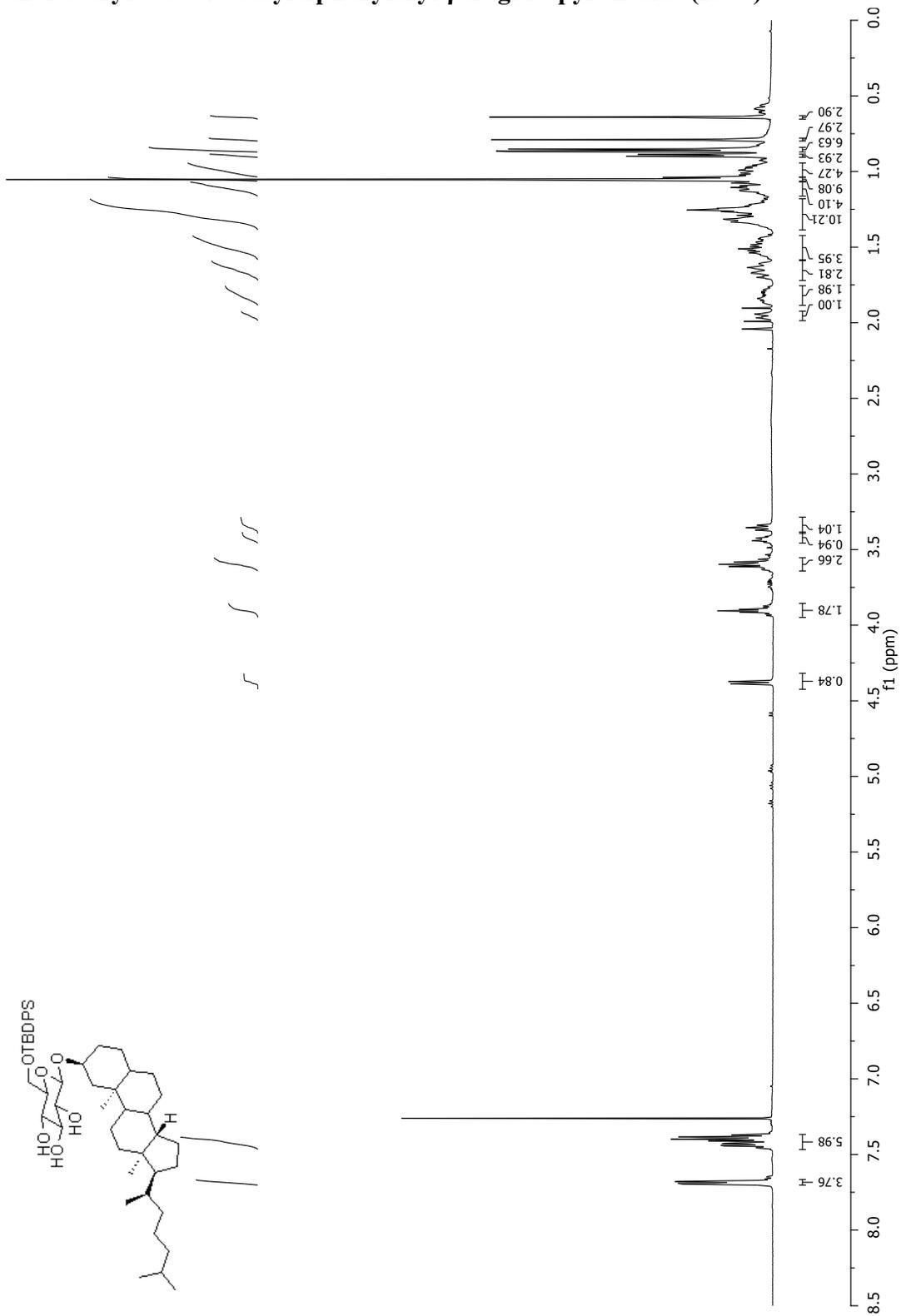
# Dihydrocholestanyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\beta$ -D-galactopyranoside (157b)



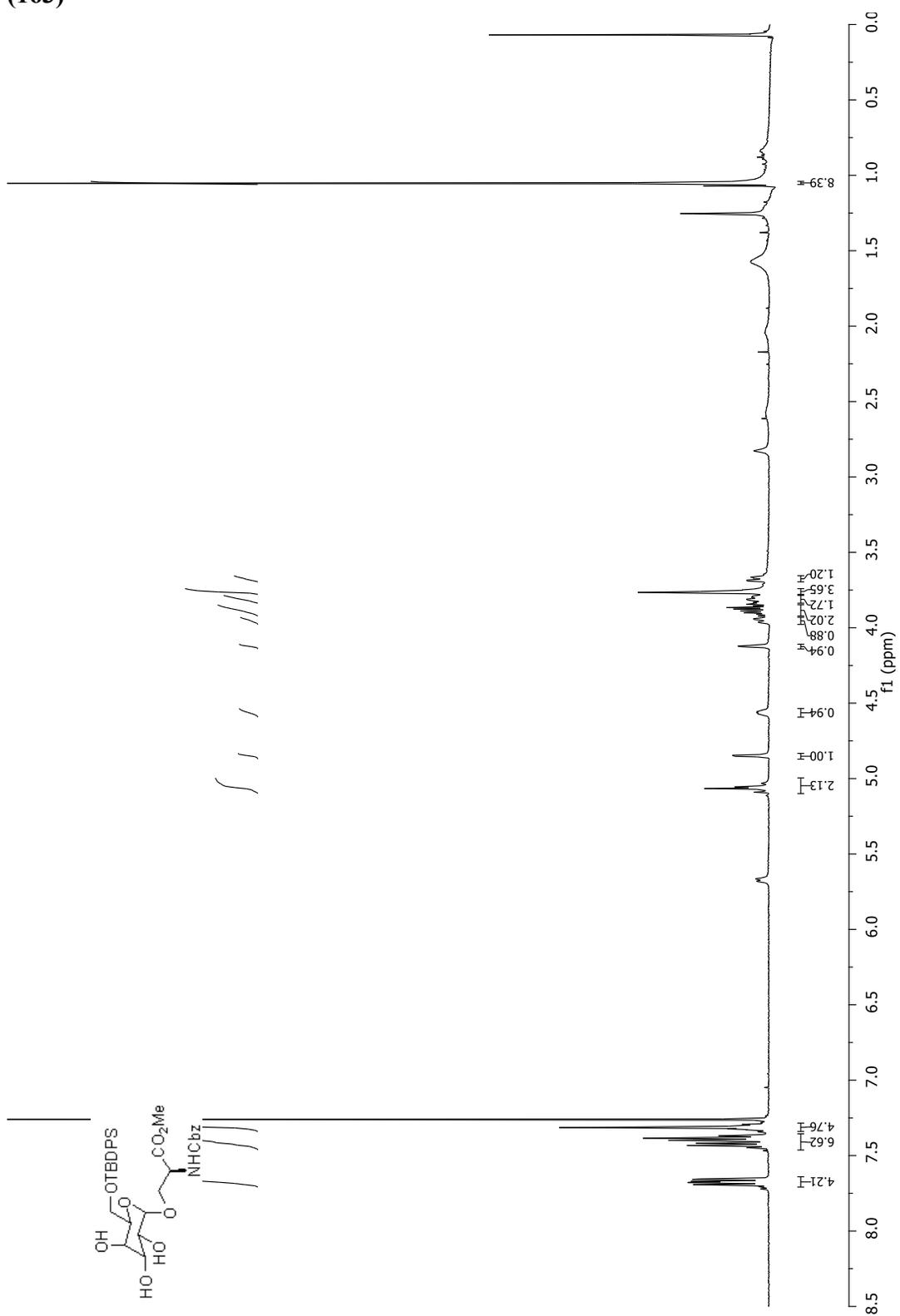
Dihydrocholestanyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (158a)



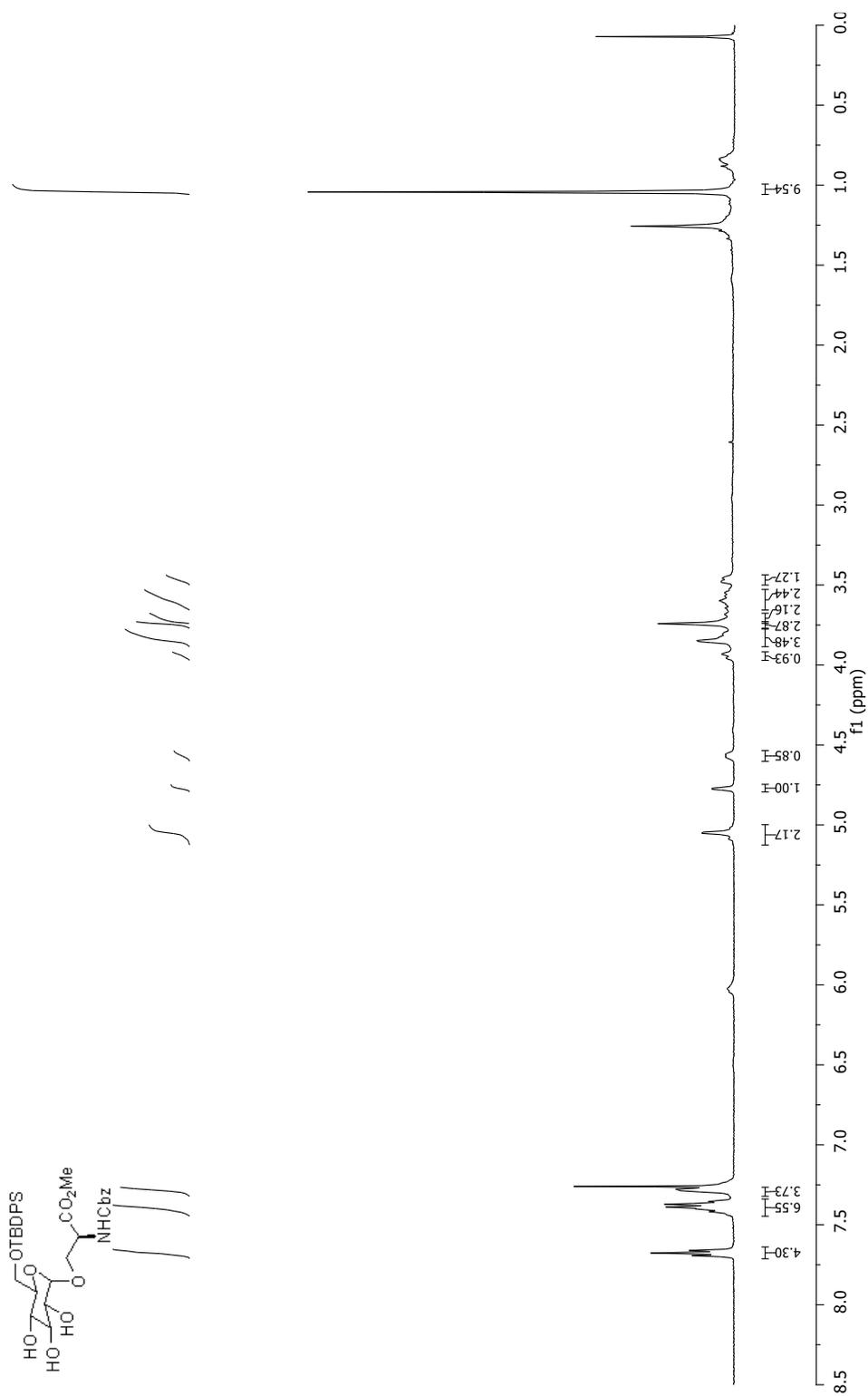
Dihydrocholestanyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (158b)



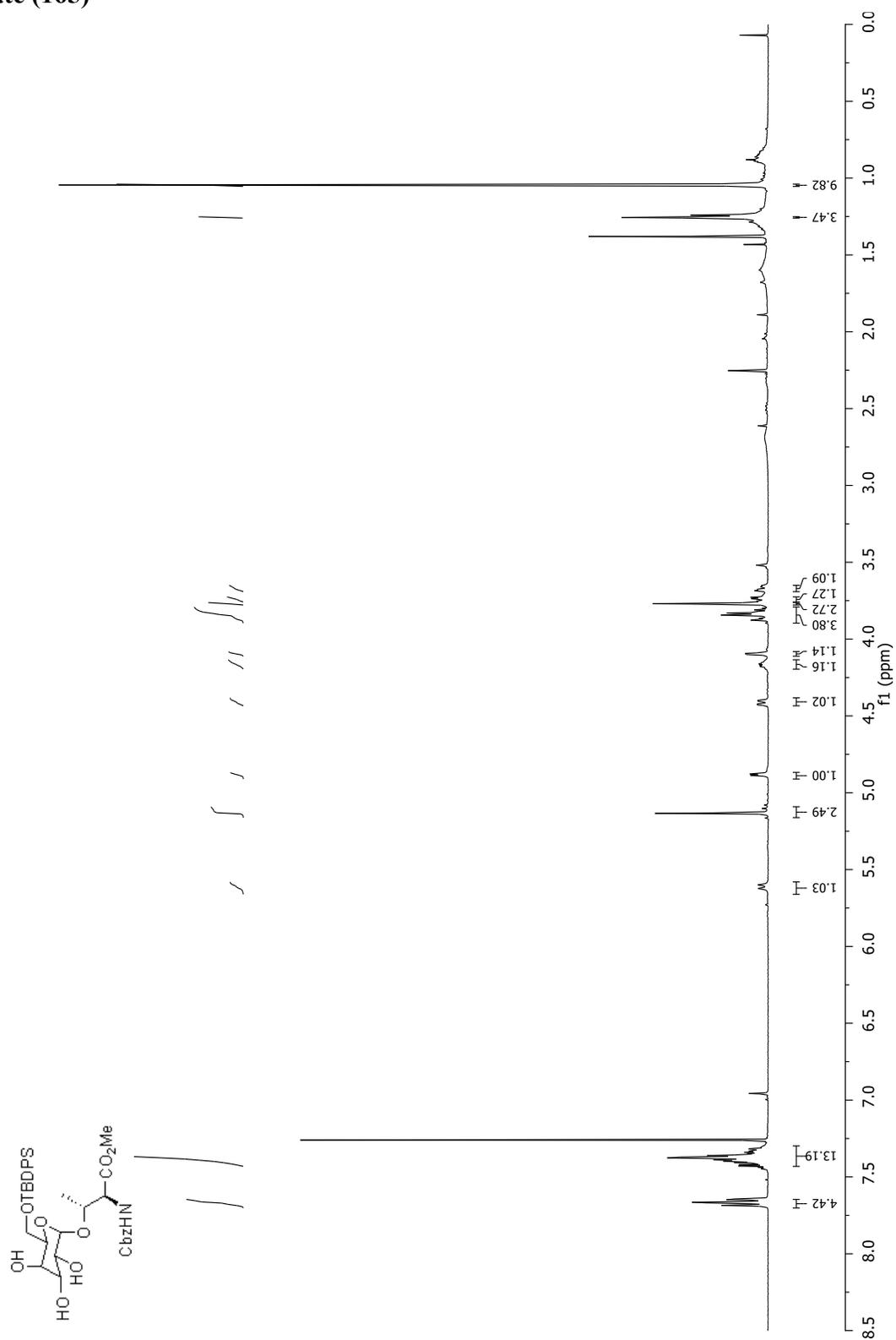
Méthyl *N*-(benzyloxycarbonyl)-3-*O*-(6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl)- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-L-sérinate (163)



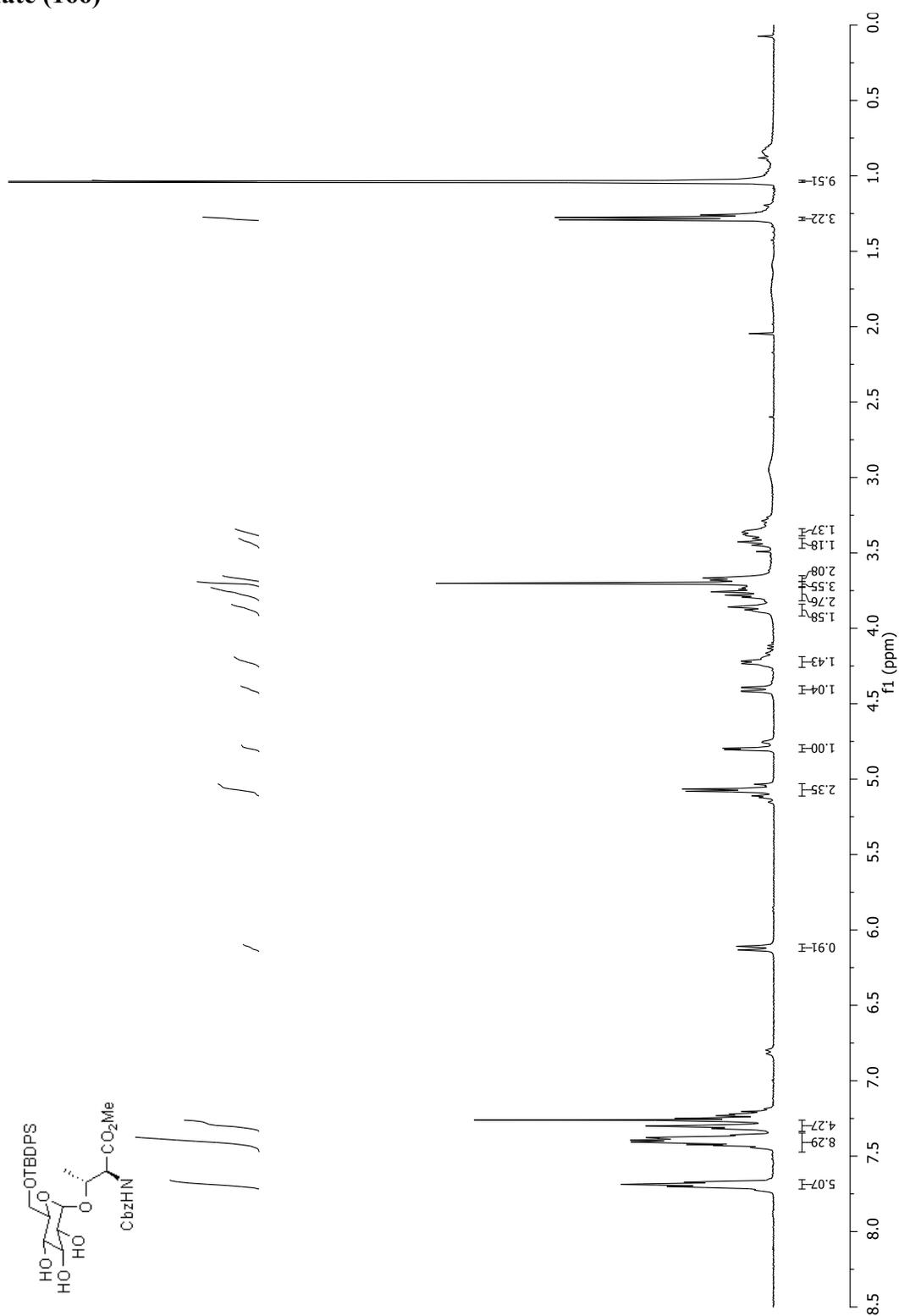
Méthyl *N*-(Benzyloxycarbonyl)-3-*O*-(6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl)- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-L-sérinate (164)



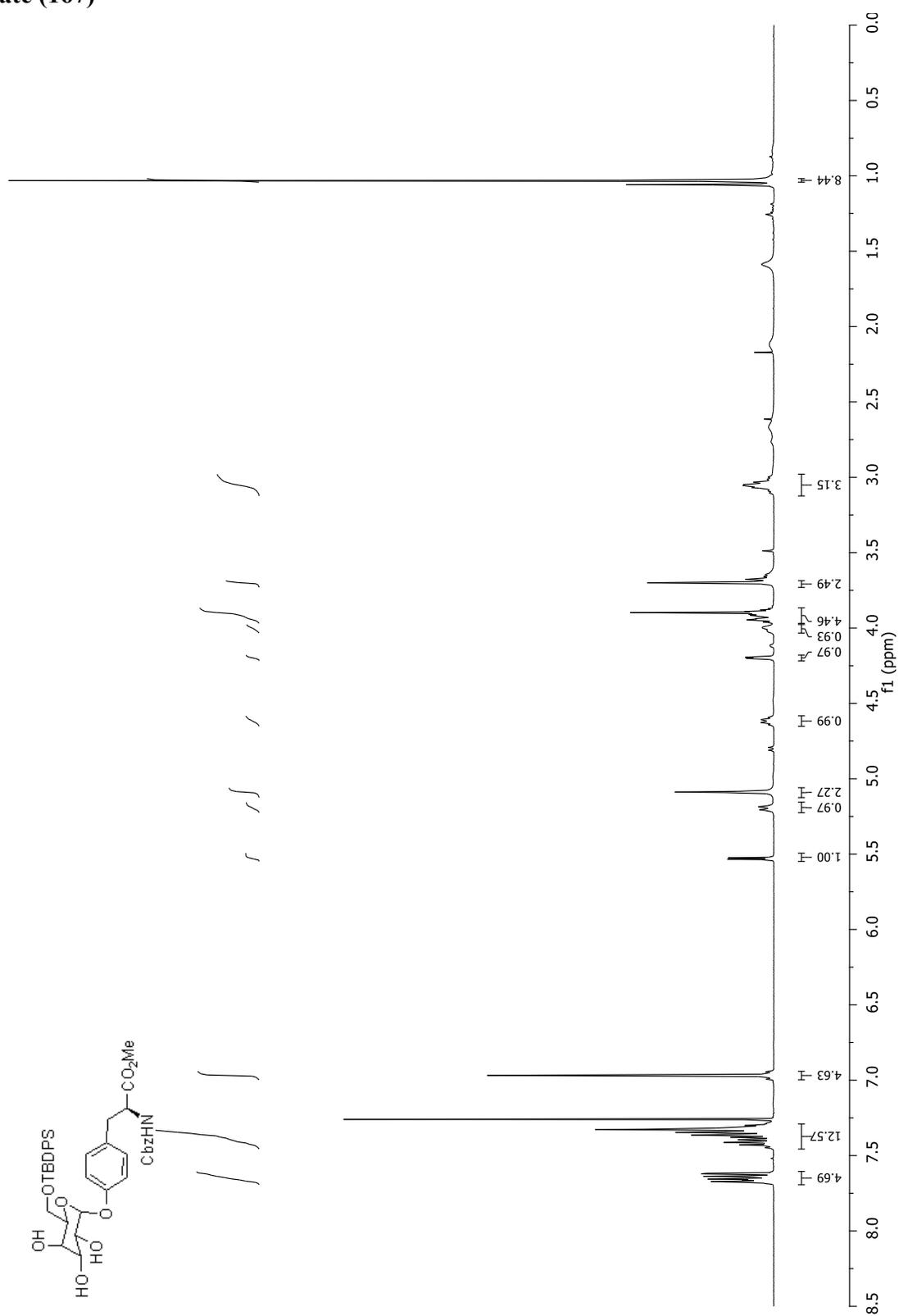
Méthyl *N*-(benzyloxycarbonyl)-3-*O*-(6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl)- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-L-thréoninate (165)



Méthyl *N*-(benzyloxycarbonyl)-3-*O*-(6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl)- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-L-thréoninate (166)

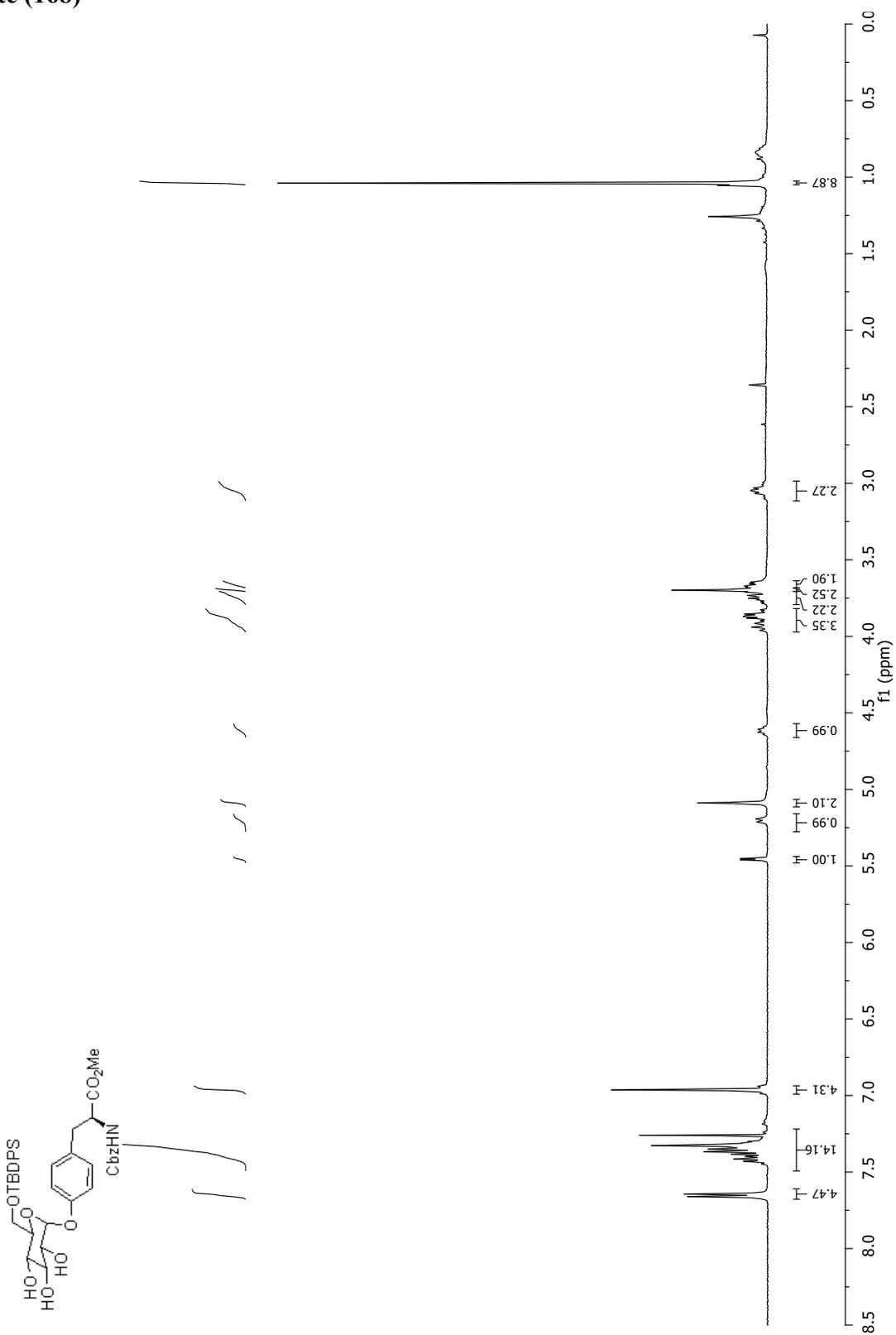


Méthyl *N*-(benzyloxycarbonyl)-*O*-(6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl)- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-L-tyrosinate (167)

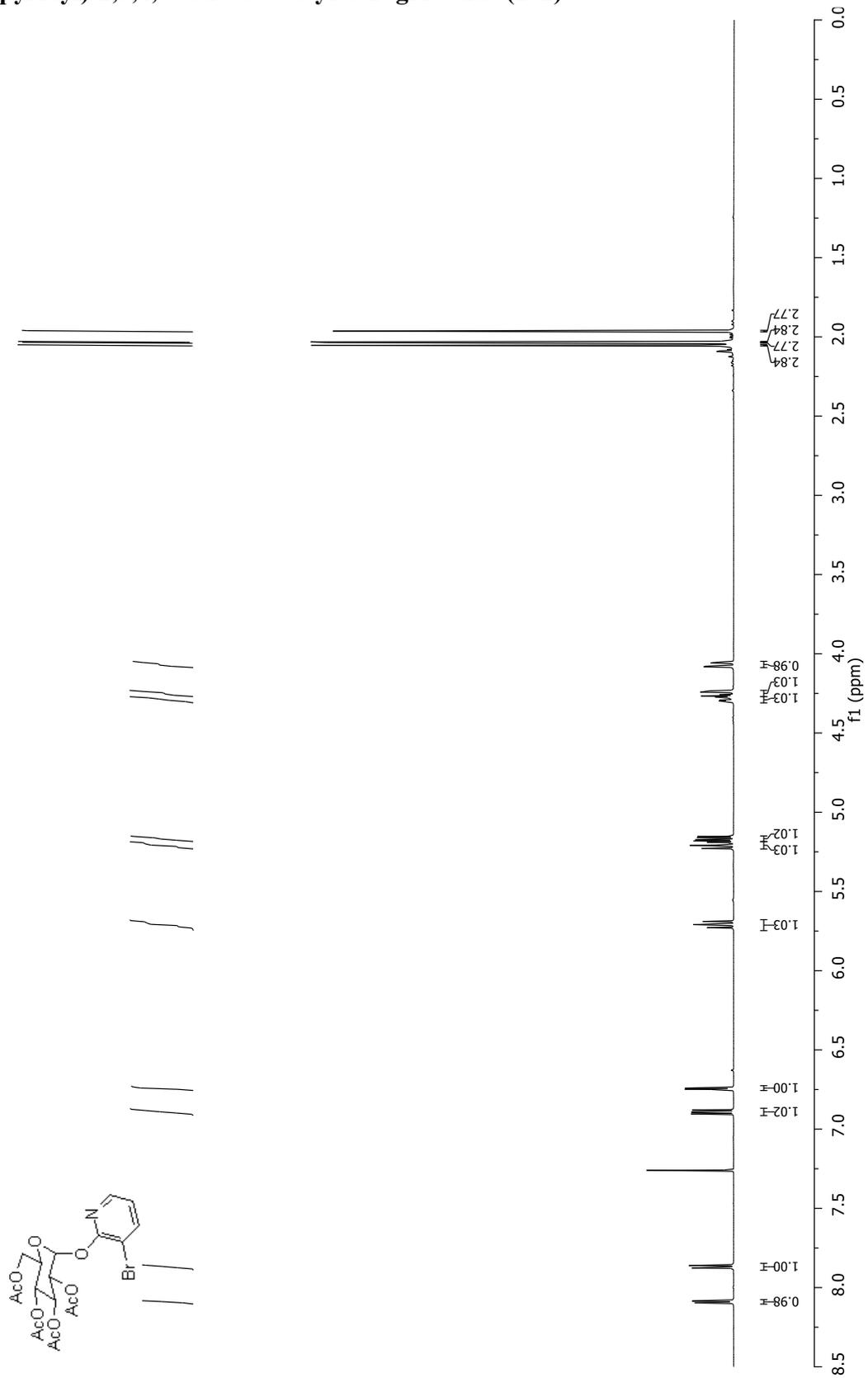


Méthyl  
tyrosinate (168)

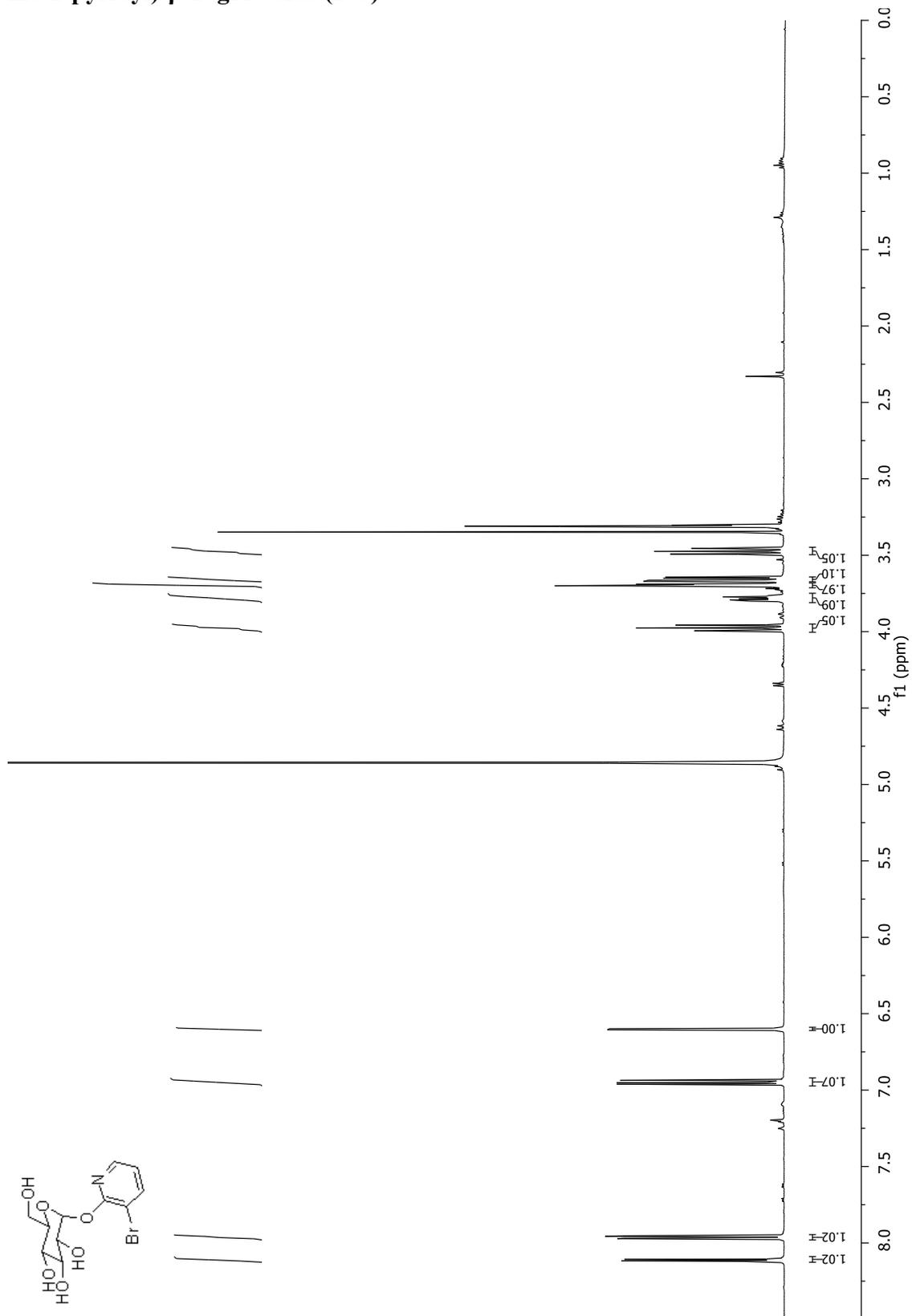
*N*-(benzyloxycarbonyl)-*O*-(6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl)- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-L-



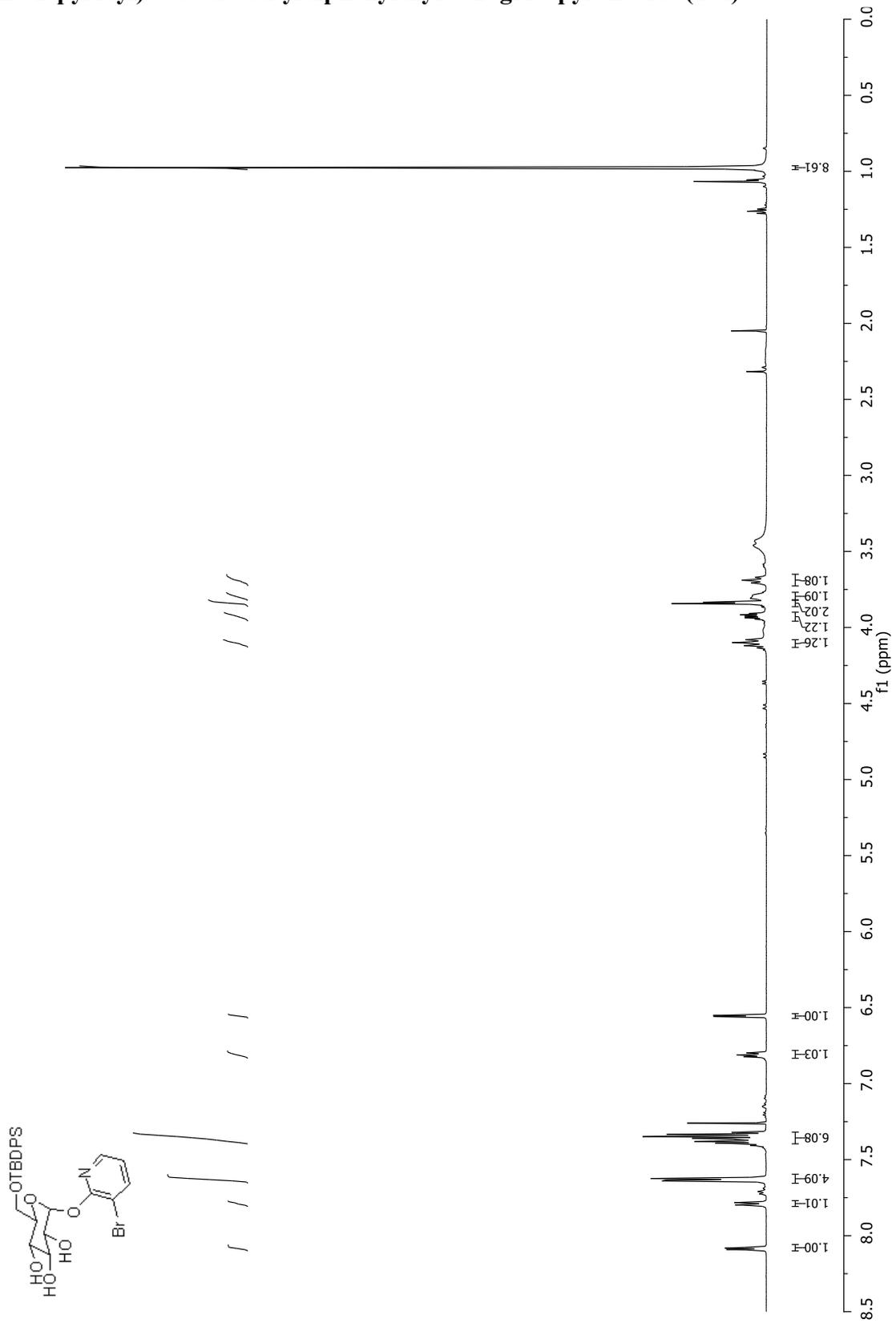
(3-Bromo-2-pyridyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucoside (172)



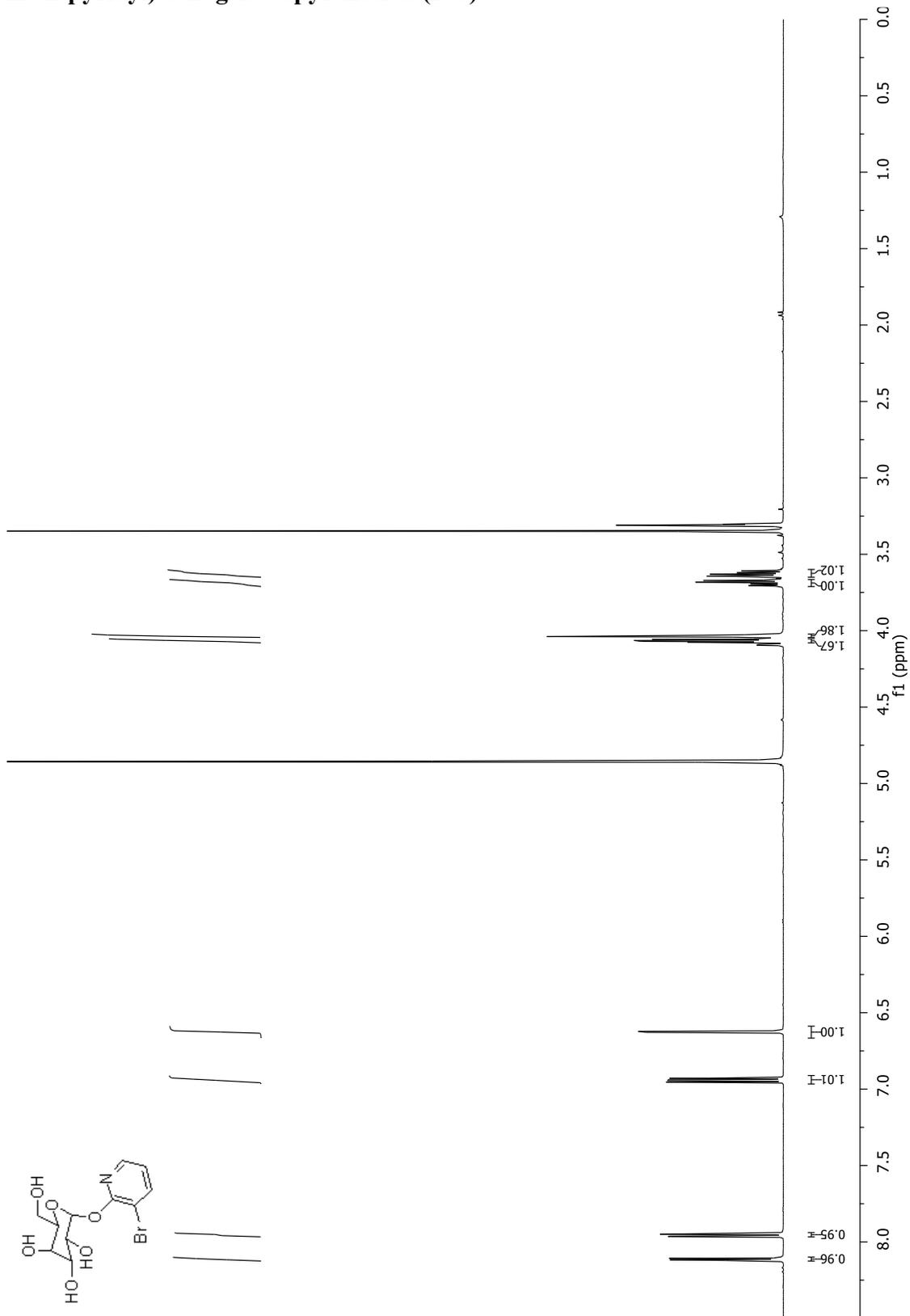
**(3-Bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glucoside (173)**



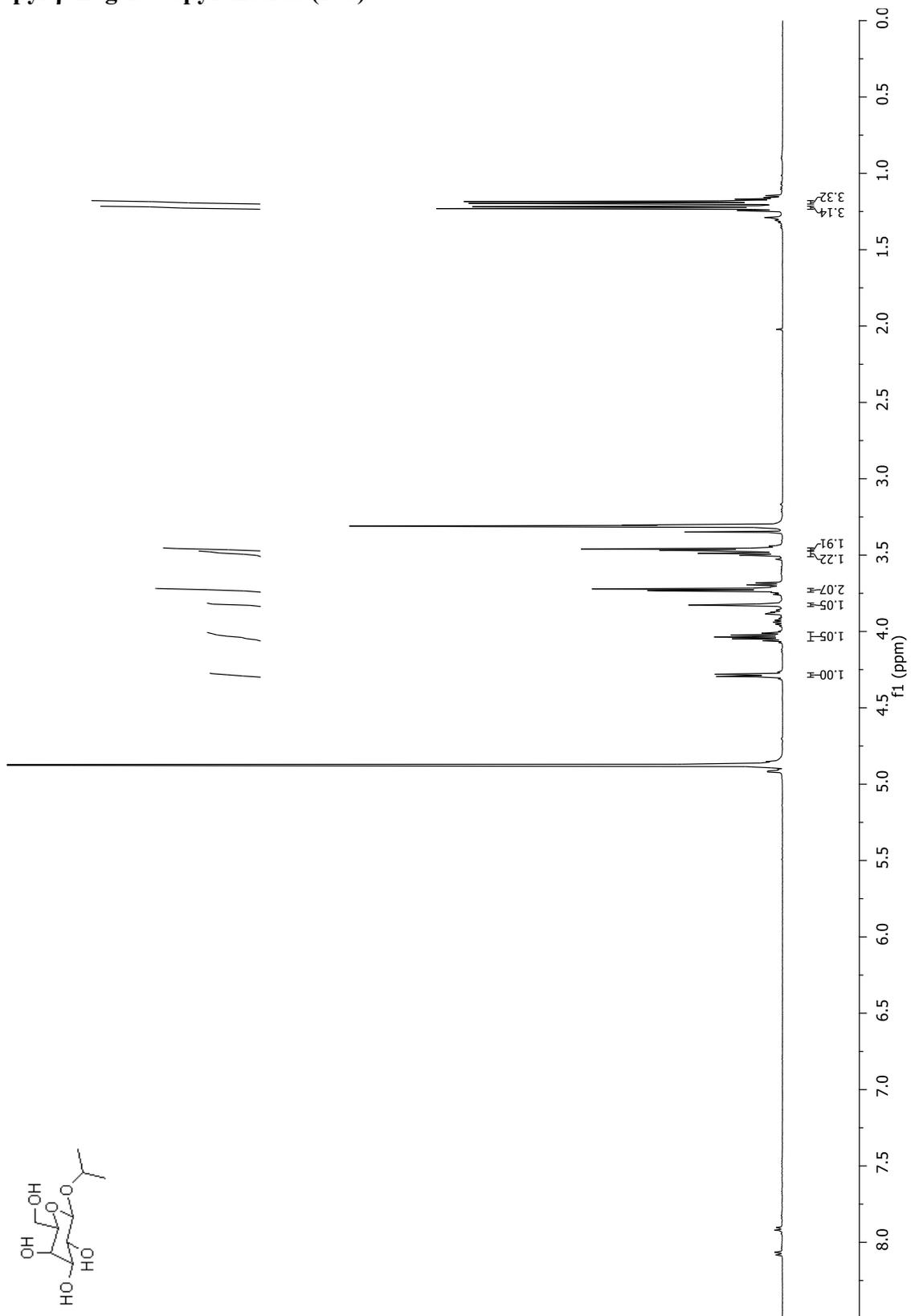
**(3-Bromo-2-pyridyl)-6-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (174)**



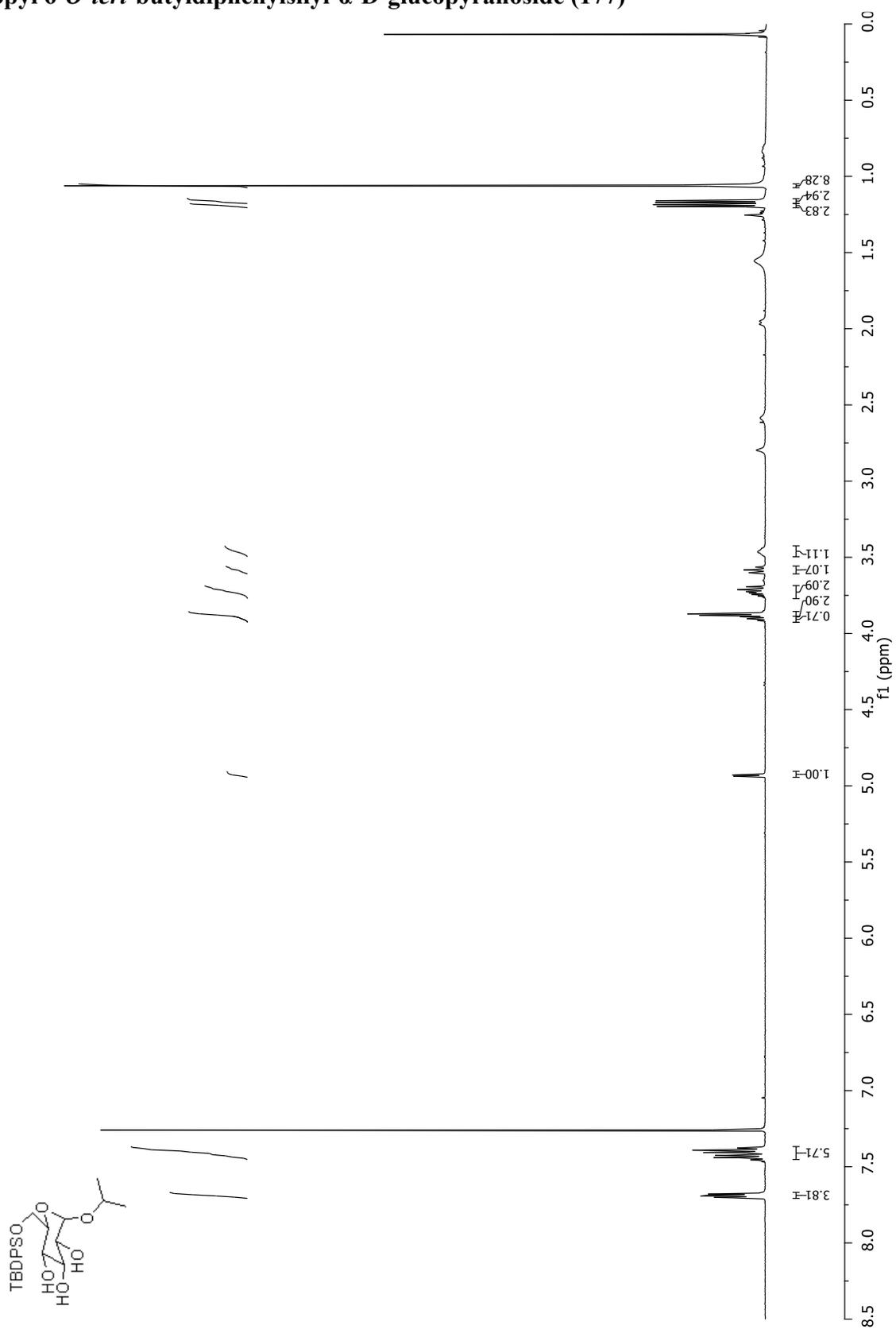
**(3-Bromo-2-pyridyl)- $\alpha$ -D-galactopyranoside (175)**



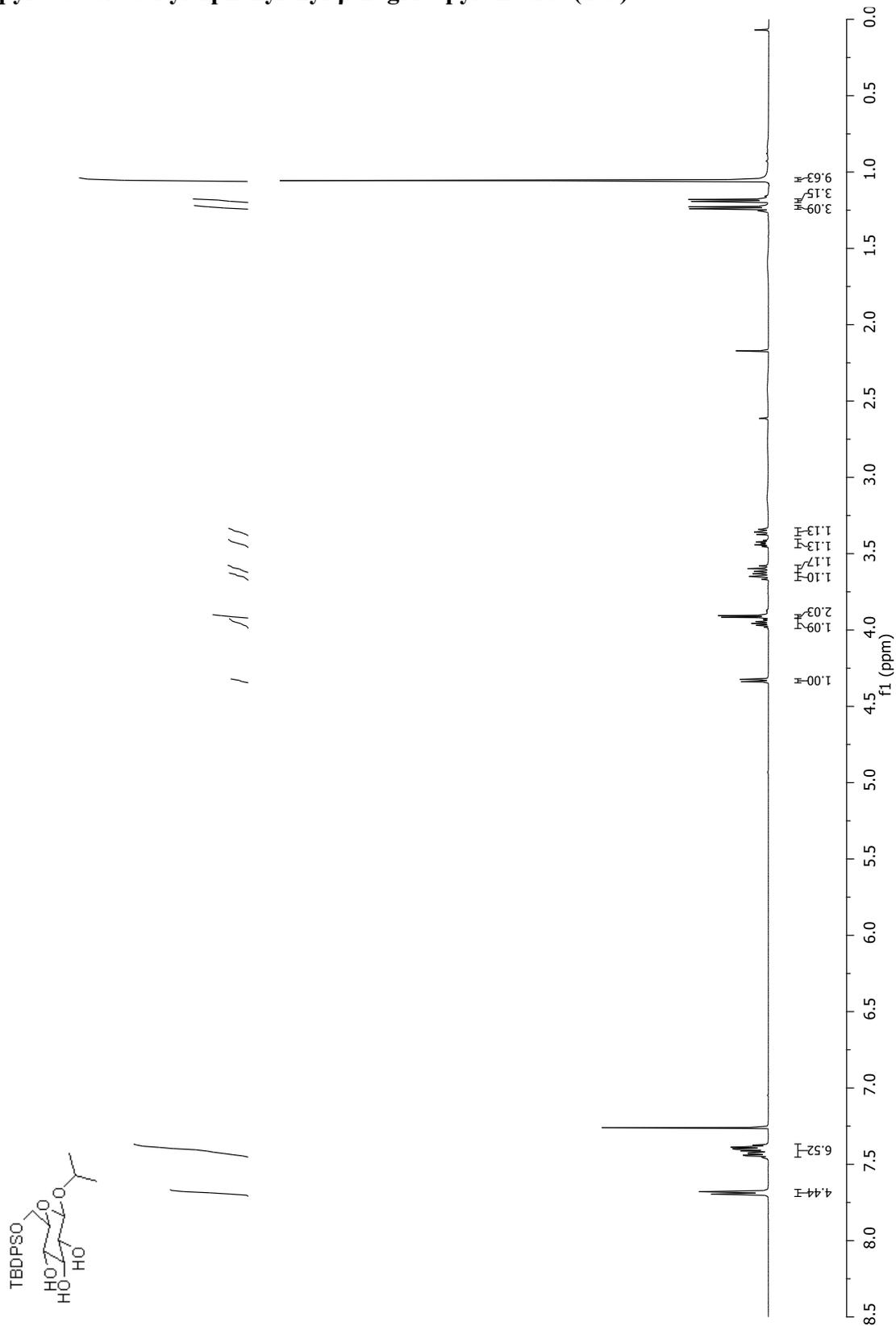
*iso*-Propyl- $\beta$ -D-galactopyranoside (176)



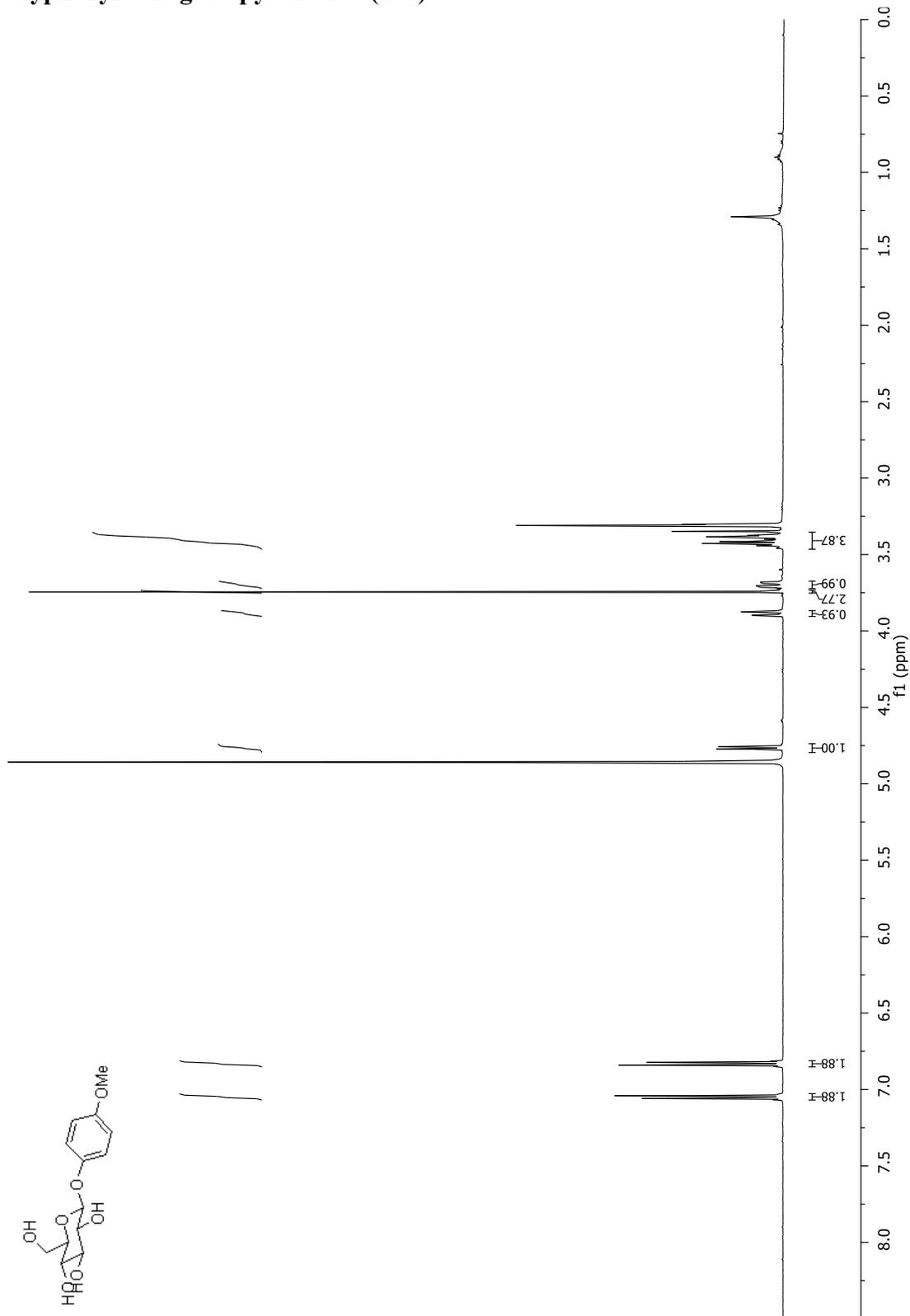
*iso*-Propyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (177)



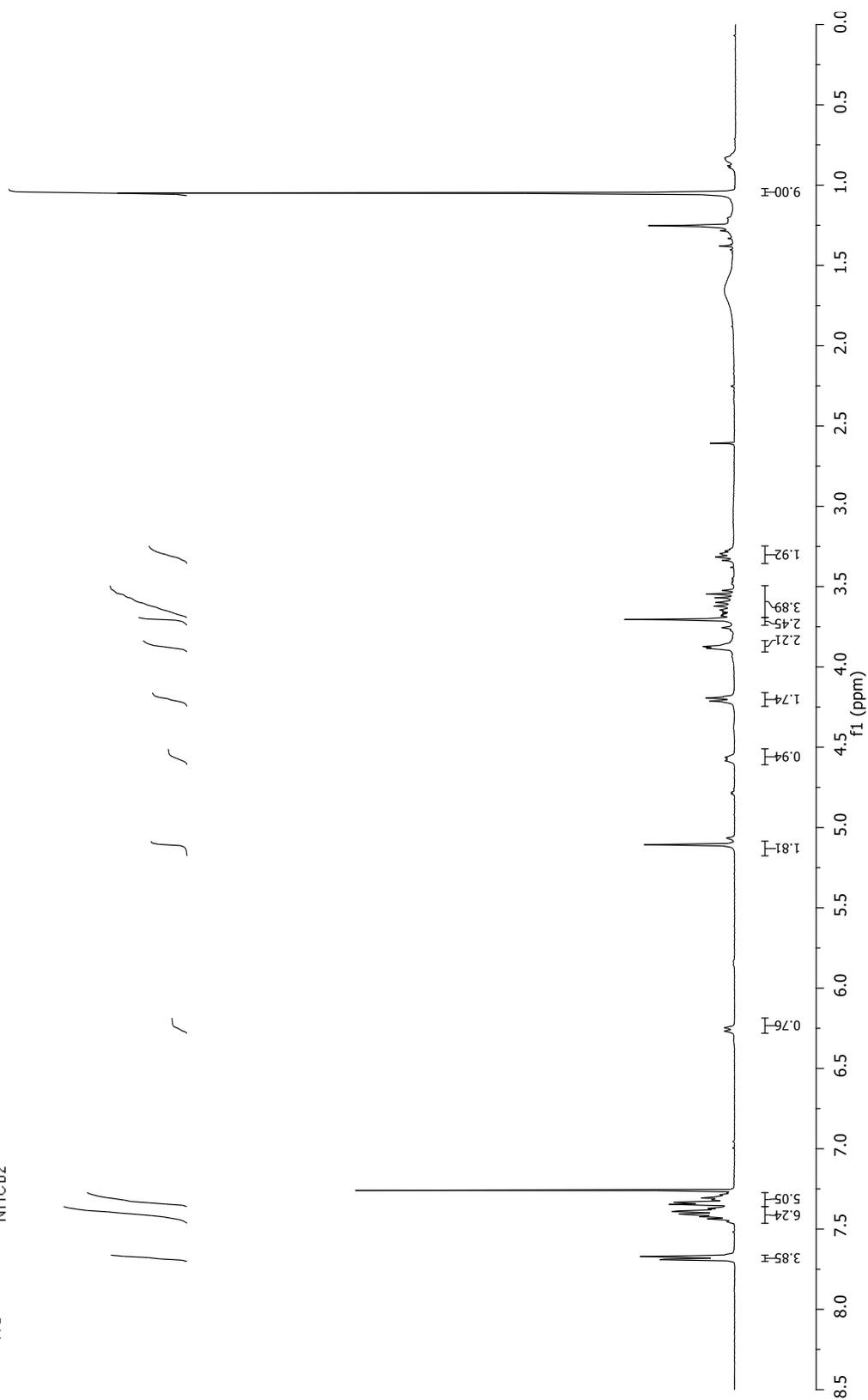
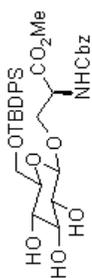
*iso*-Propyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (179)



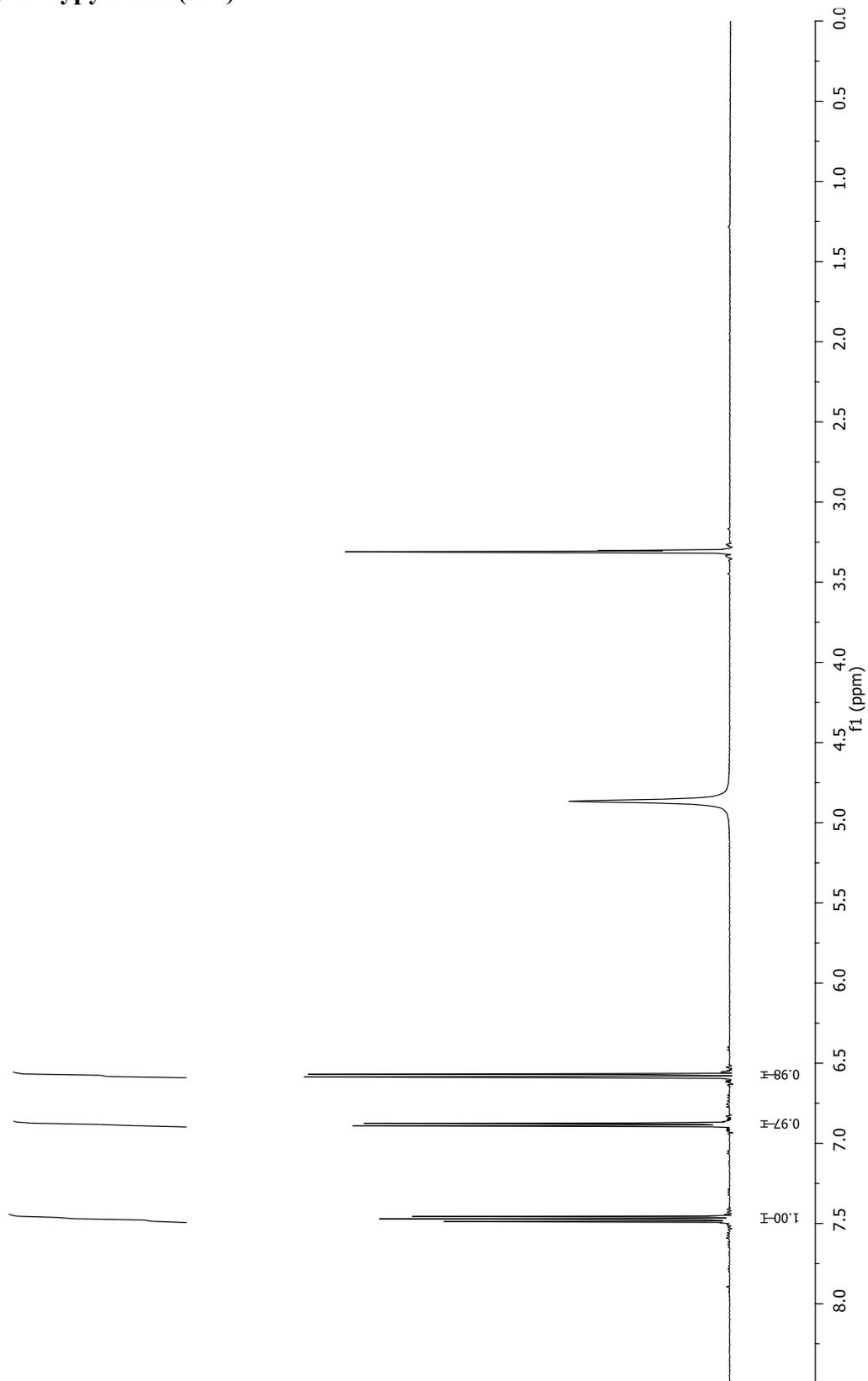
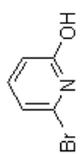
# 4-Méthoxyphényl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (181)



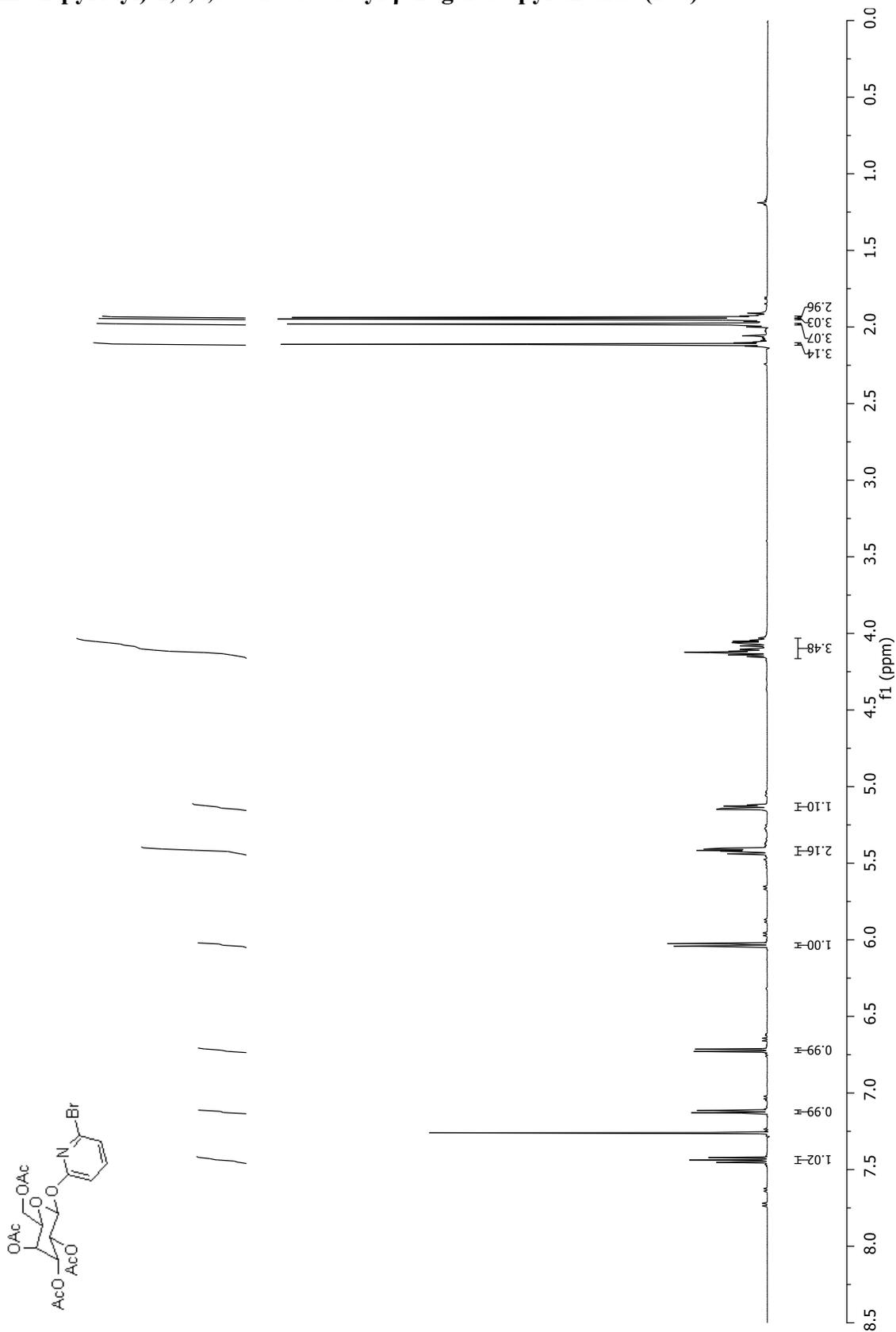
Méthyl *N*-(Benzyloxycarbonyl)-3-*O*-(6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl)- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-L-sérinate (182)



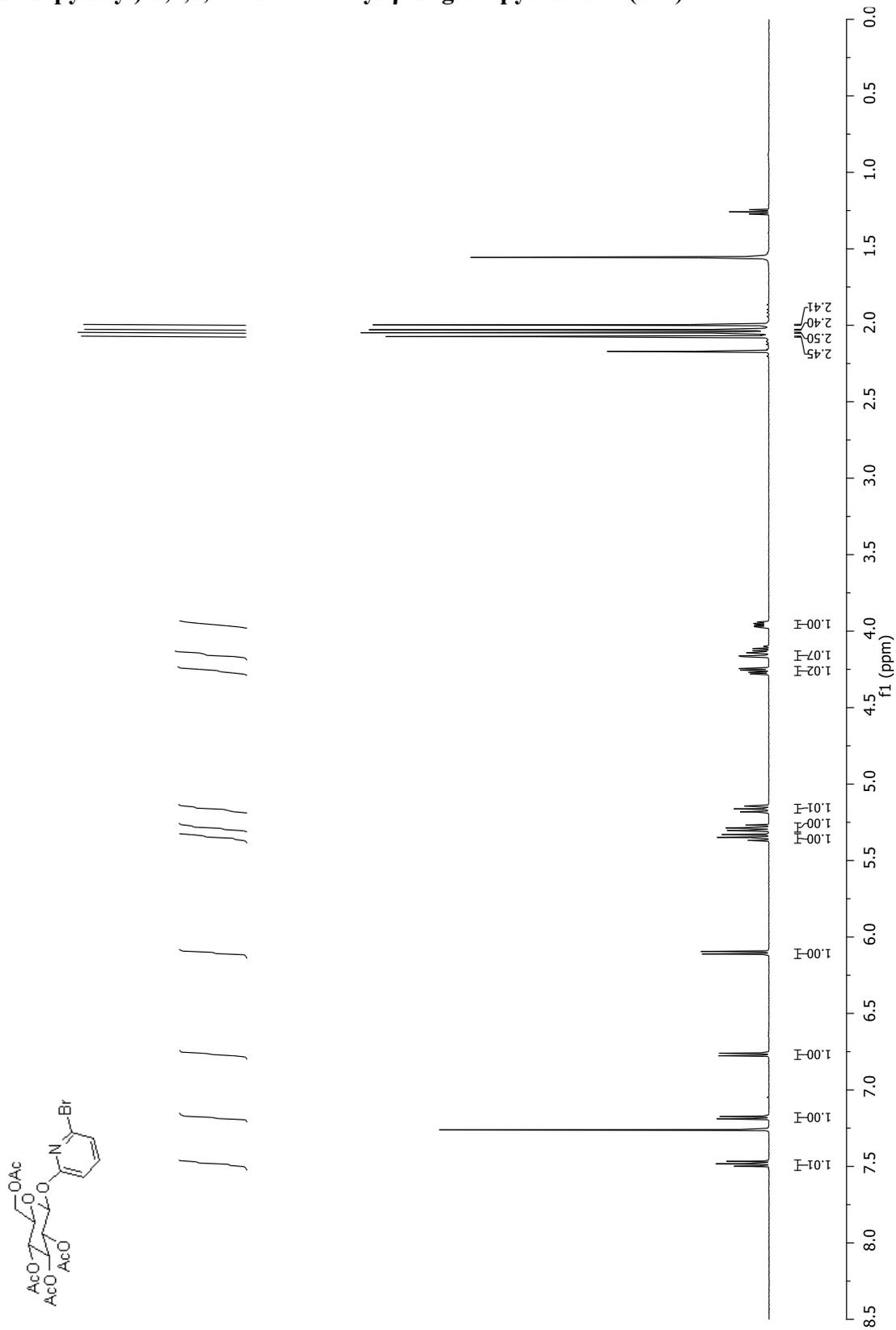
# 6-Bromo-2-hydroxypyridine (184)



(6-Bromo-2-pyridyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranoside (186)

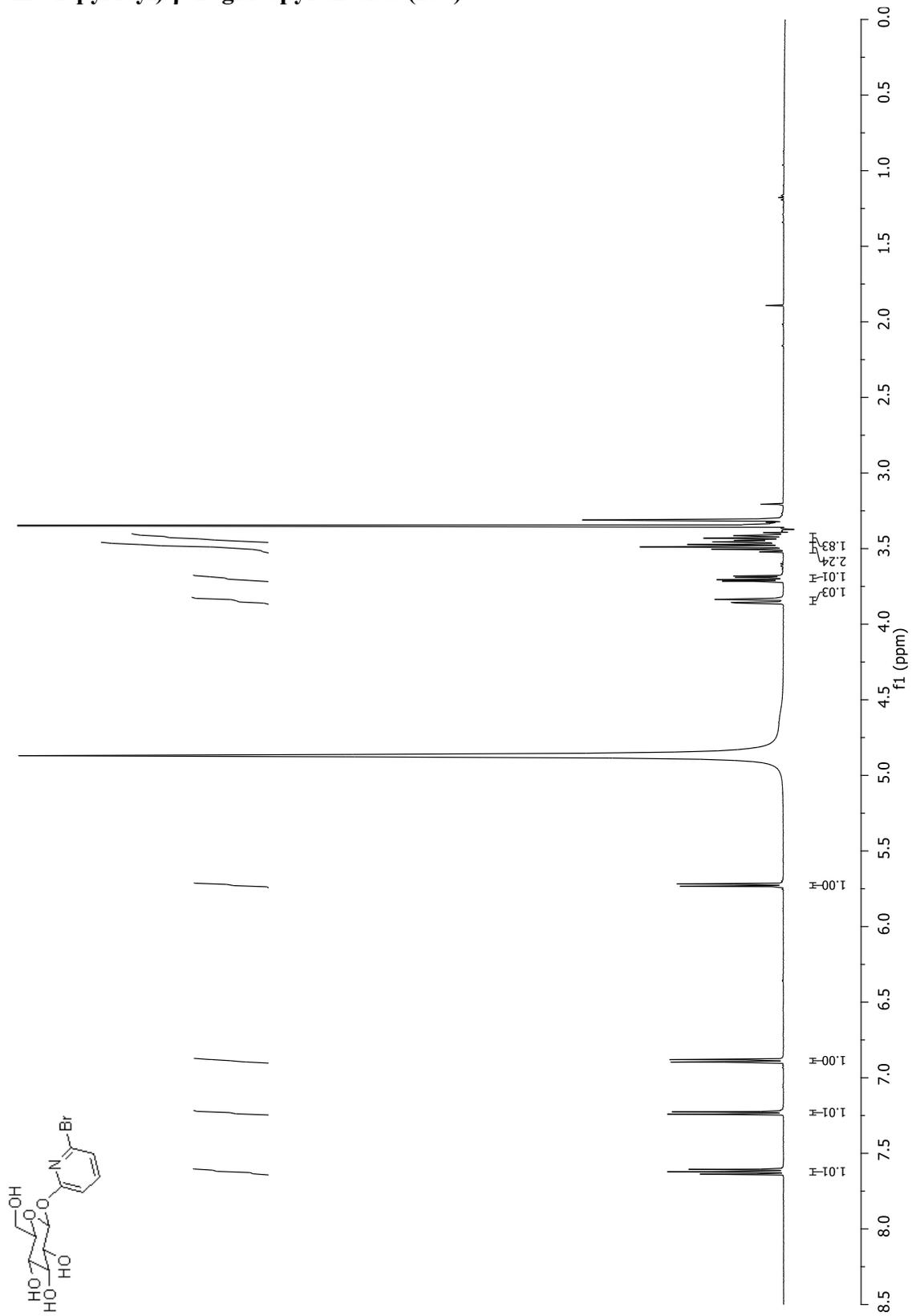


(6-Bromo-2-pyridyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranoside (187)

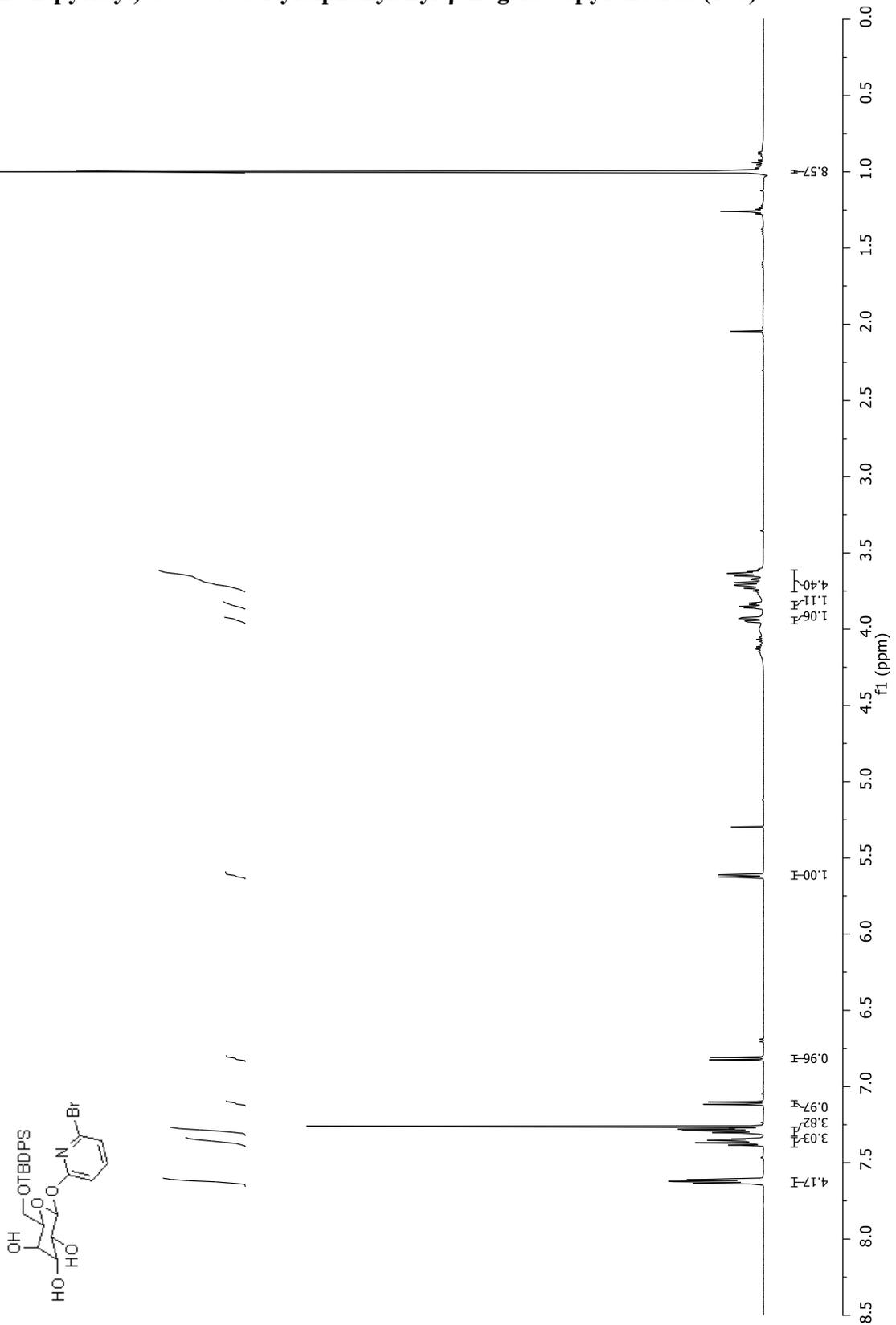




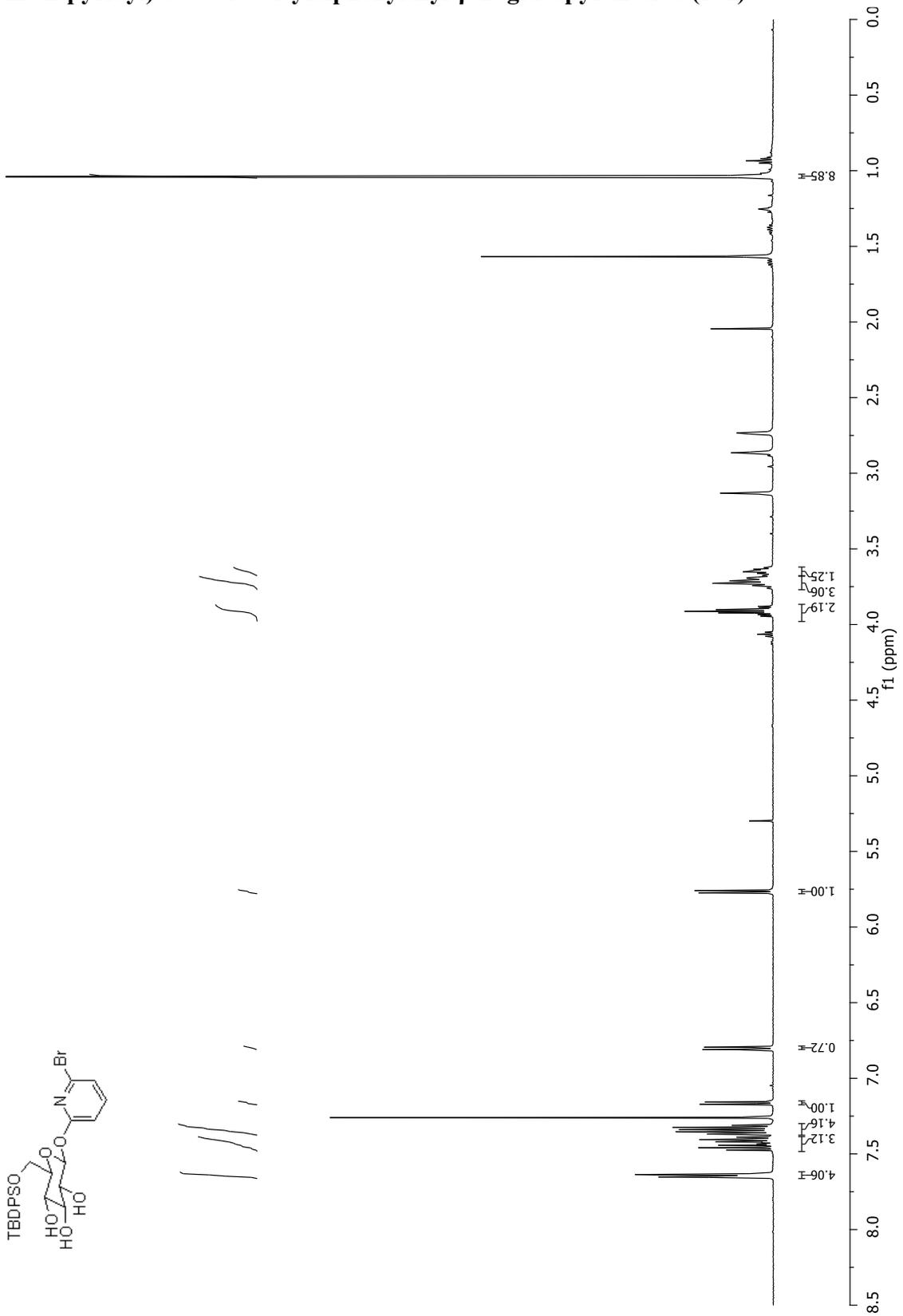
(6-Bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glucopyranoside (189)



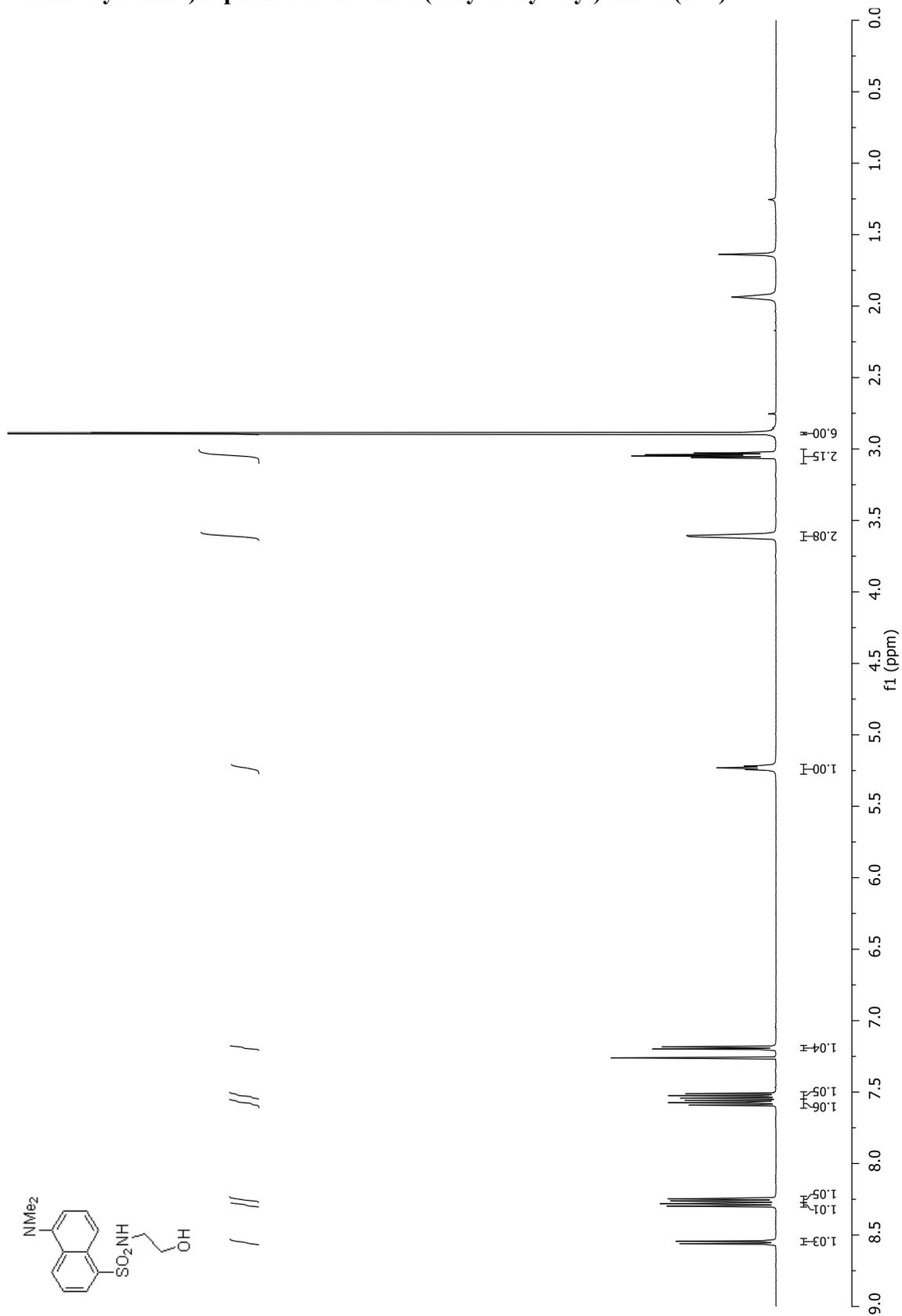
(6-Bromo-2-pyridyl)-6-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl- $\beta$ -D-galactopyranoside (190)



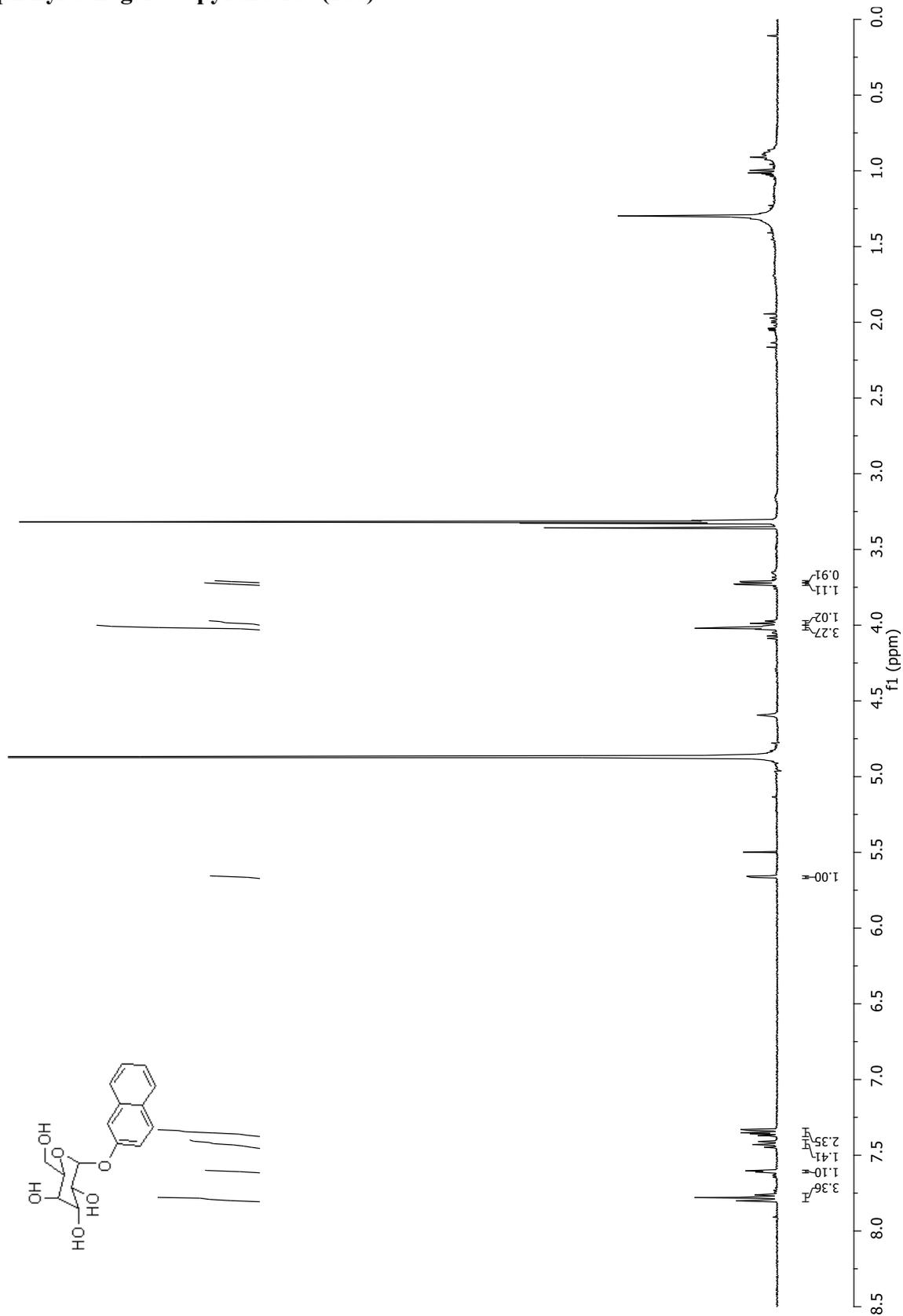
(6-Bromo-2-pyridyl)-6-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (191)



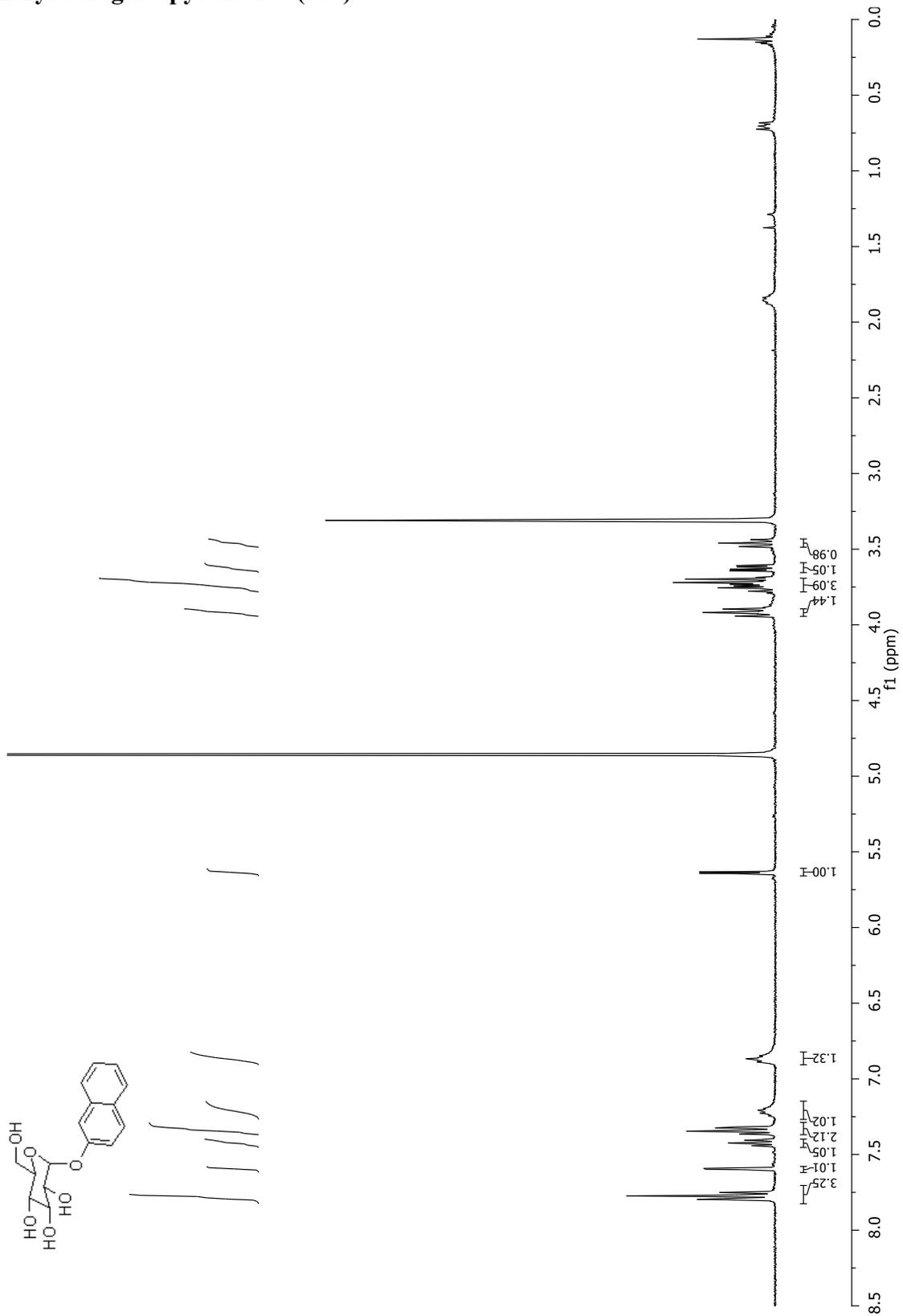
5-(*N,N*-Diméthylamino)naphthalène-1-sulfon(2-hydroxyéthyl)amide (198)



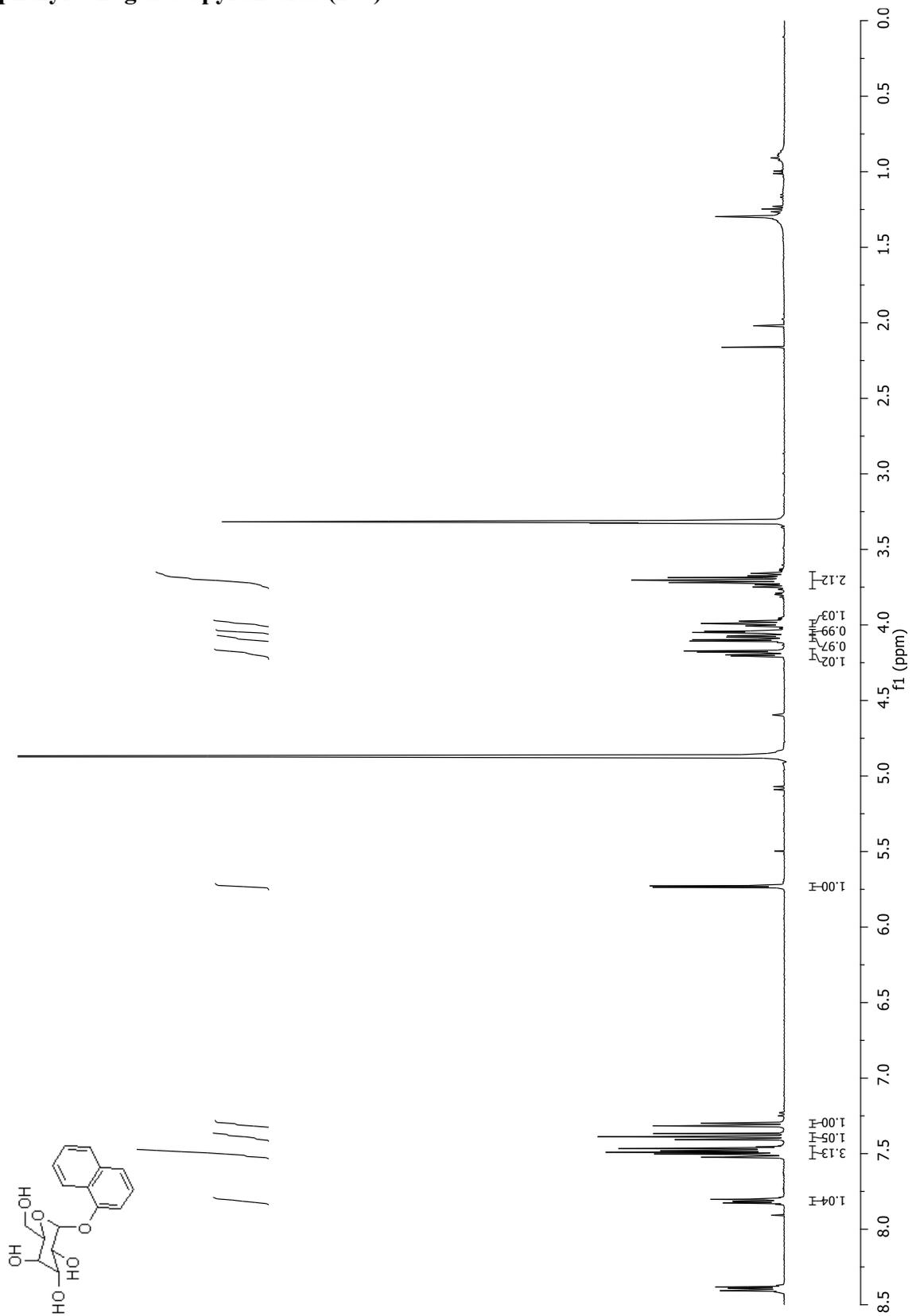
# 2-Naphthyl $\alpha$ -D-galactopyranoside (206)



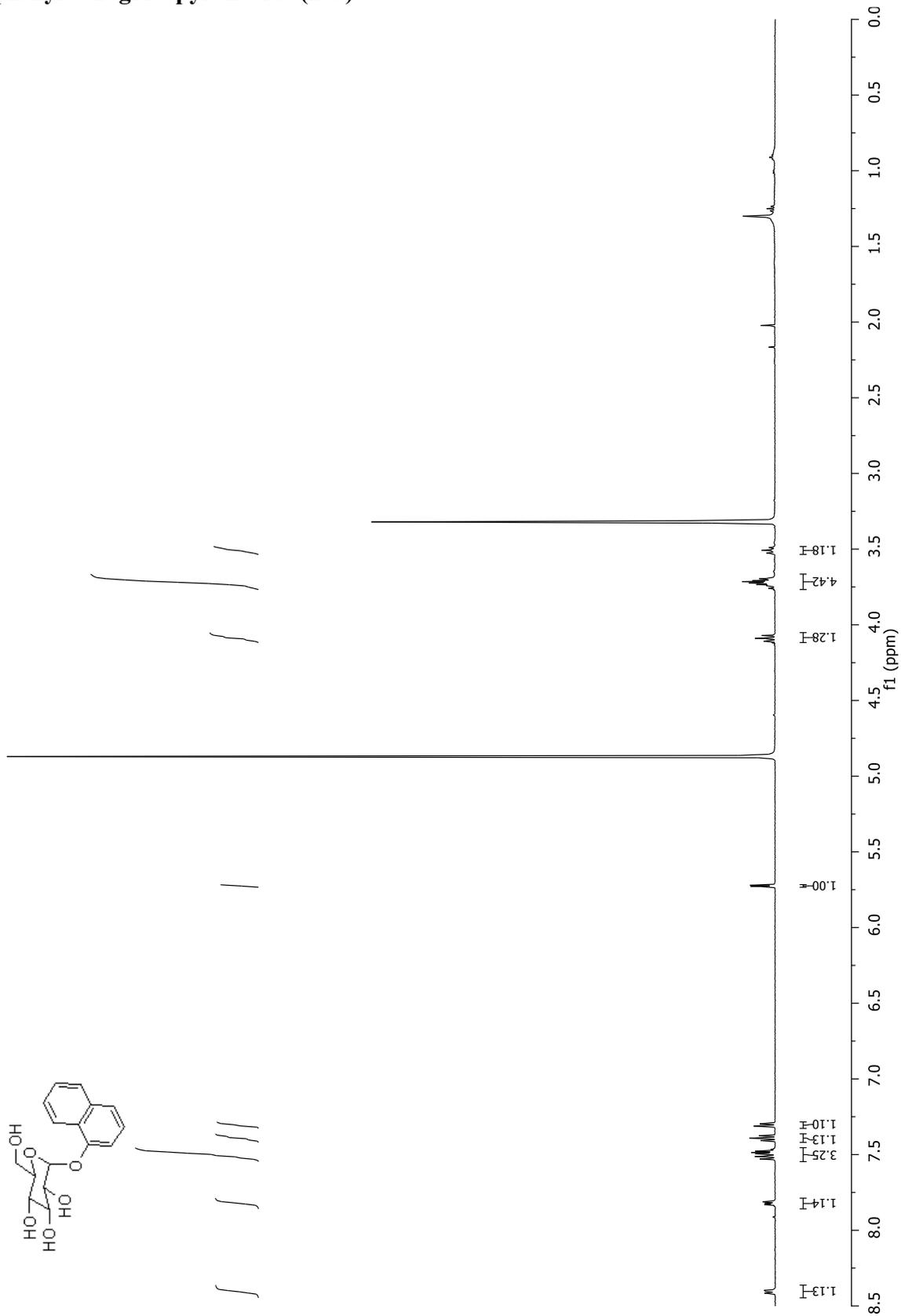
# 2-Naphthyl $\alpha$ -D-glucopyranoside (207)



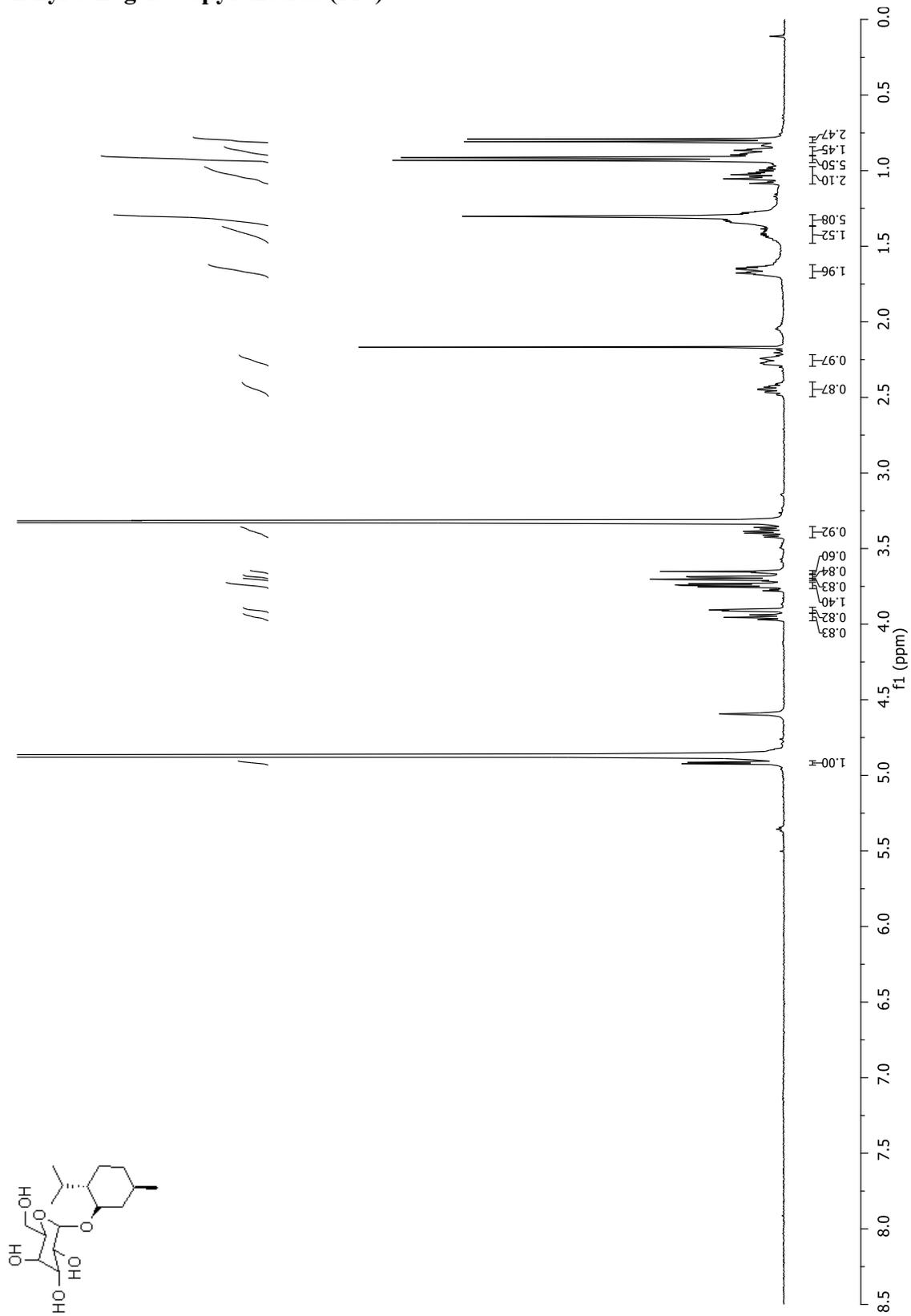
# 1-Naphthyl $\alpha$ -D-galactopyranoside (208)



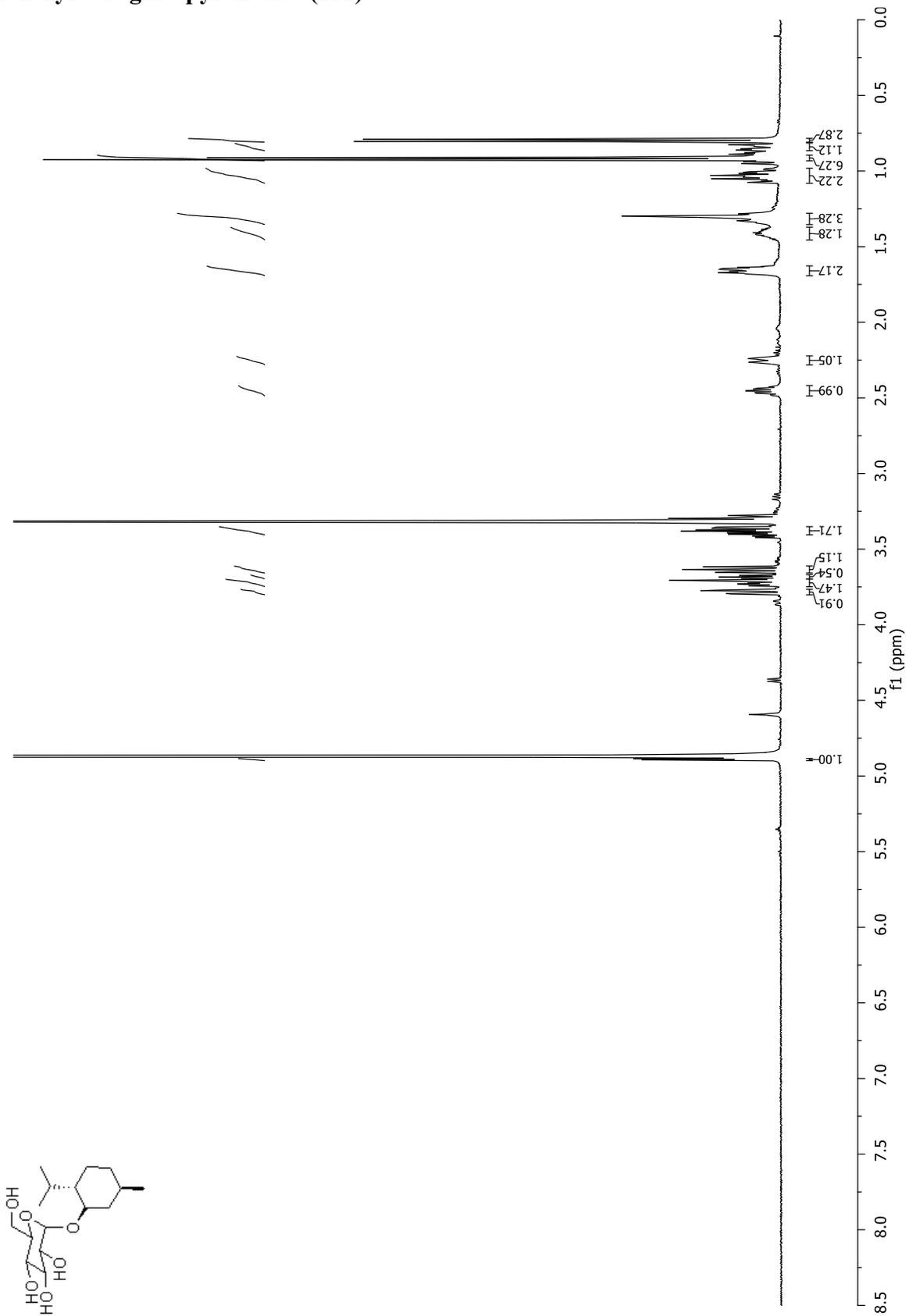
# 1-Naphthyl $\alpha$ -D-glucopyranoside (209)



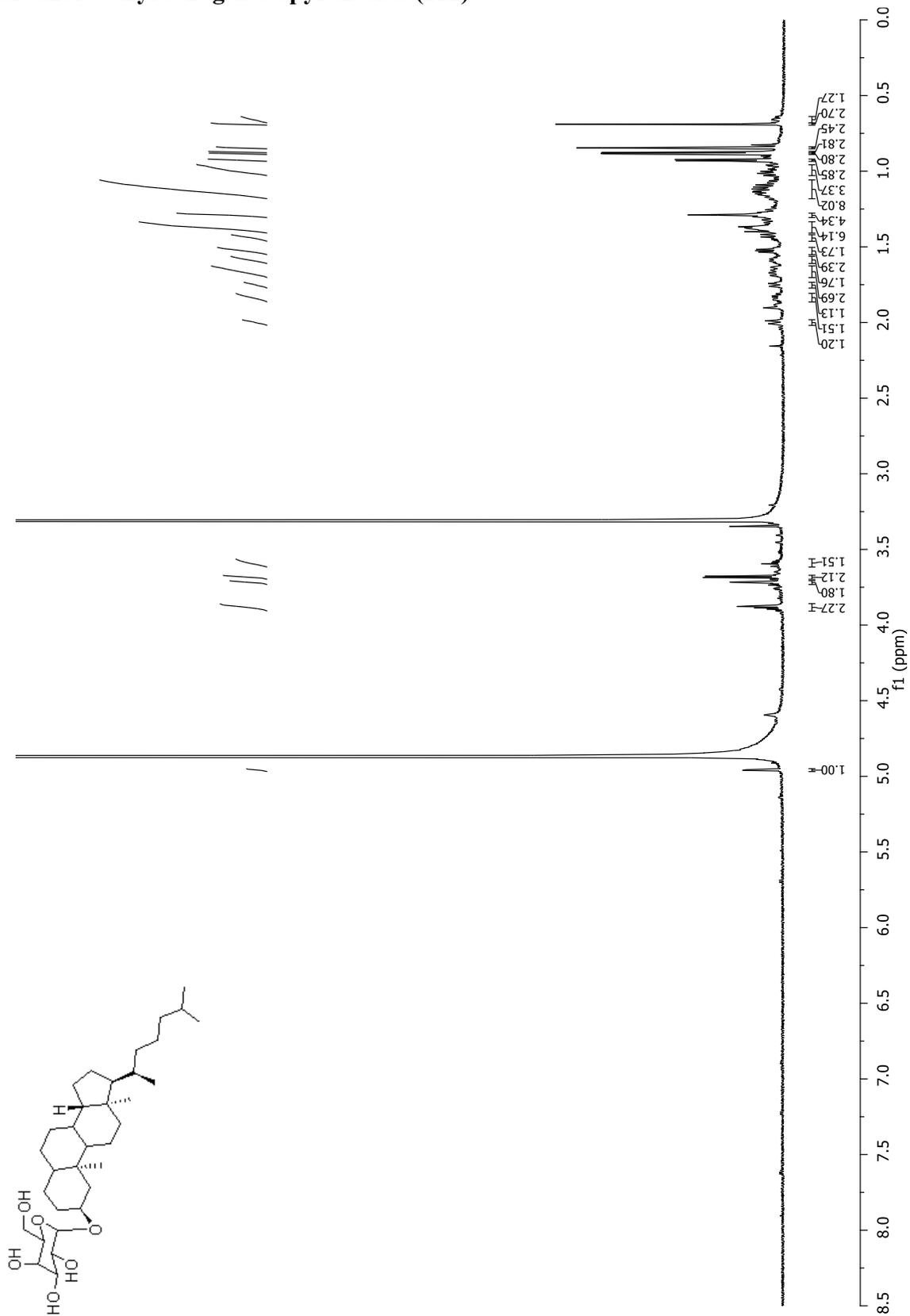
**(-)-Menthyl  $\alpha$ -D-galactopyranoside (210)**



**(-)-Menthyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside (211)**



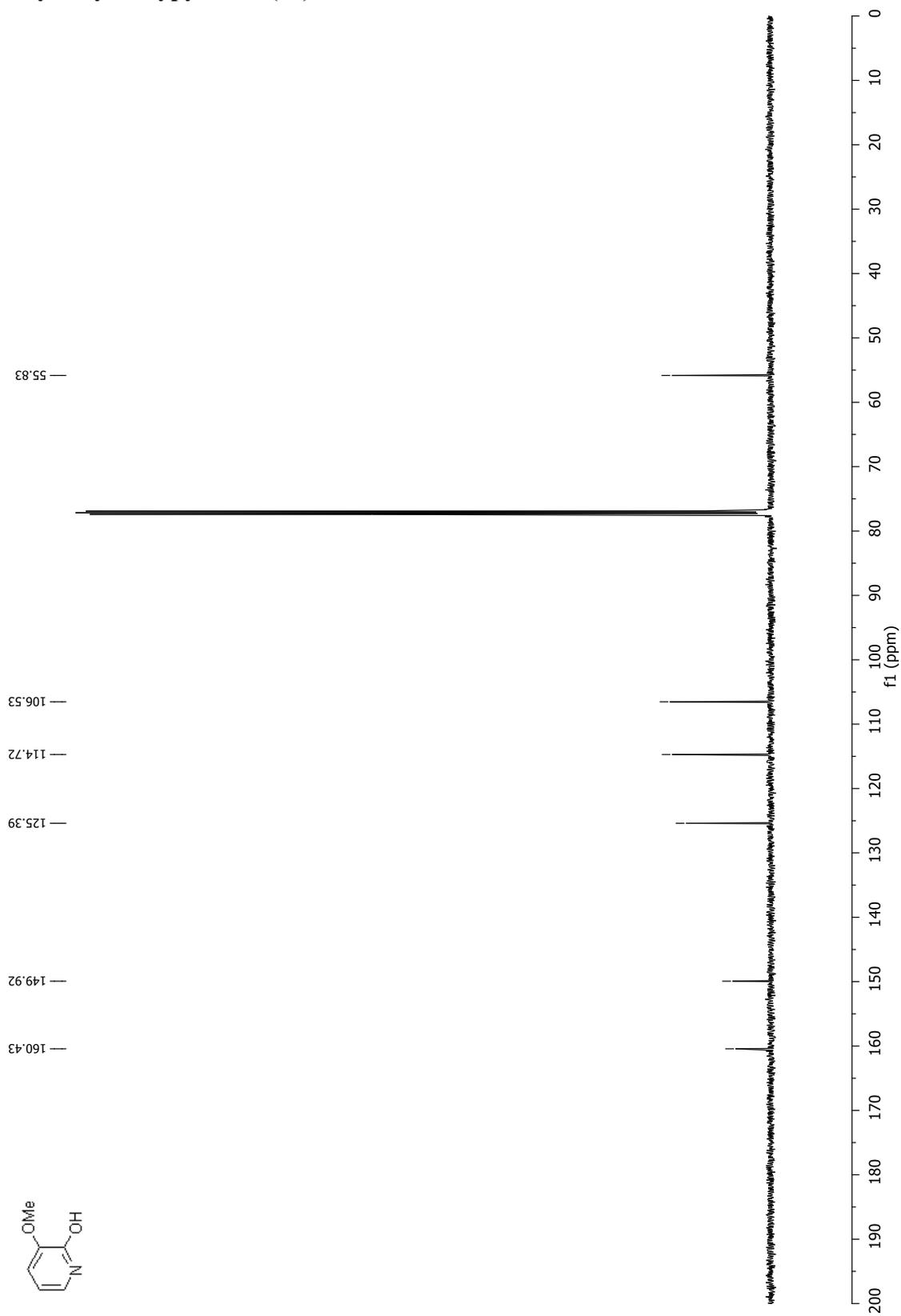
# Dihydrocholestanyl $\alpha$ -D-galactopyranoside (212)



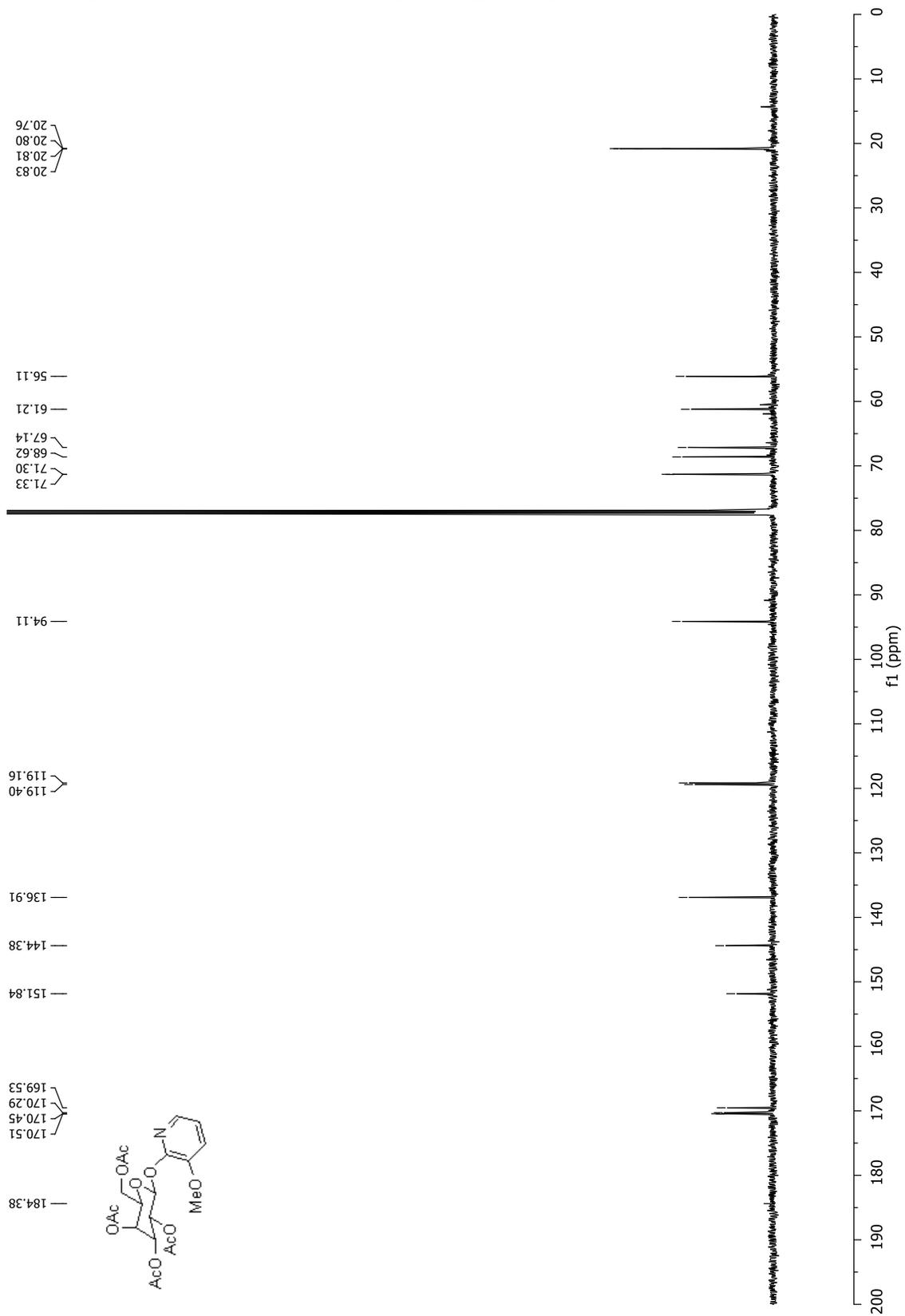


**ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES CARBONES**

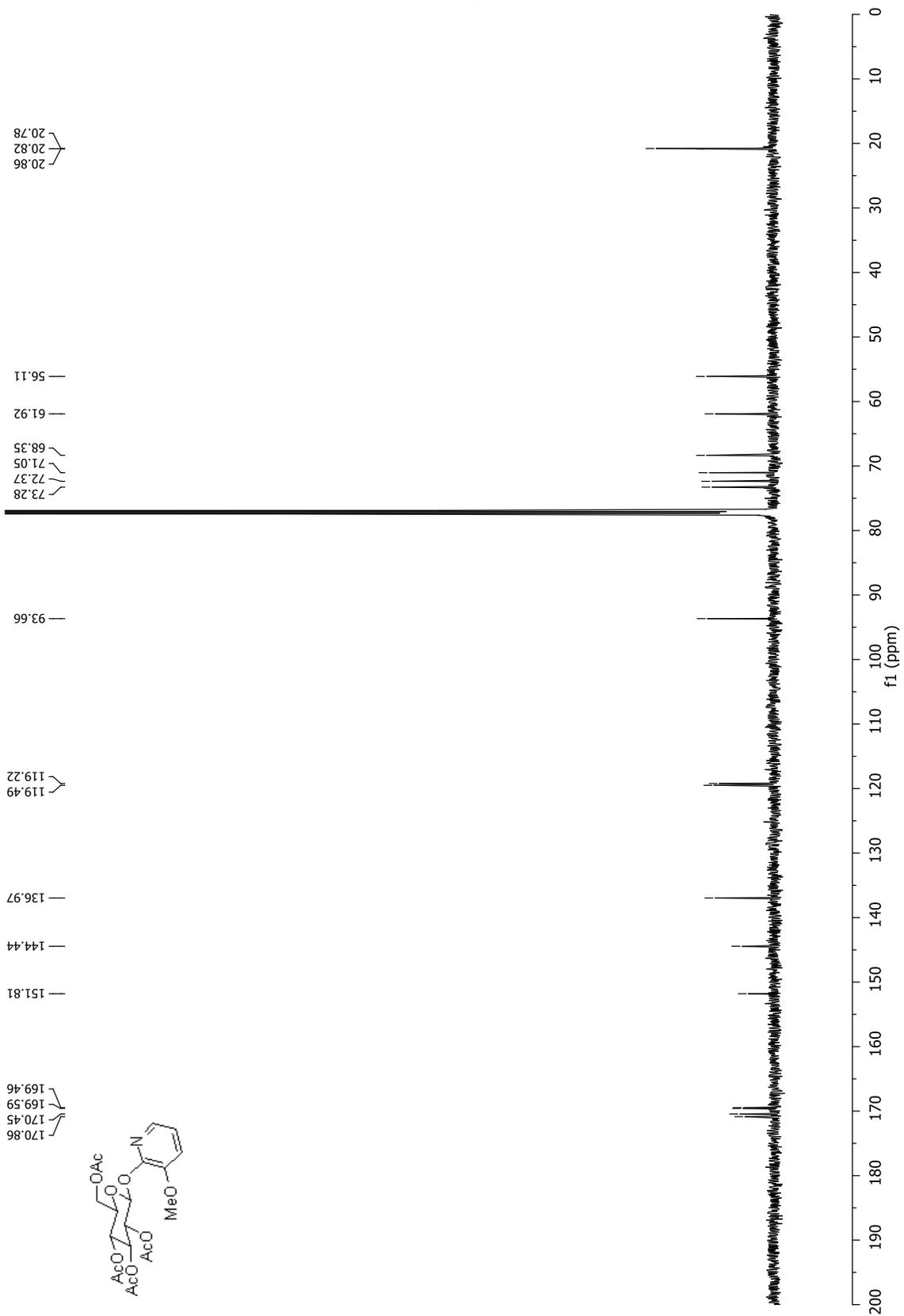
### 3-Méthoxy-2-hydroxypyridine (98)



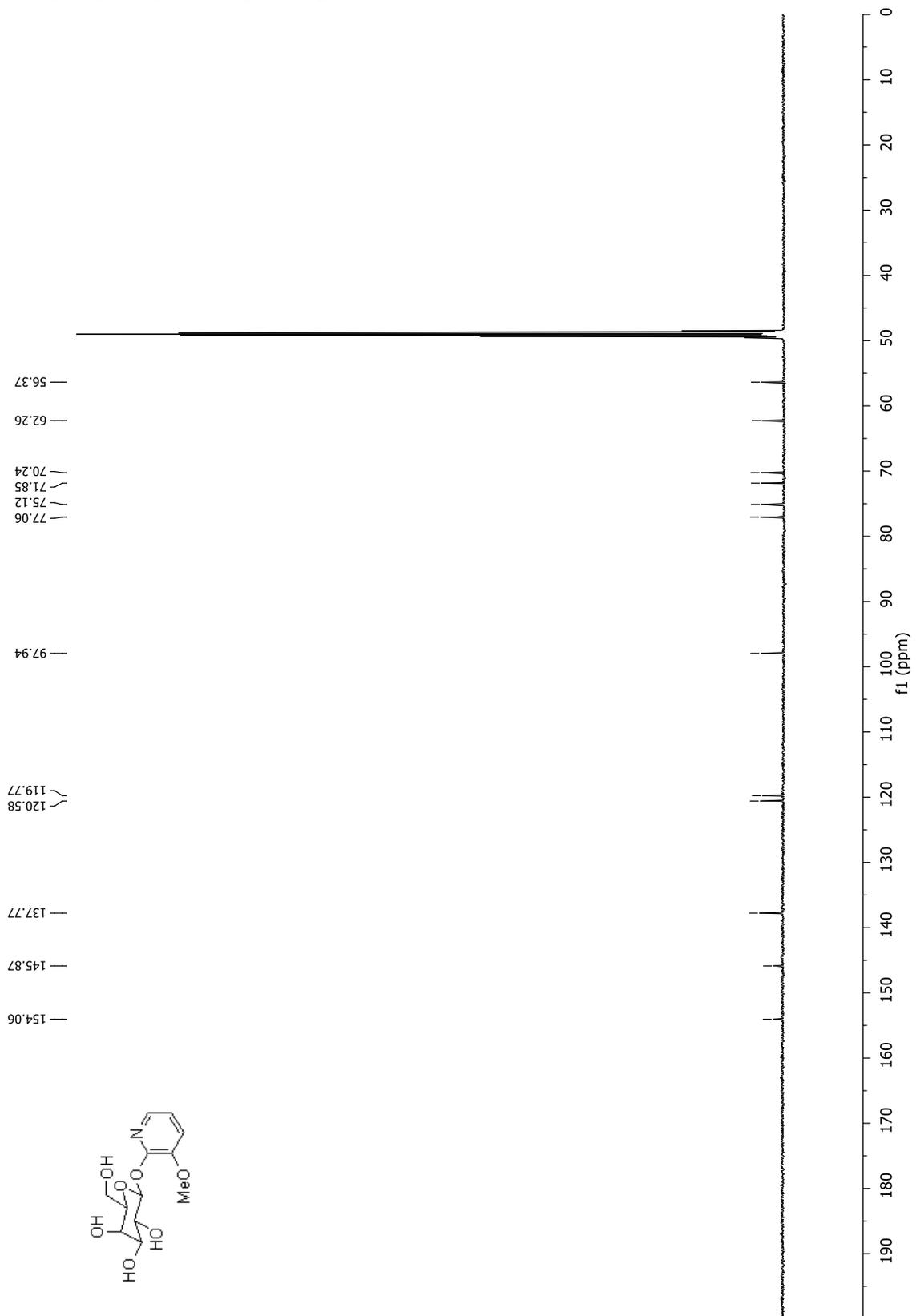
(3-Méthoxy-2-pyridyl)-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-galactopyranoside (102)



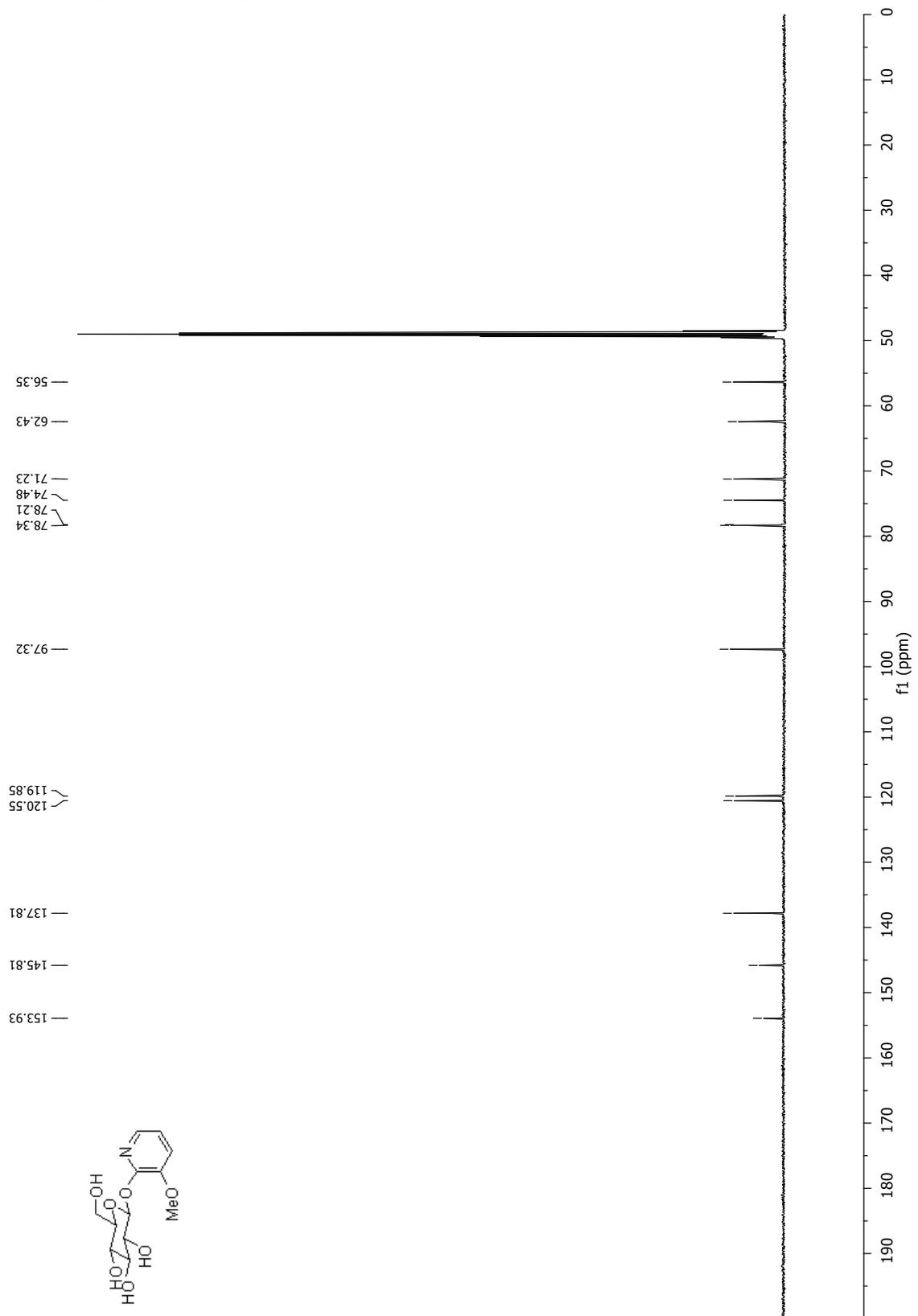
**(3-Méthoxy-2-pyridyl)-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranoside (103)**



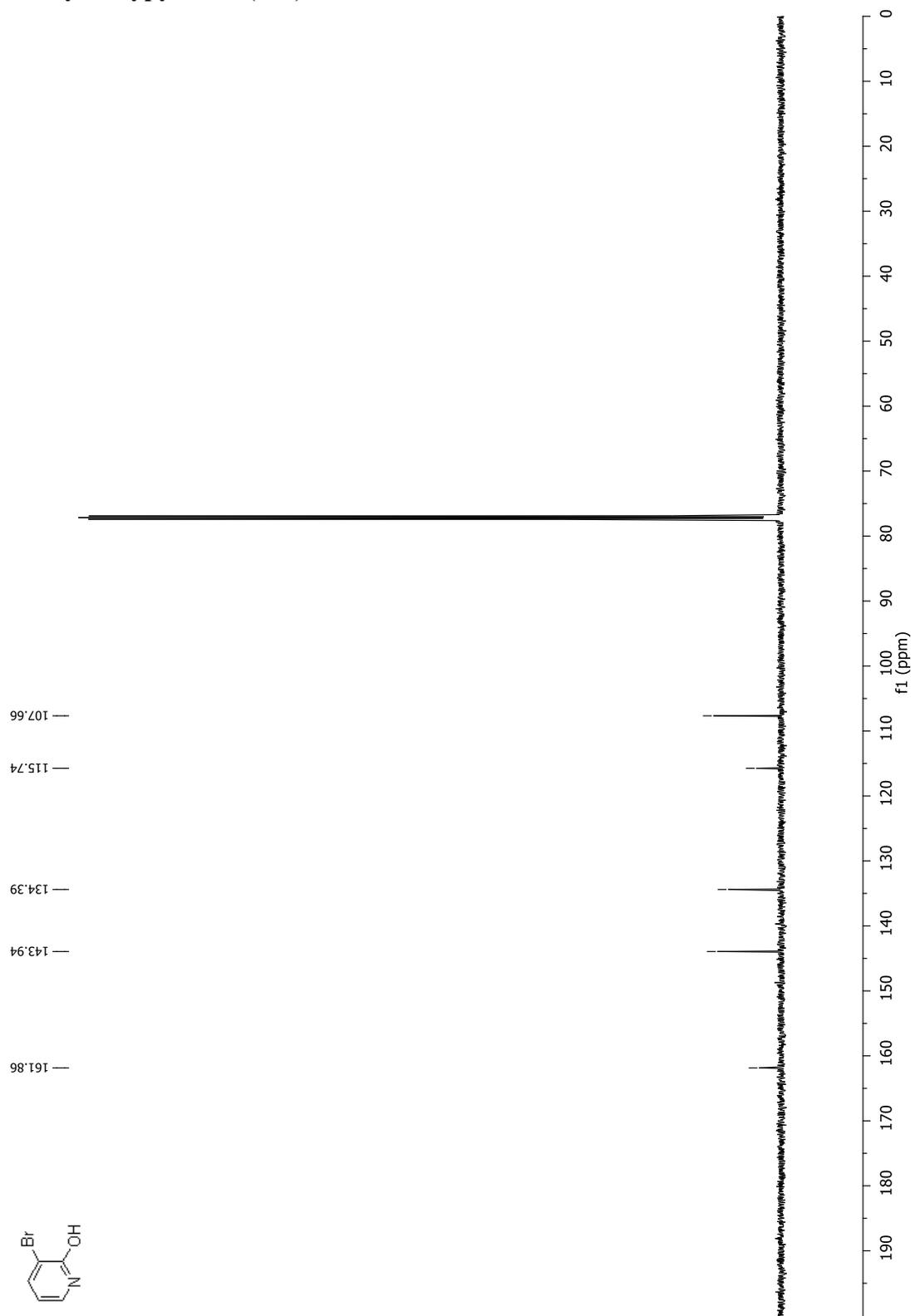
**(3-Méthoxy-2-pyridyl)- $\beta$ -D-galactopyranoside (104)**



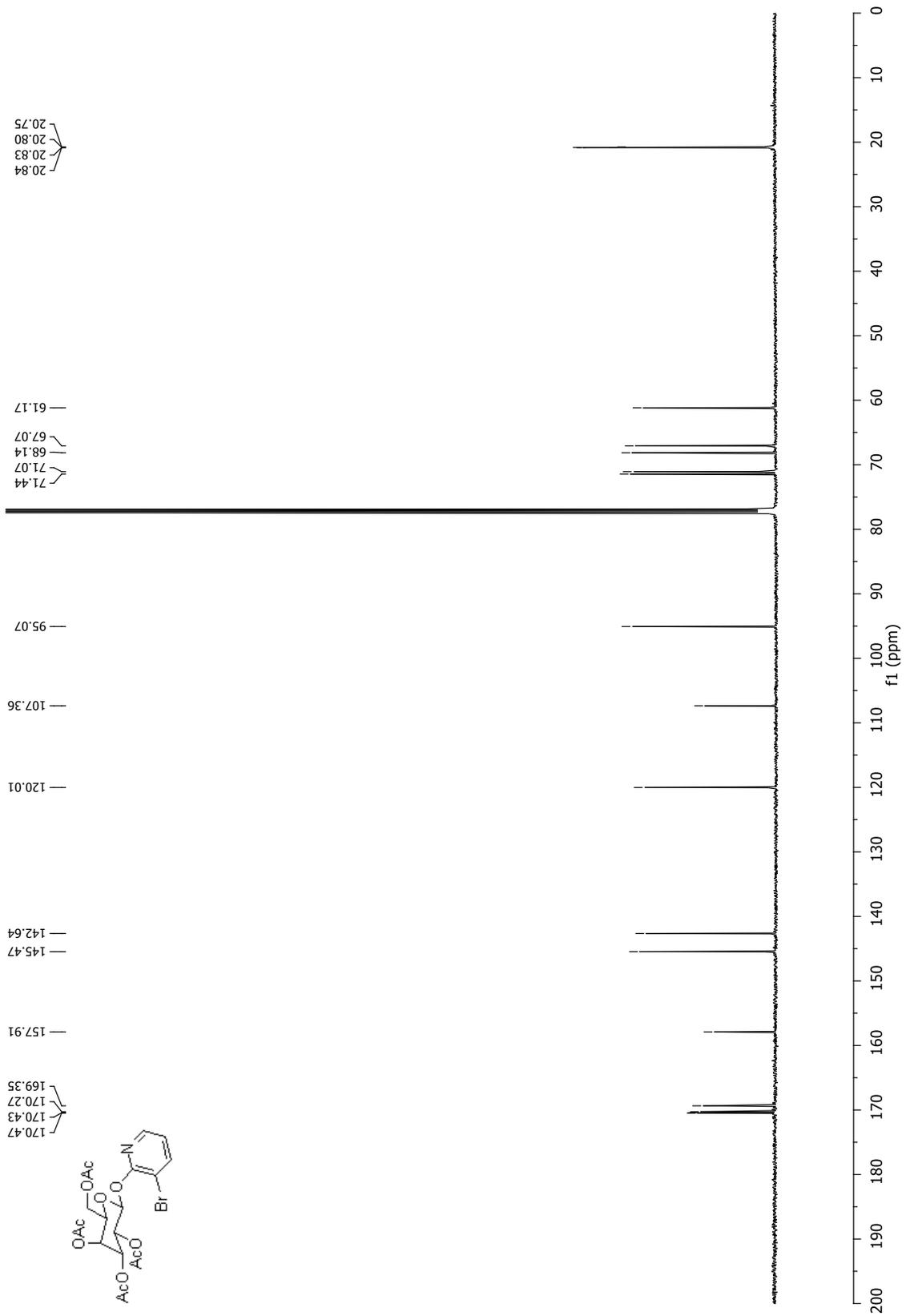
**(3-Méthoxy-2-pyridyl)-β-D-glucopyranoside (32)**



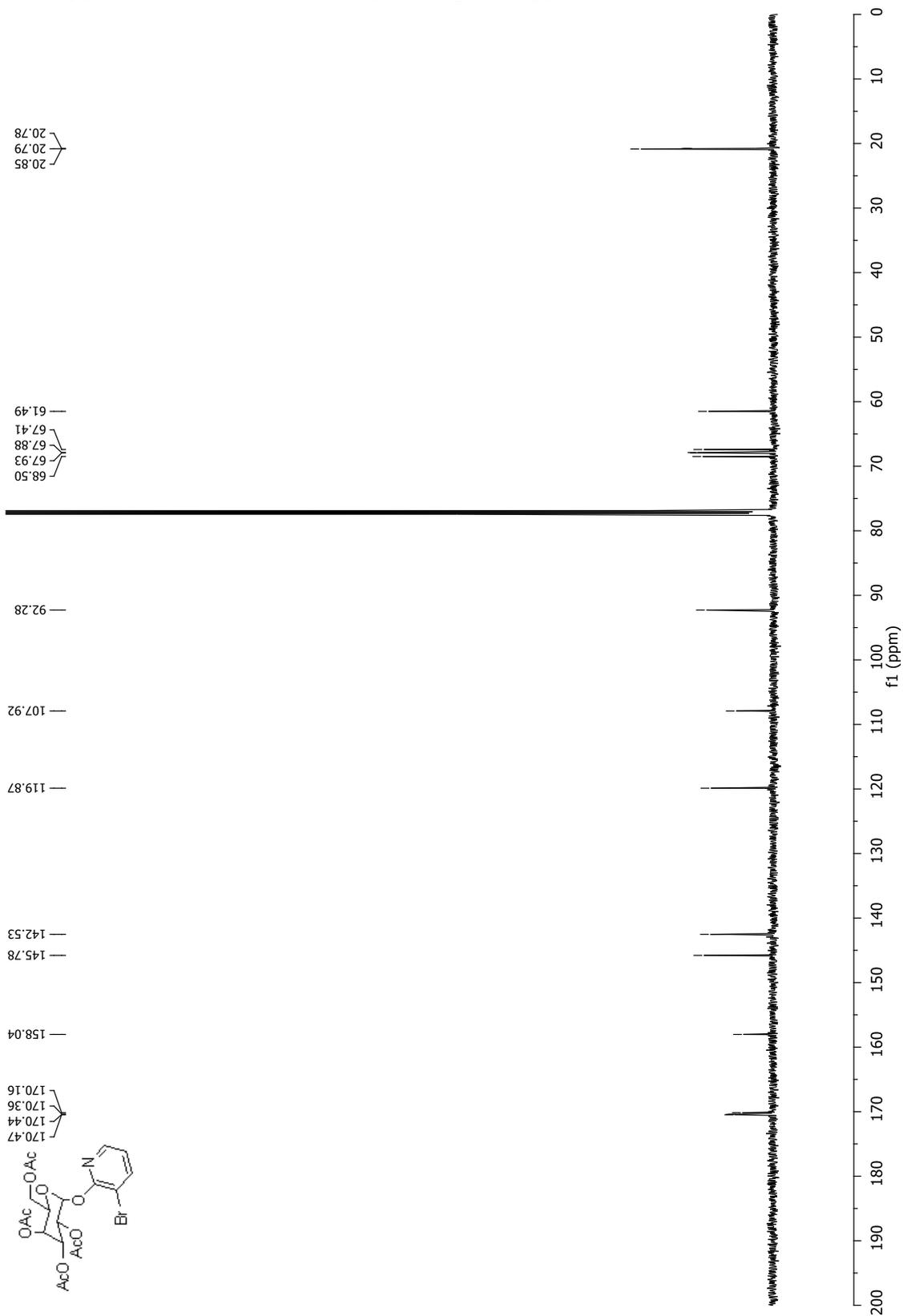
### 3-Bromo-2-hydroxypyridine (105)



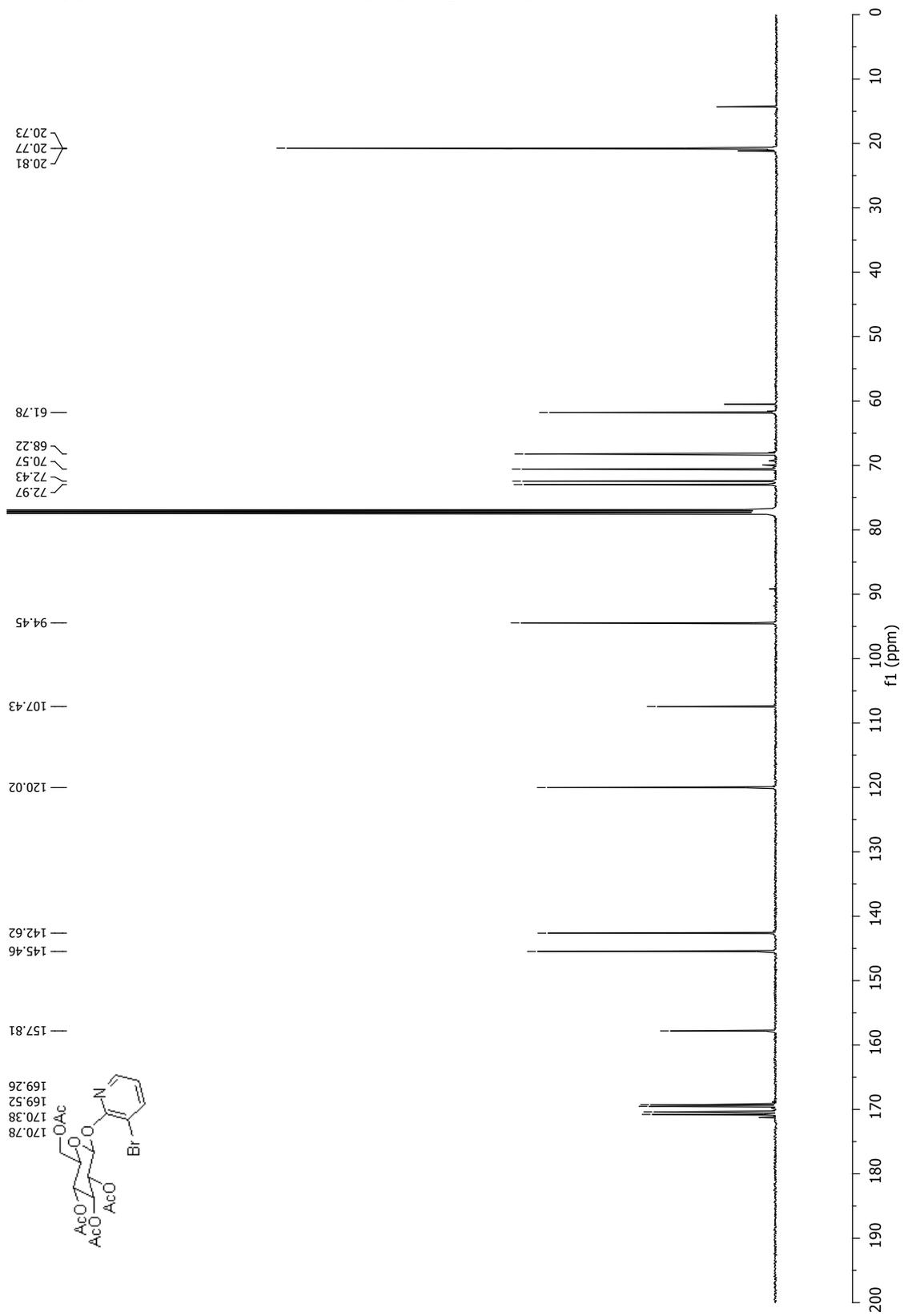
**(3-Bromo-2-pyridyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranoside (107b)**



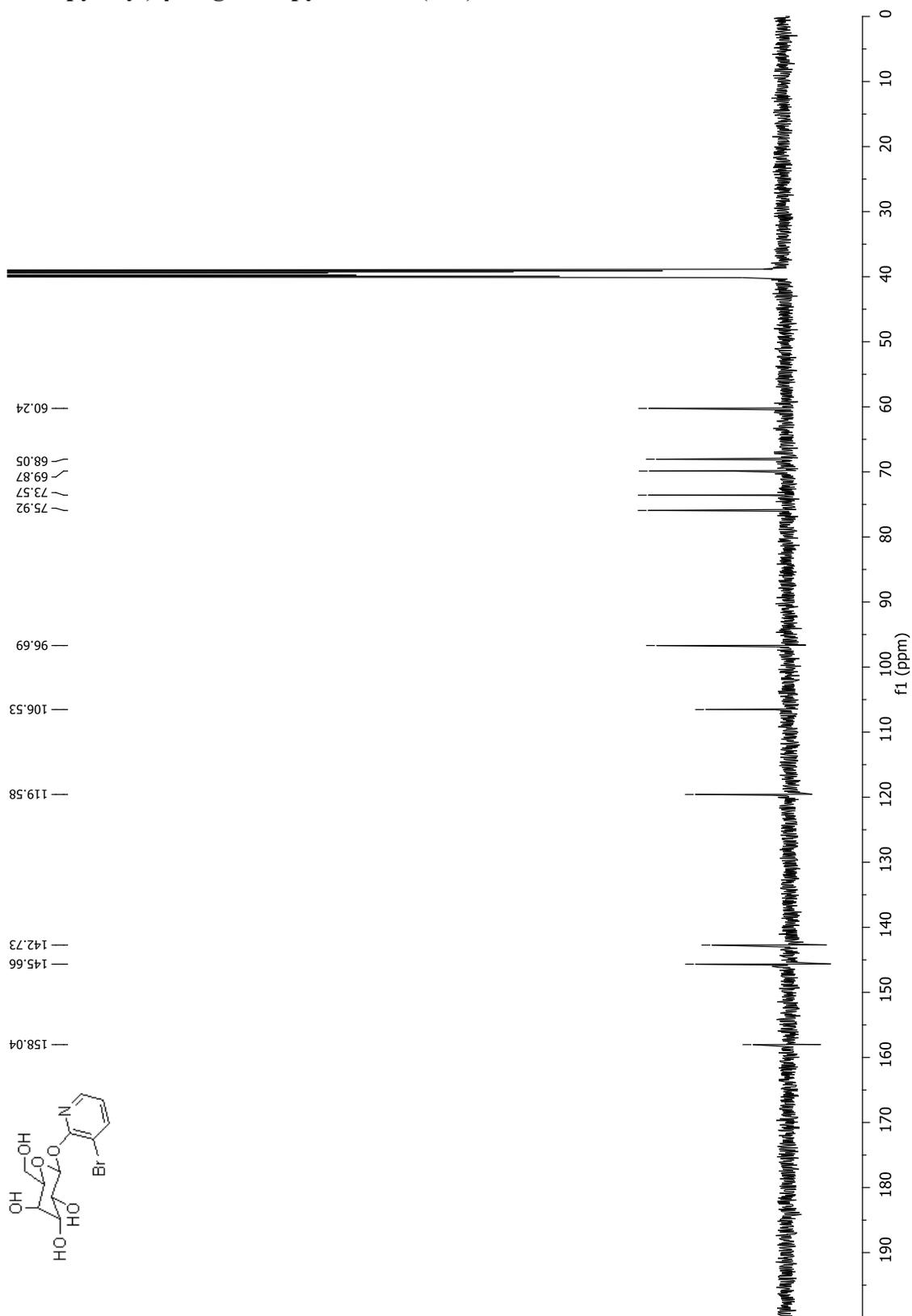
**(3-Bromo-2-pyridyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (107a)**



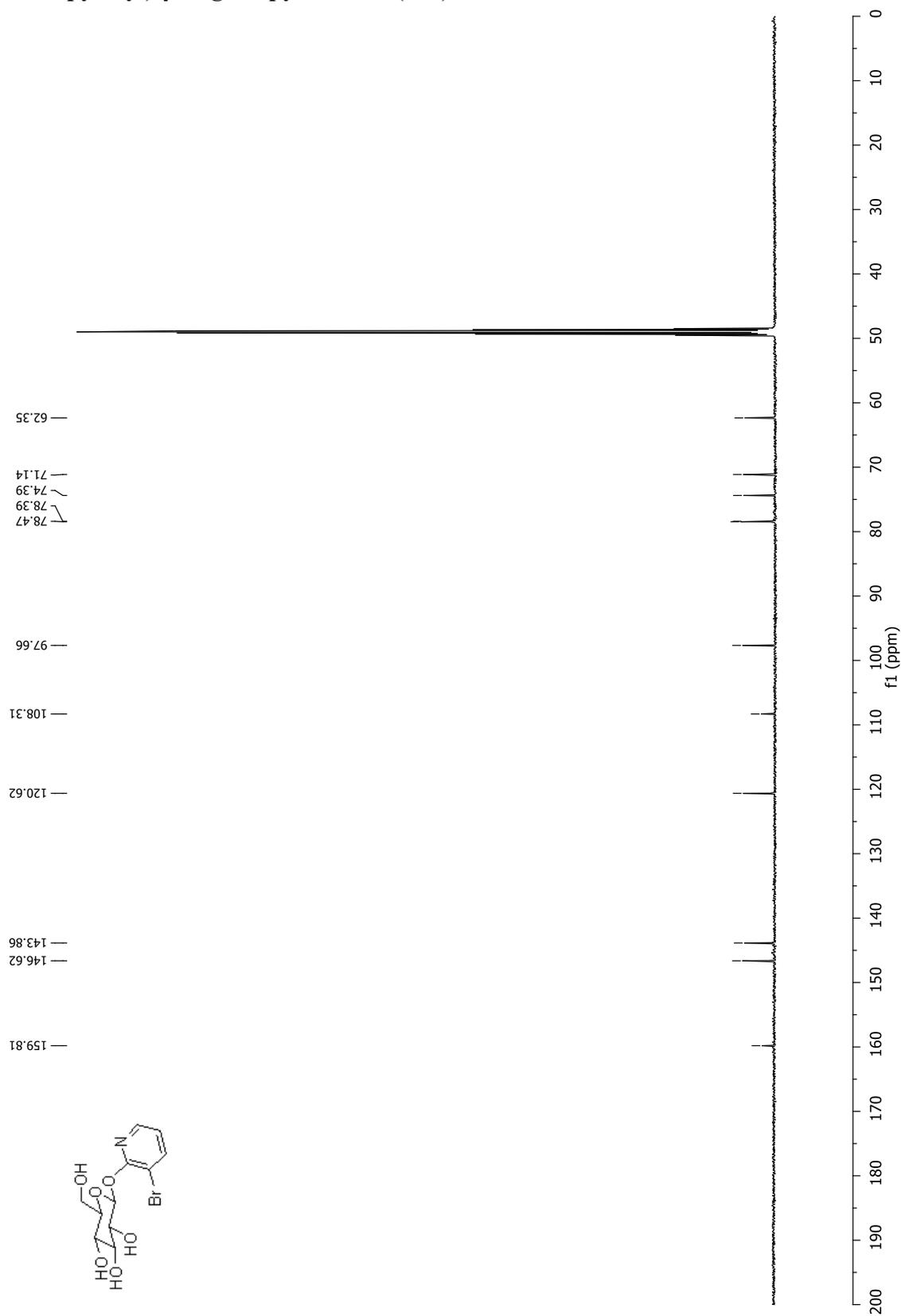
**(3-Bromo-2-pyridyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranoside (108)**



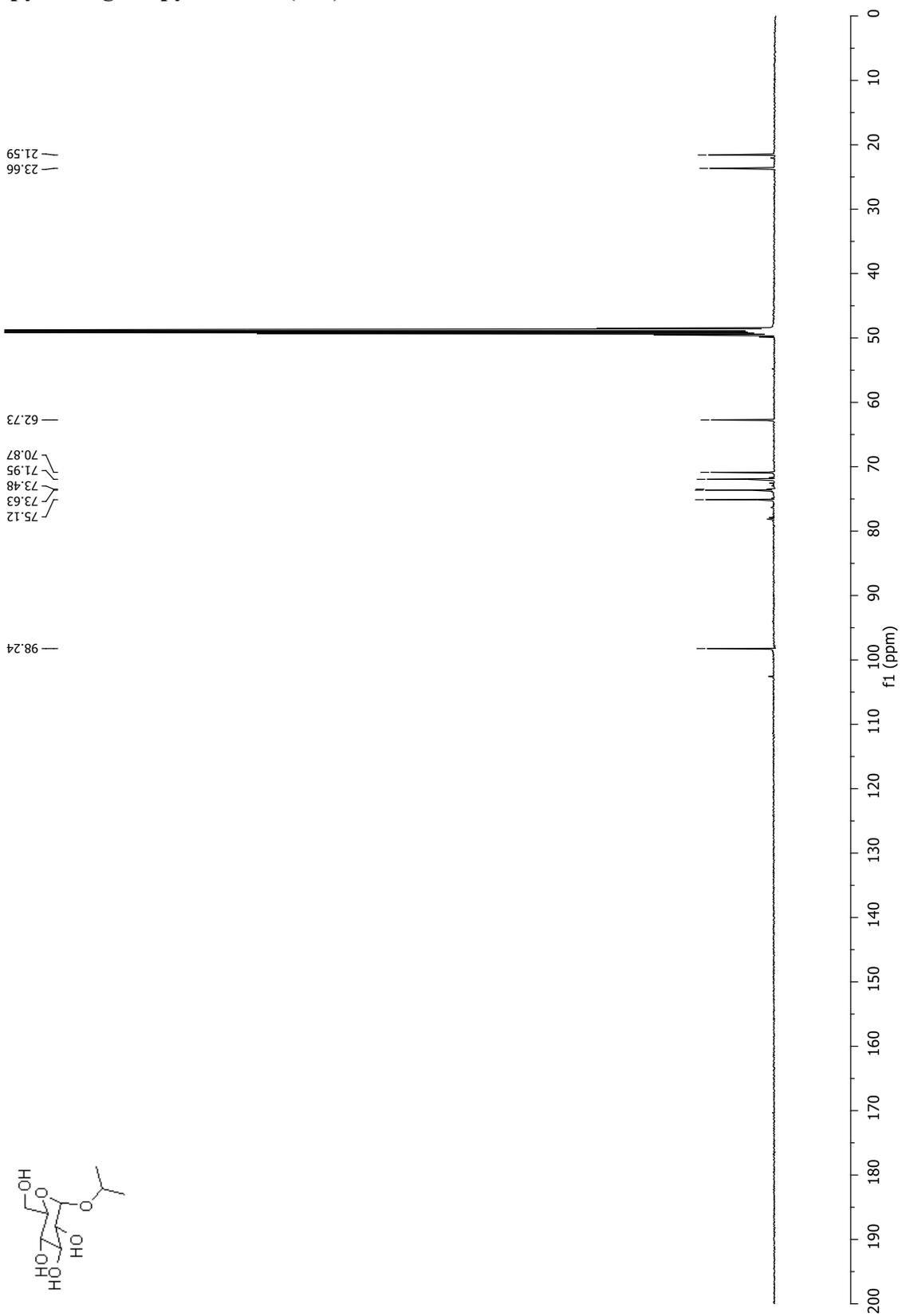
# (3-Bromo-2-pyridyl)-β-D-galactopyranoside (109)



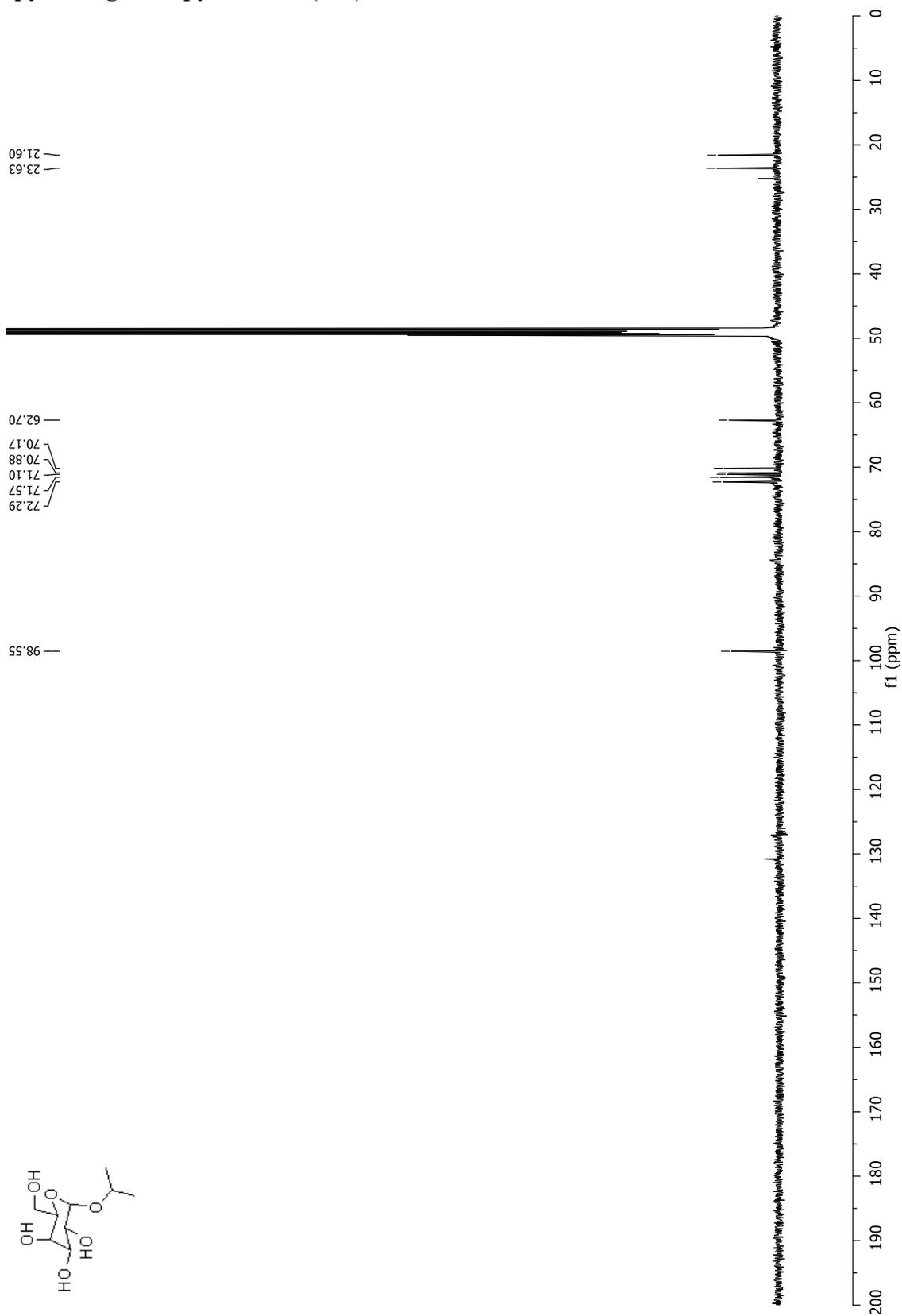
**(3-Bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glucopyranoside (110)**



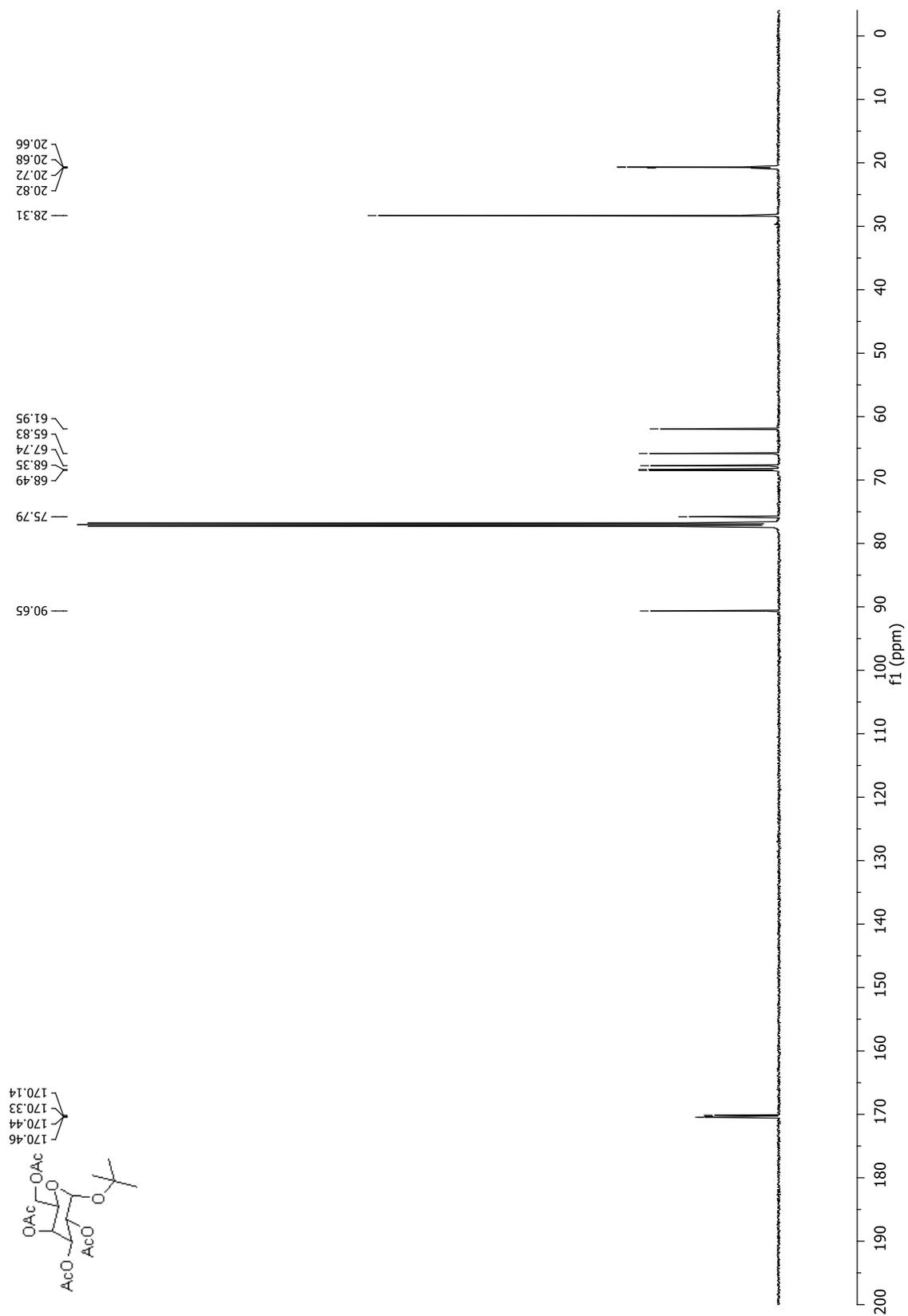
***iso*-Propyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (111)**



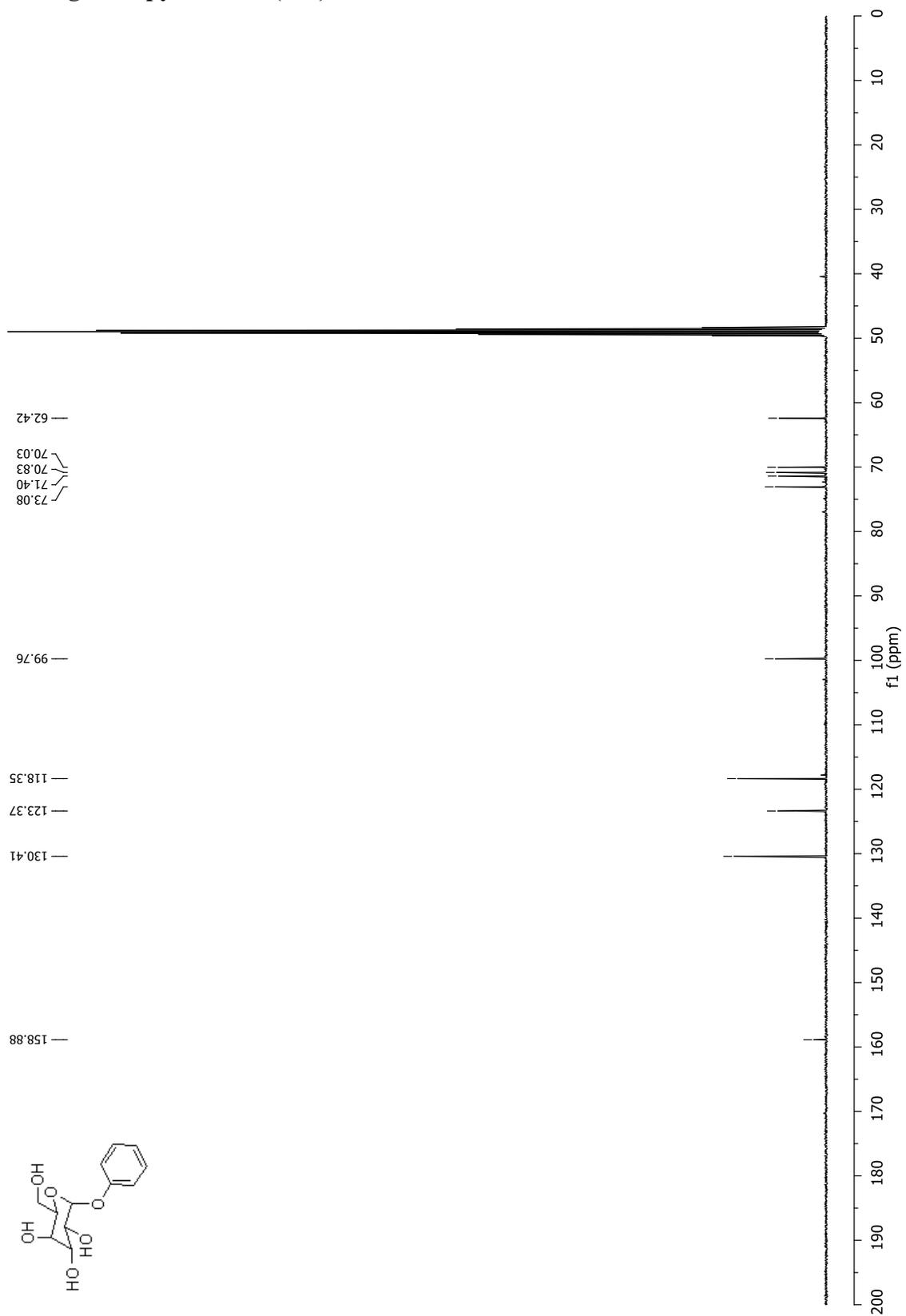
*iso*-Propyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (112)



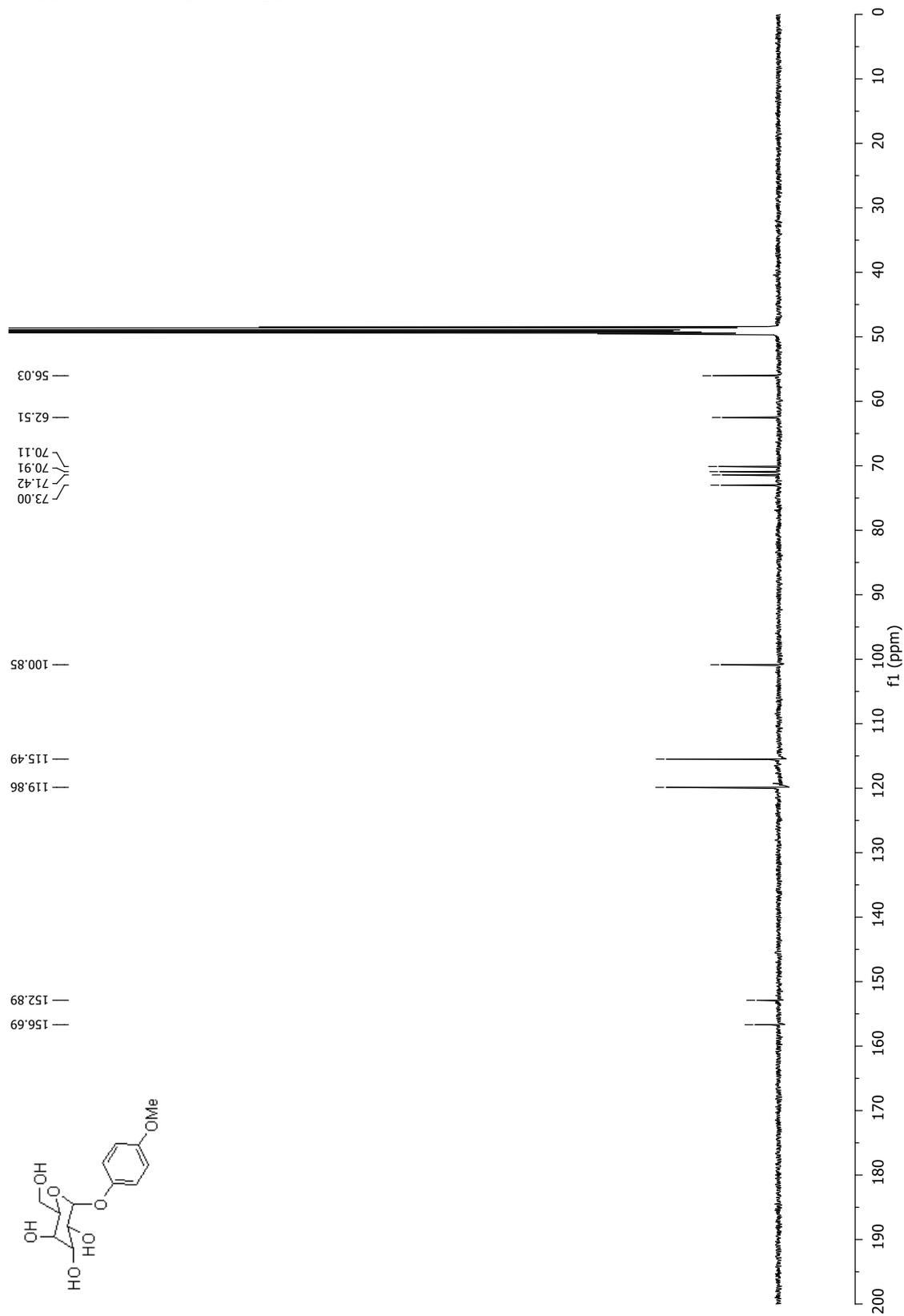
*tert*-Butyl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (114)



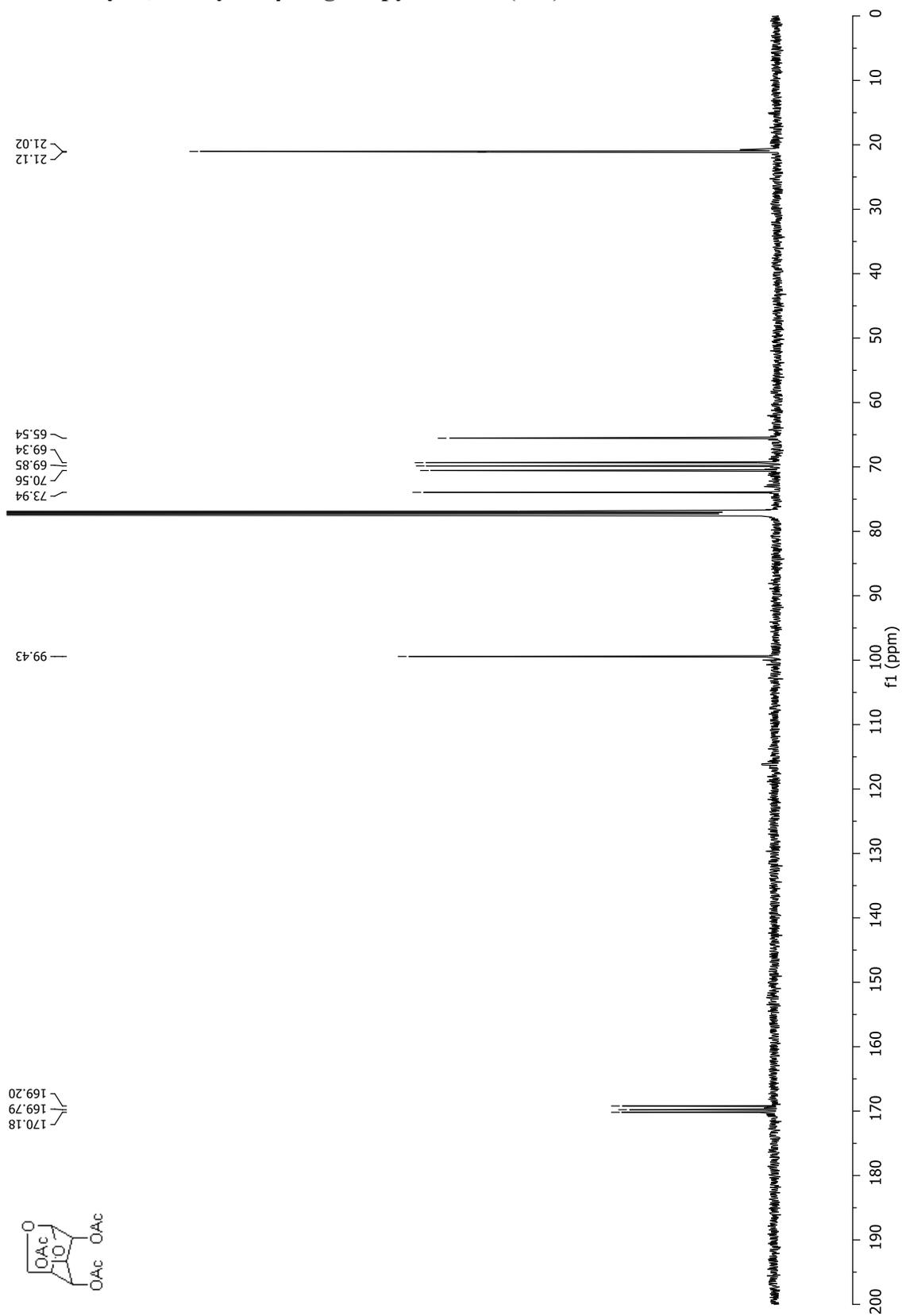
# Phényl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (127)



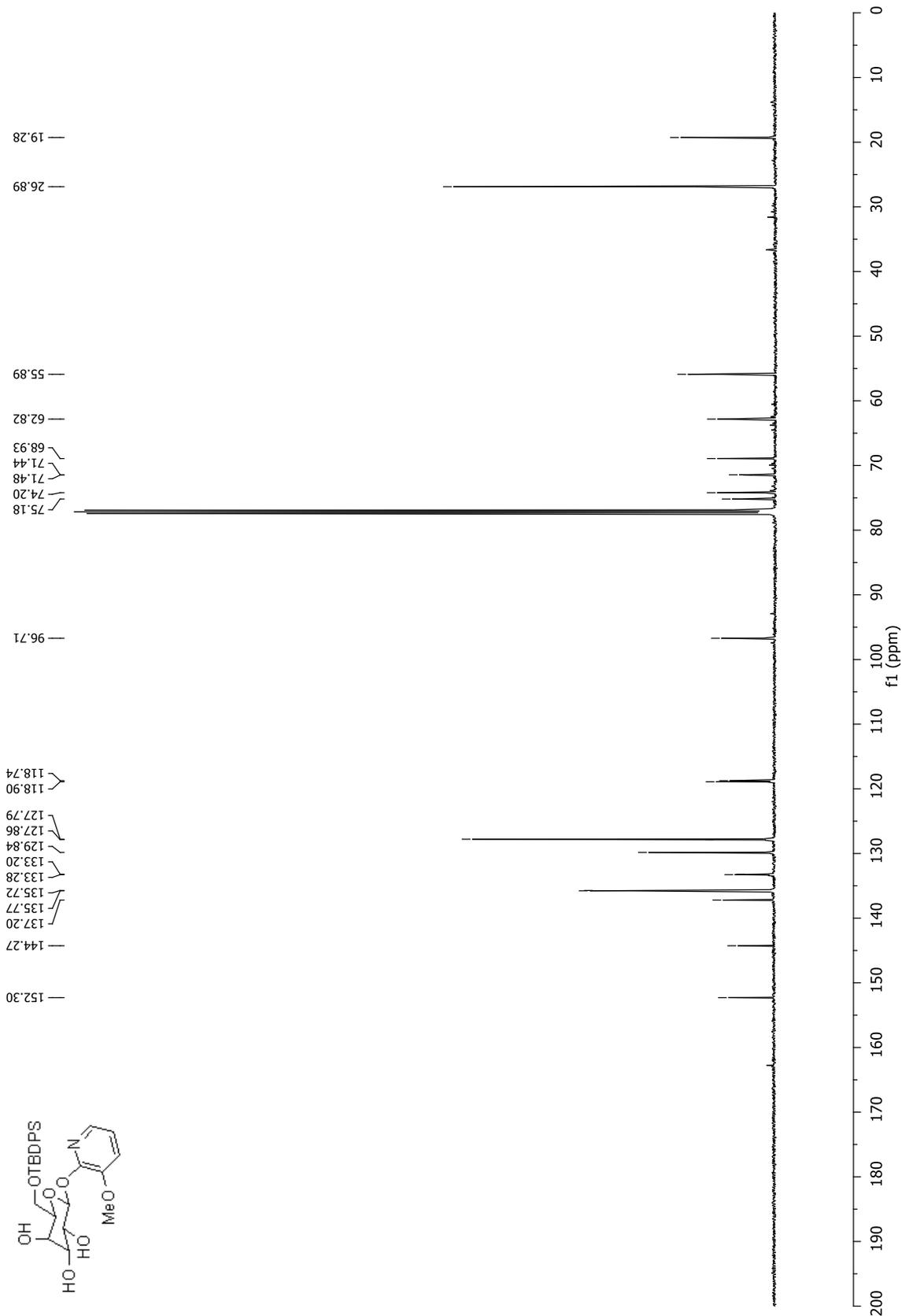
# 4-Méthoxyphényl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (128)



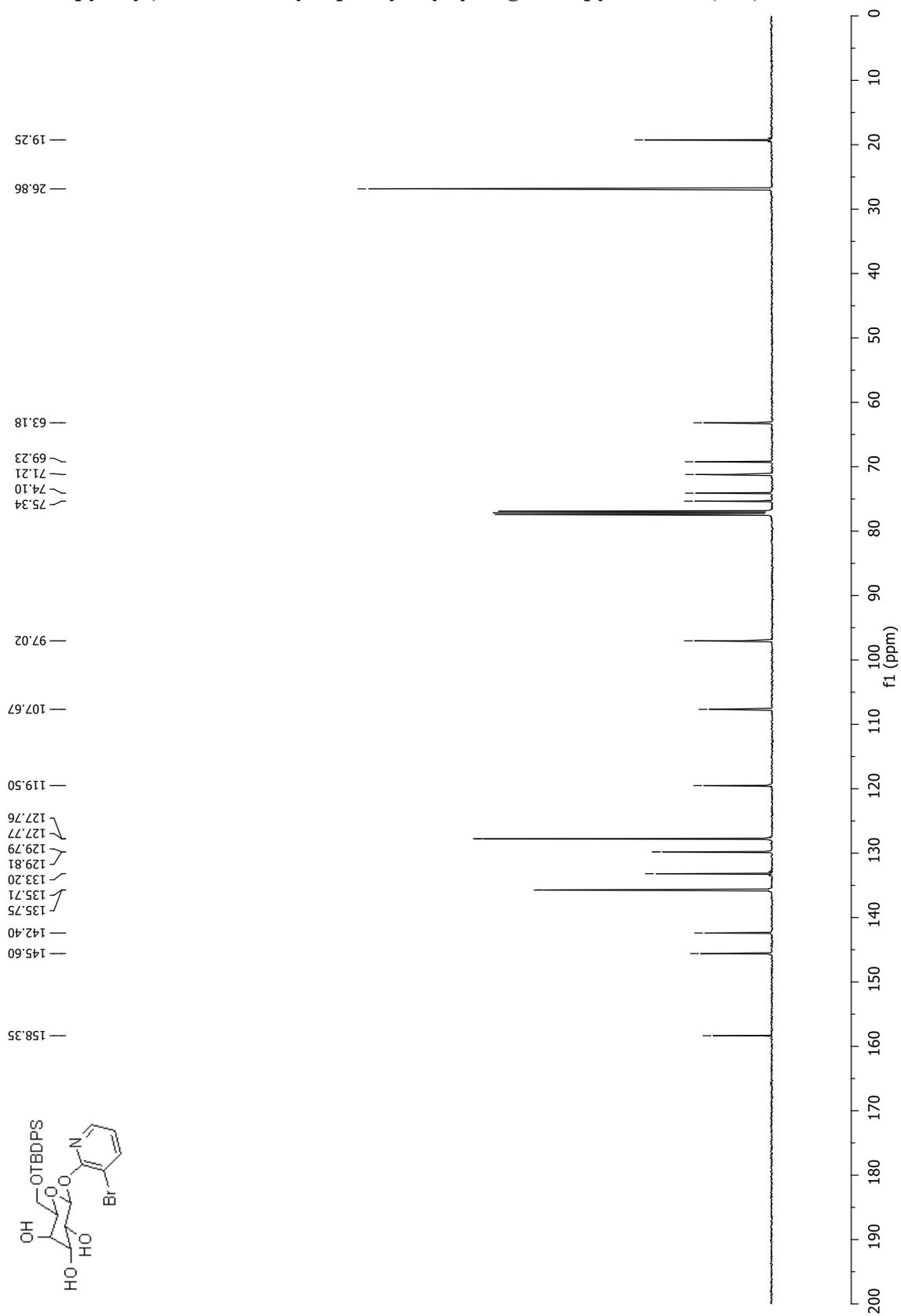
# 2,3,4-tri-*O*-Acetyl-1,6-anhydro- $\beta$ -D-glucopyranoside (130)



**(3-Méthoxy-2-pyridyl)-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl-β-D-galactopyranoside (28)**

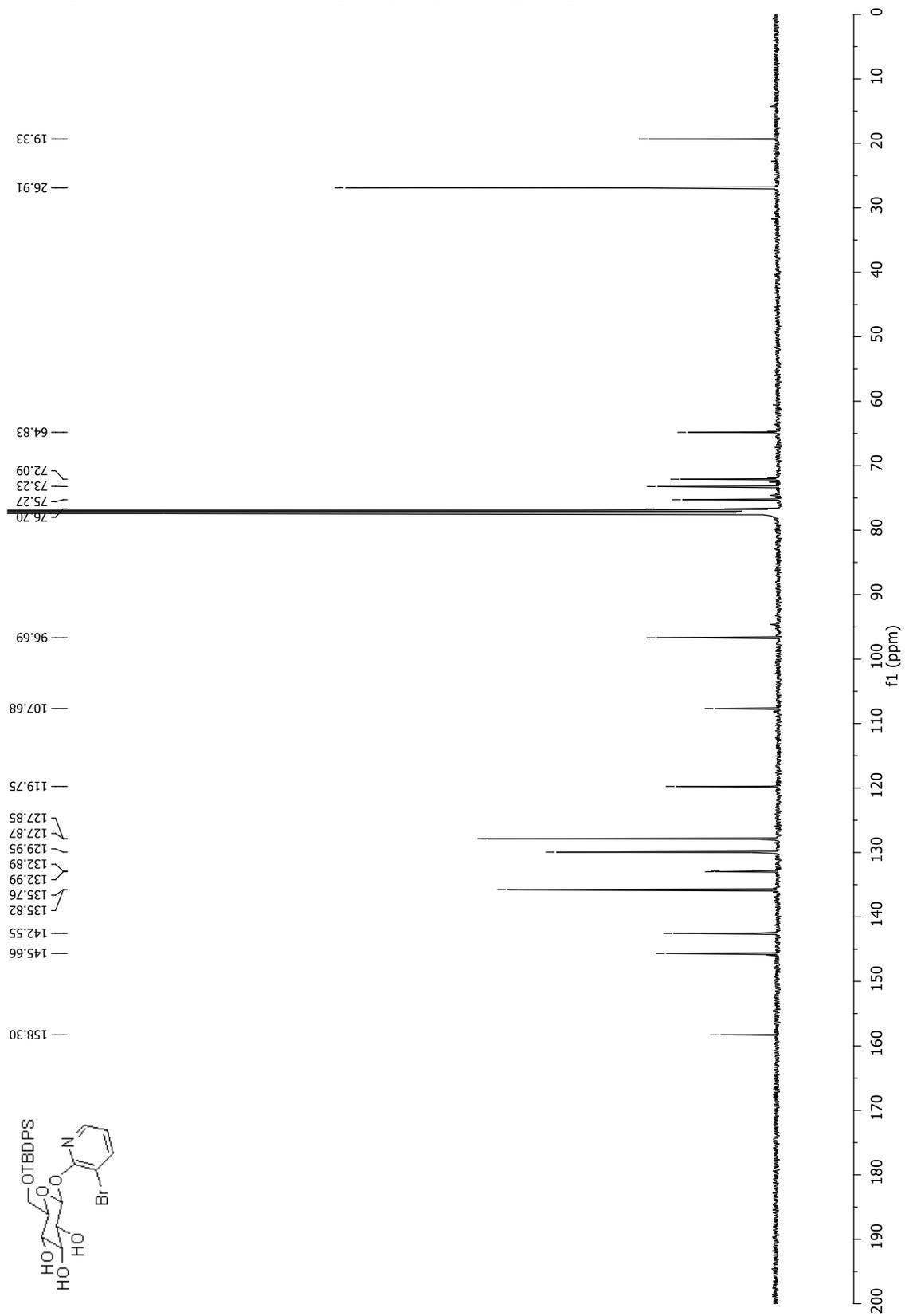


**(3-Bromo-2-pyridyl)-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\beta$ -D-galactopyranoside (132)**

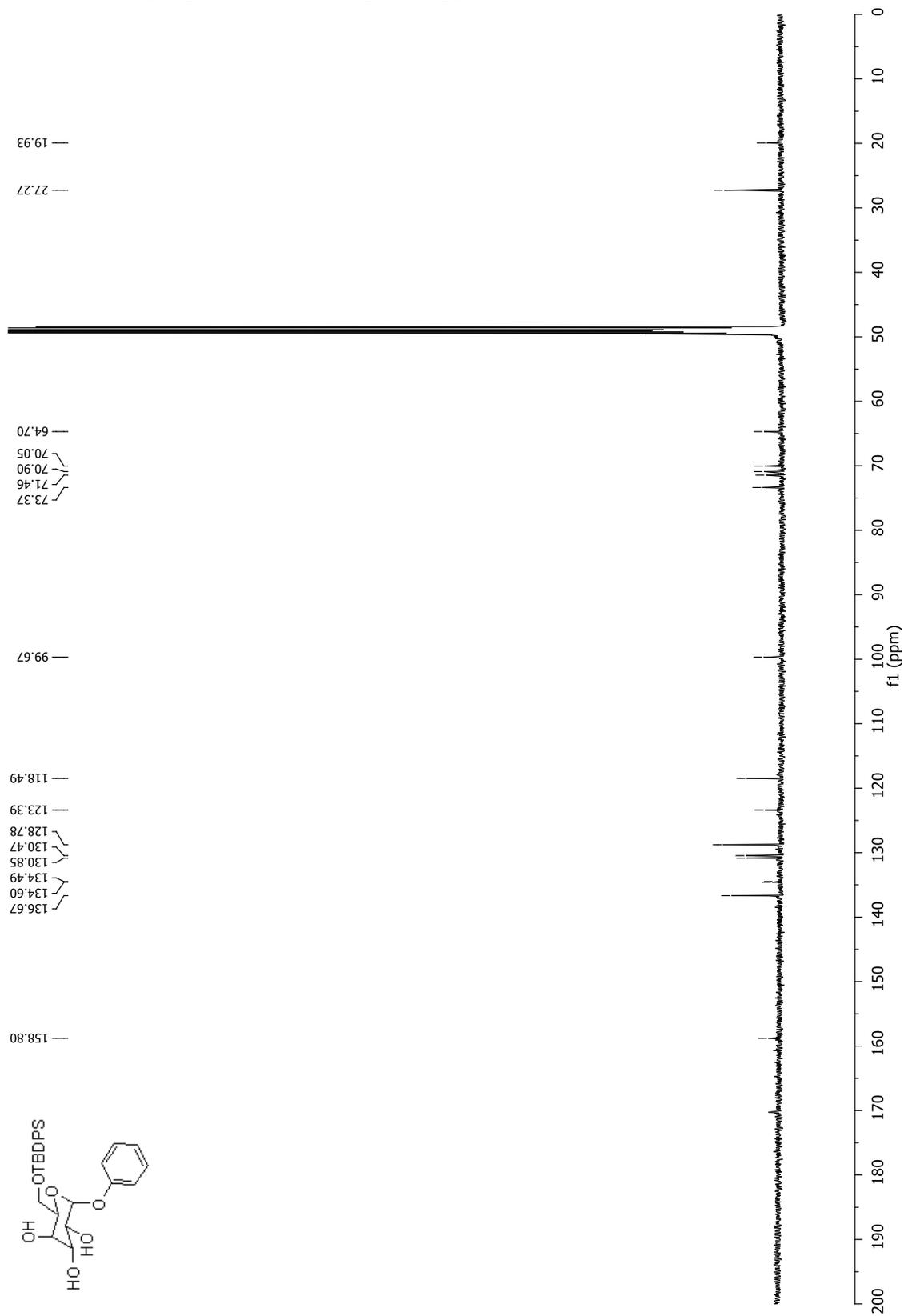




**(3-Bromo-2-pyridyl)-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (134)**

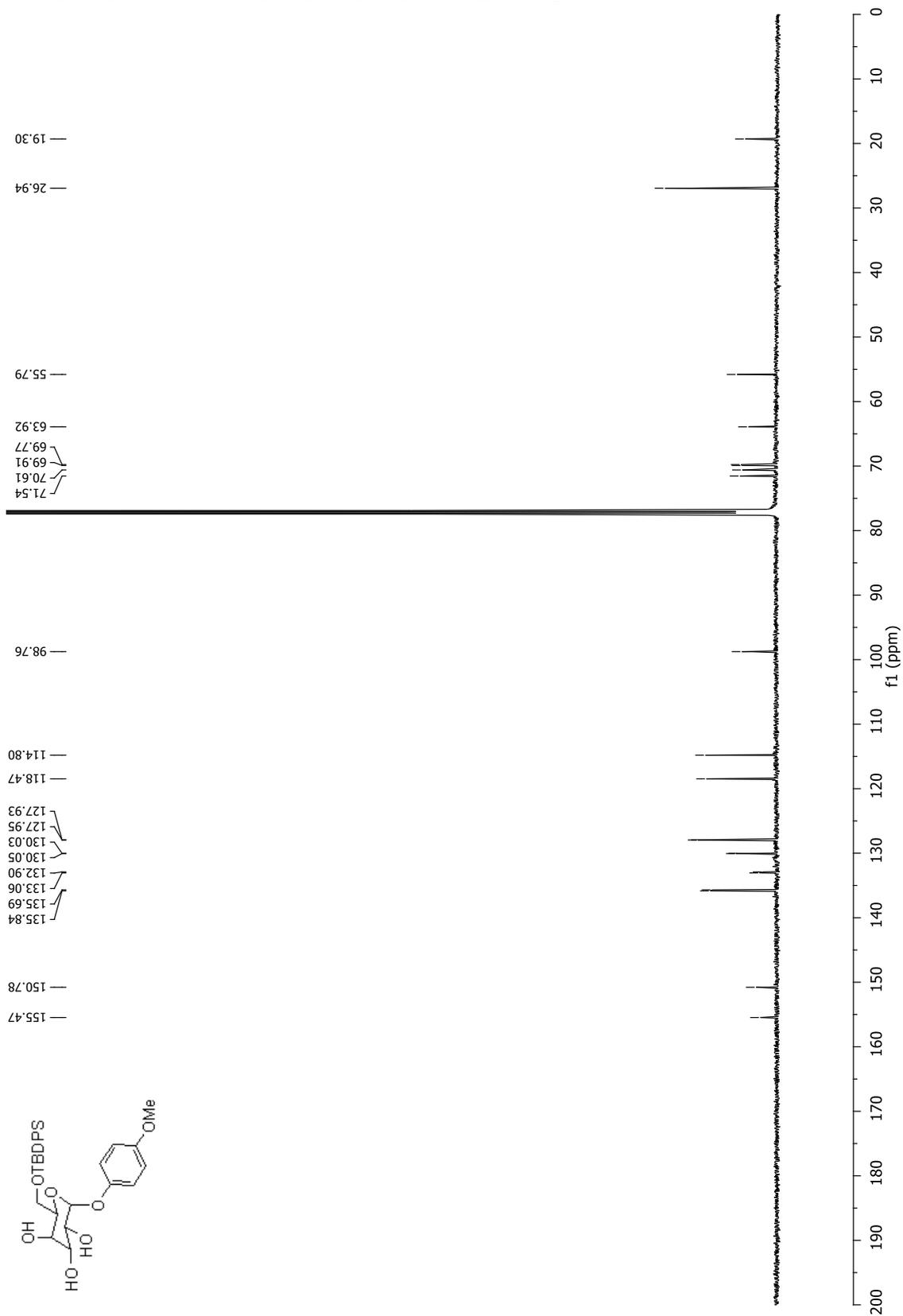


# Phényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (135)

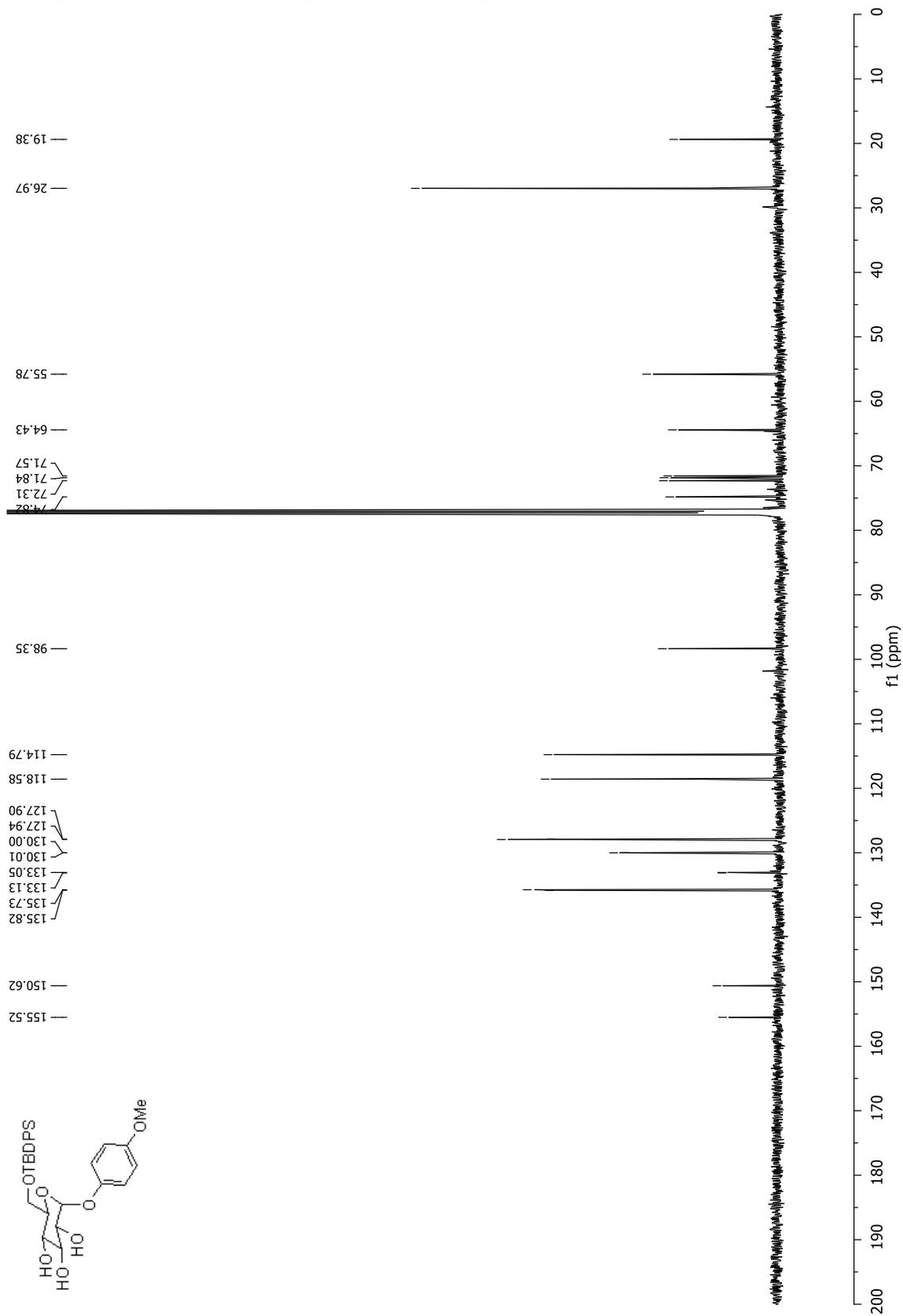




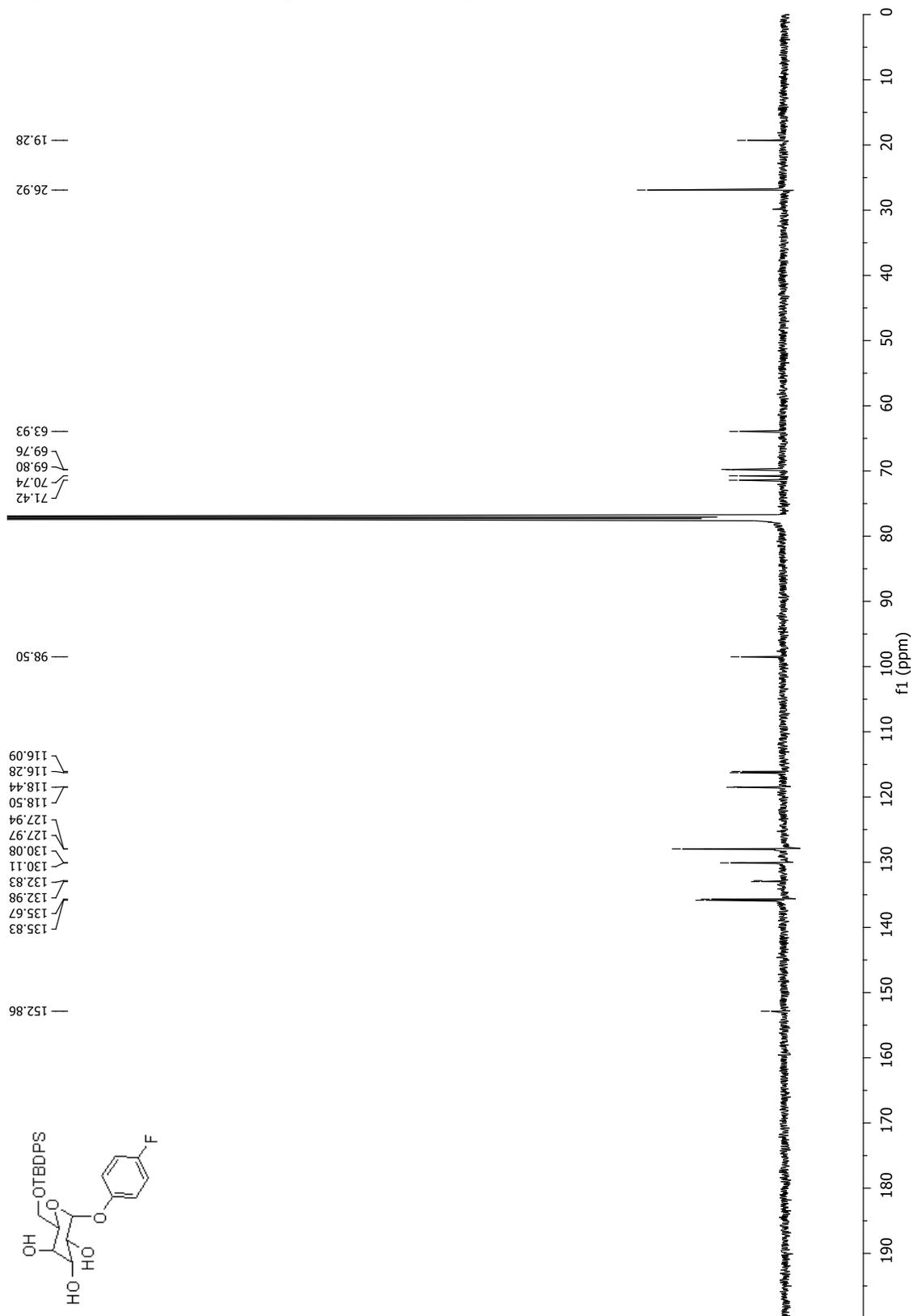
# 4-Méthoxyphényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylesilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (137)



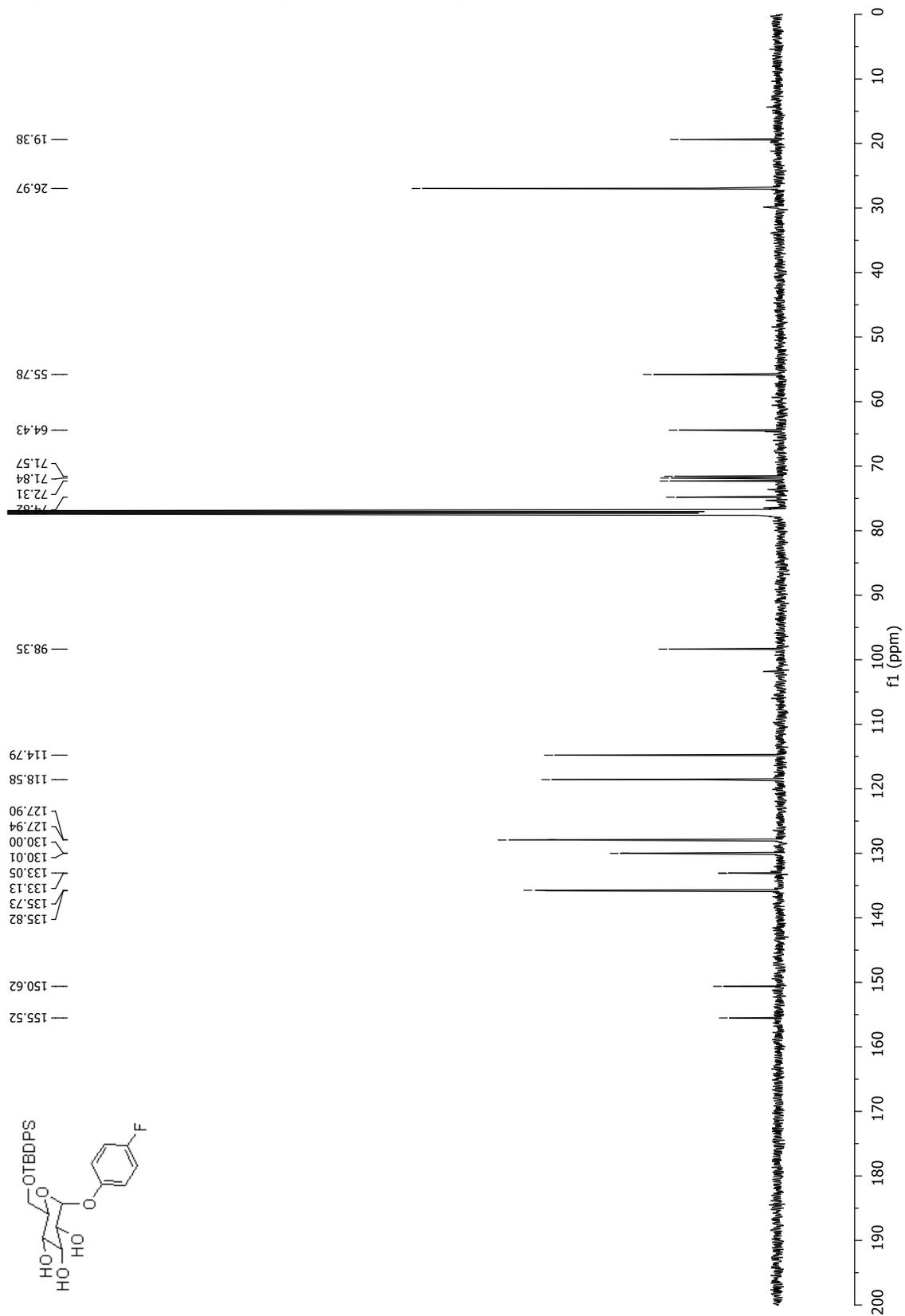
# 4-Méthoxyphényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (138)



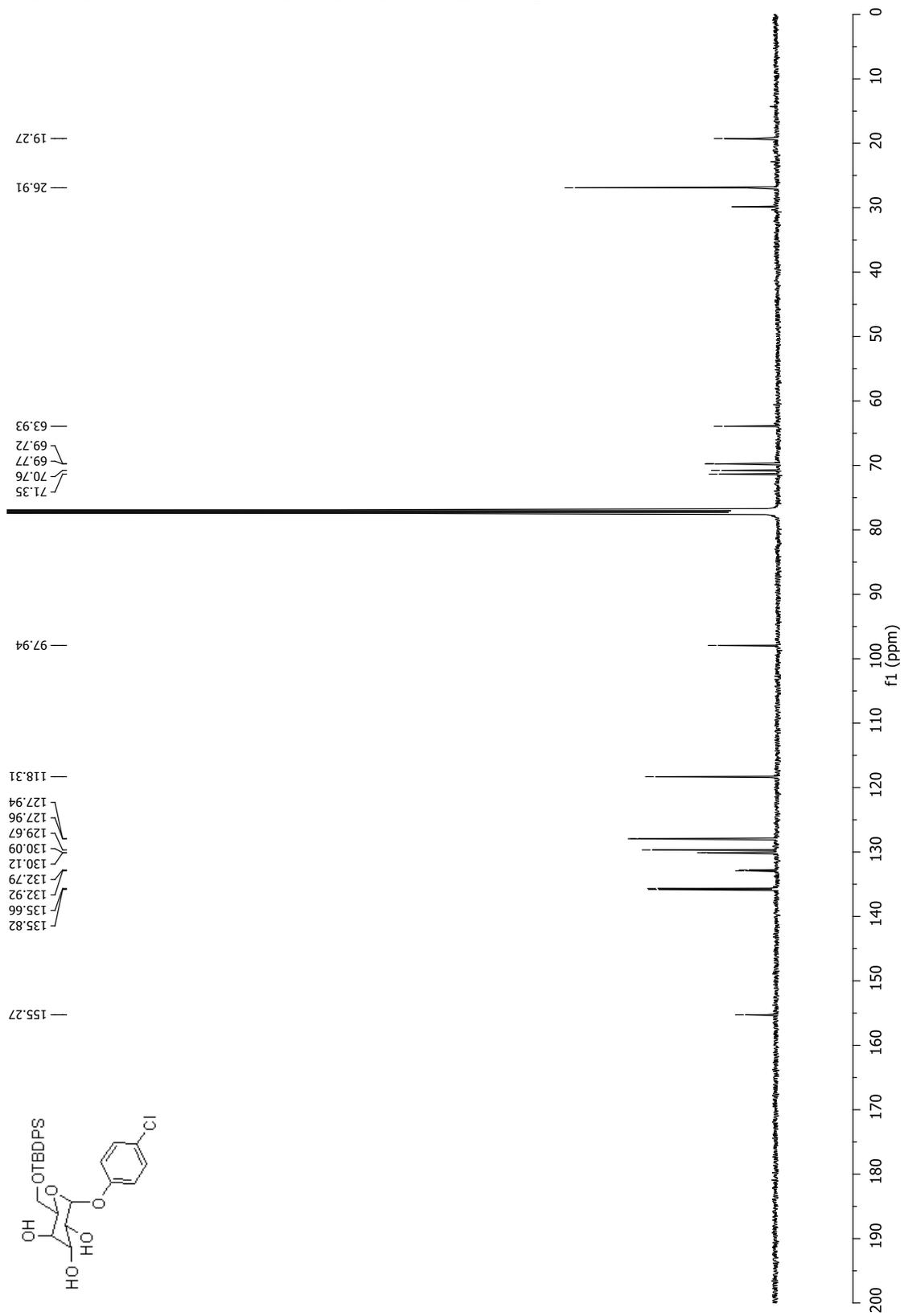
# 4-Fluorophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (139)



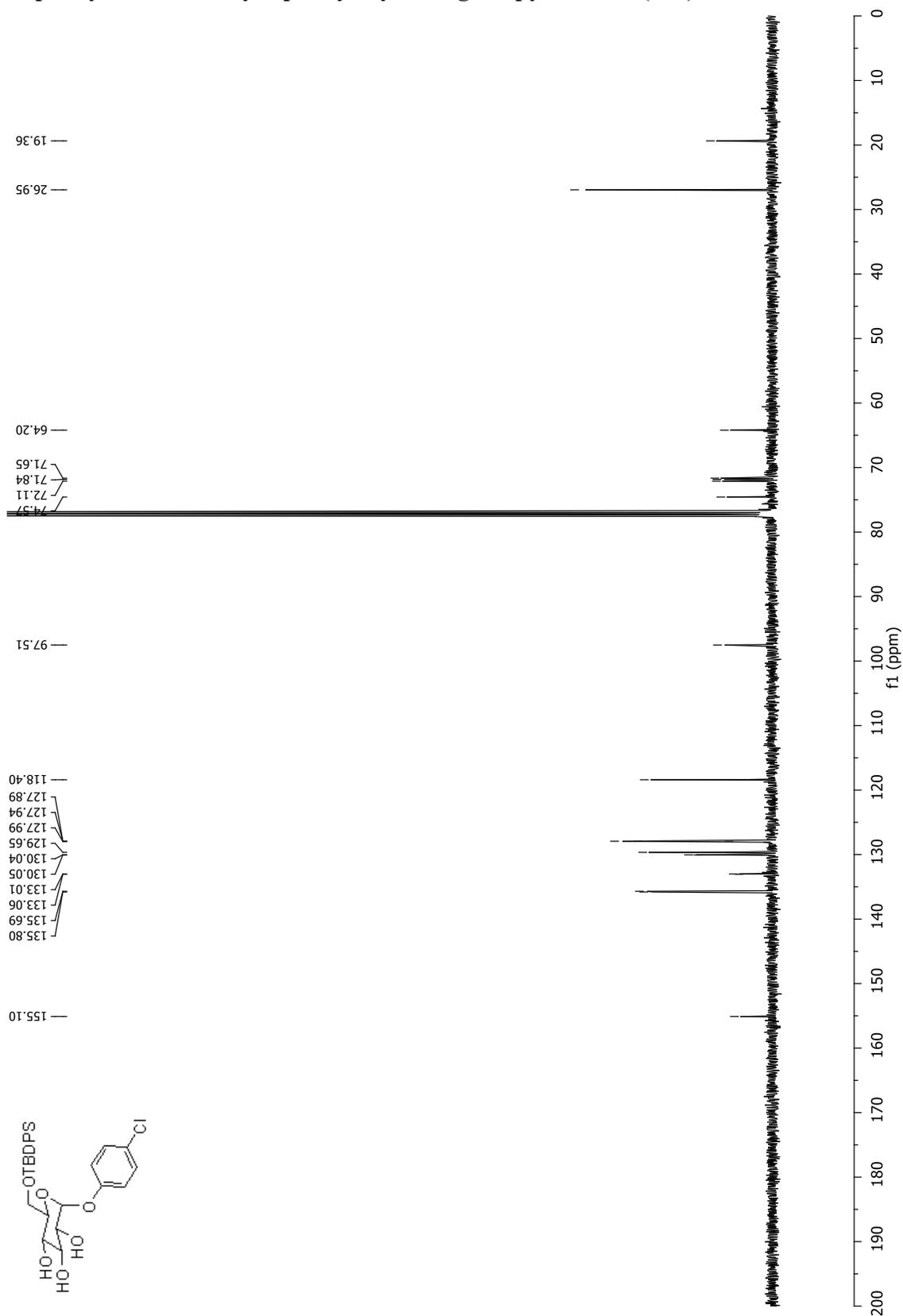
# 4-Fluorophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucoopyranoside (140)



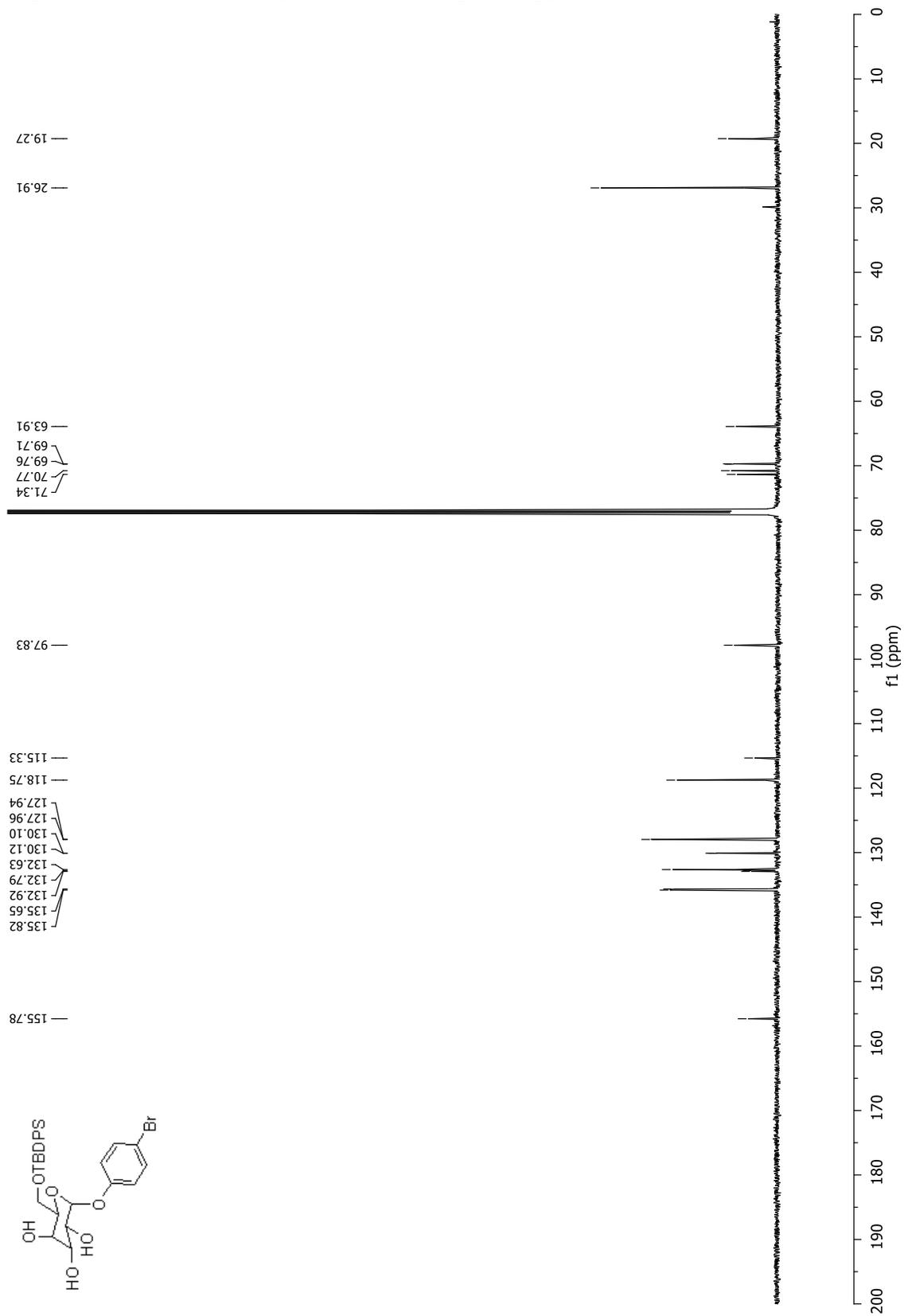
# 4-Chlorophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (141)



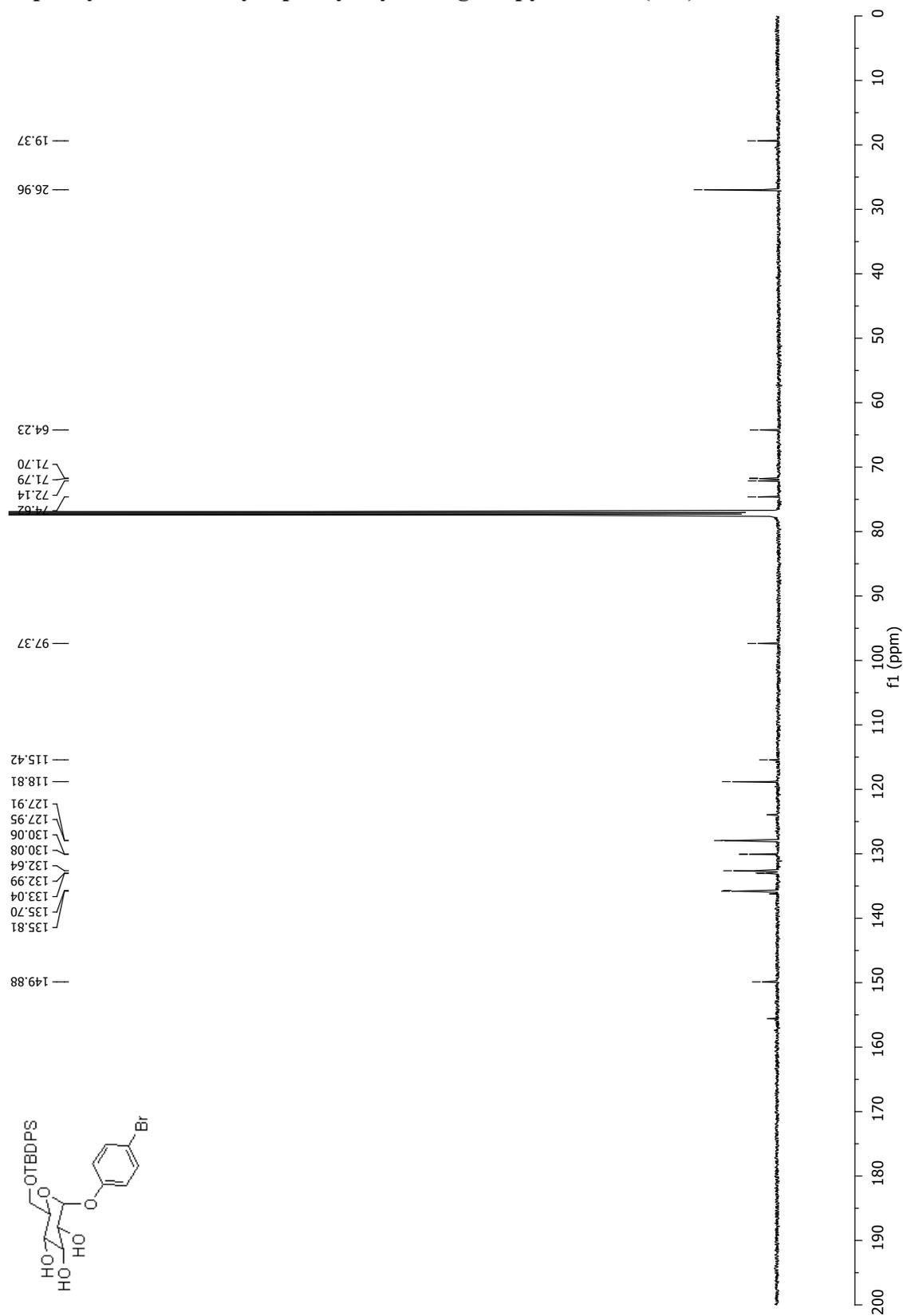
# 4-Chlorophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (142)



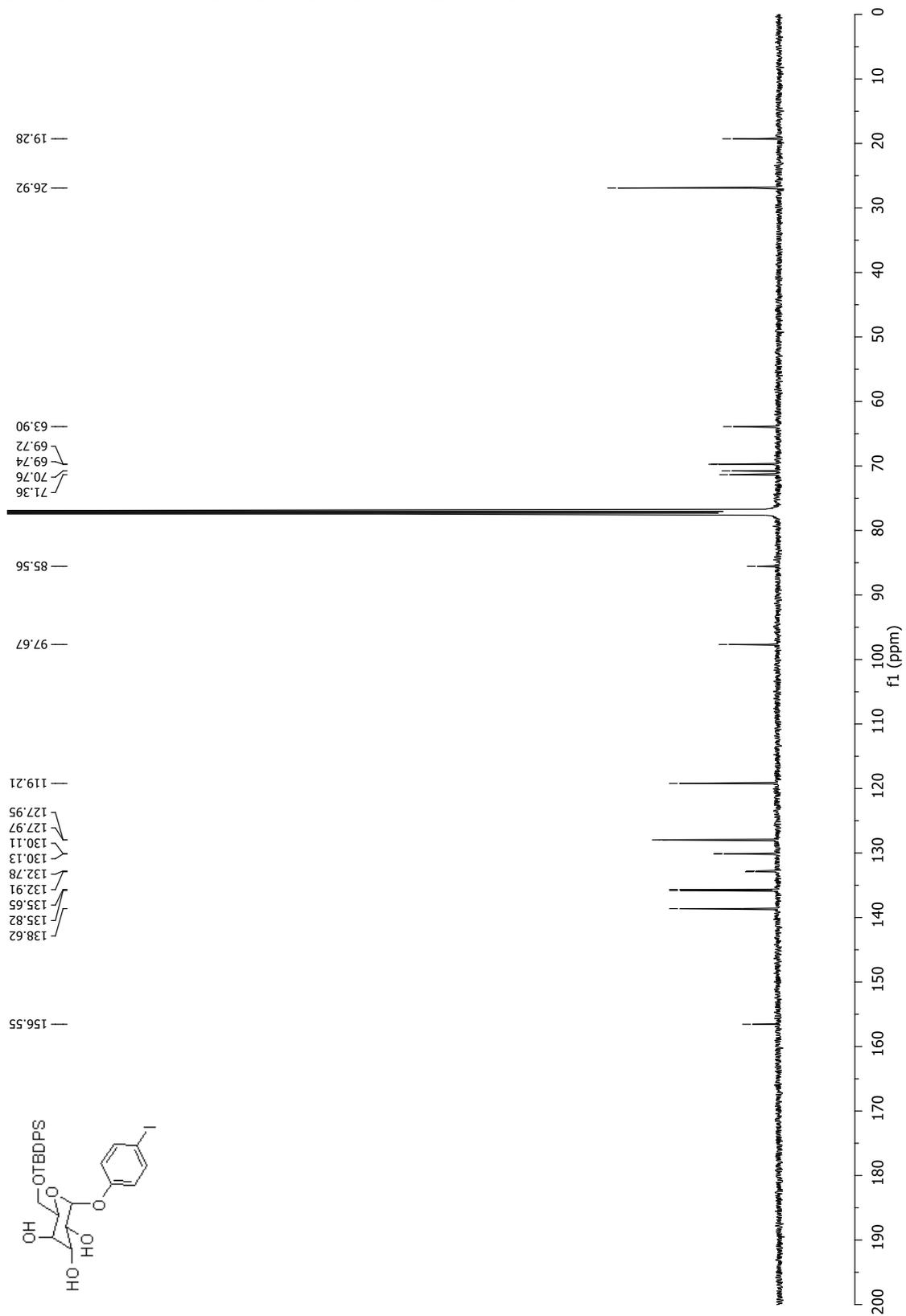
# 4-Bromophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (143)



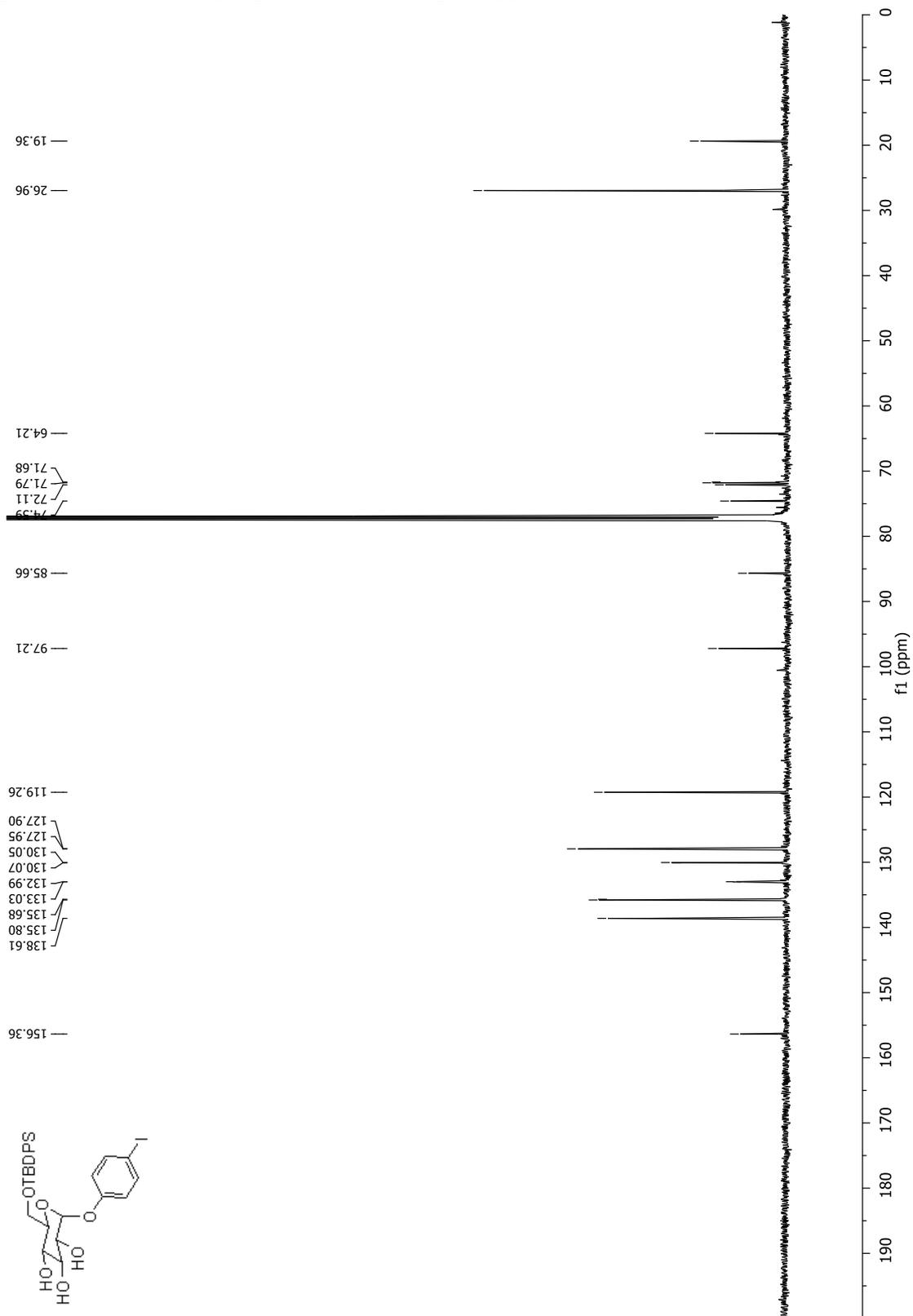
# 4-Bromophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (144)



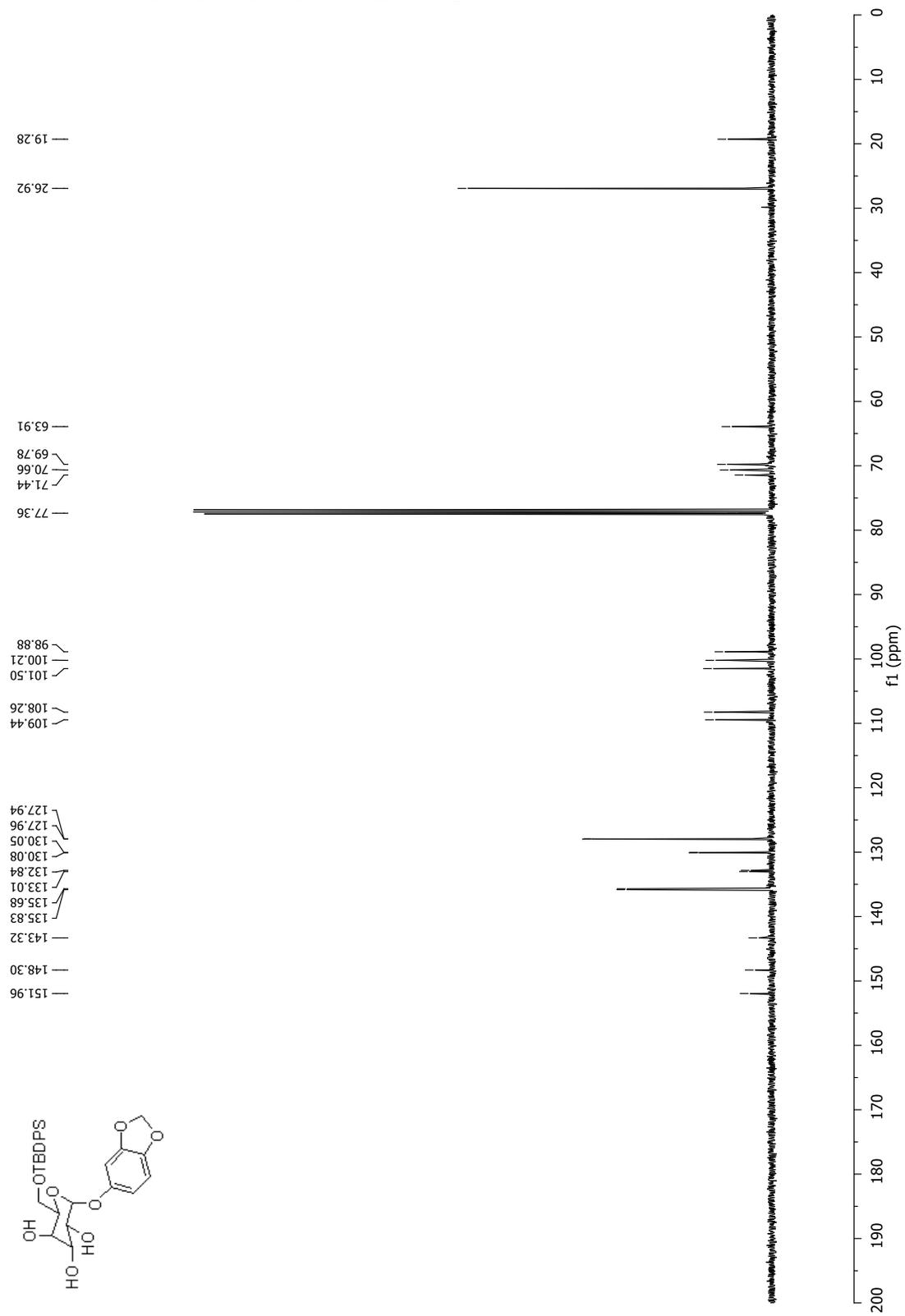
# 4-Iodophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (145)



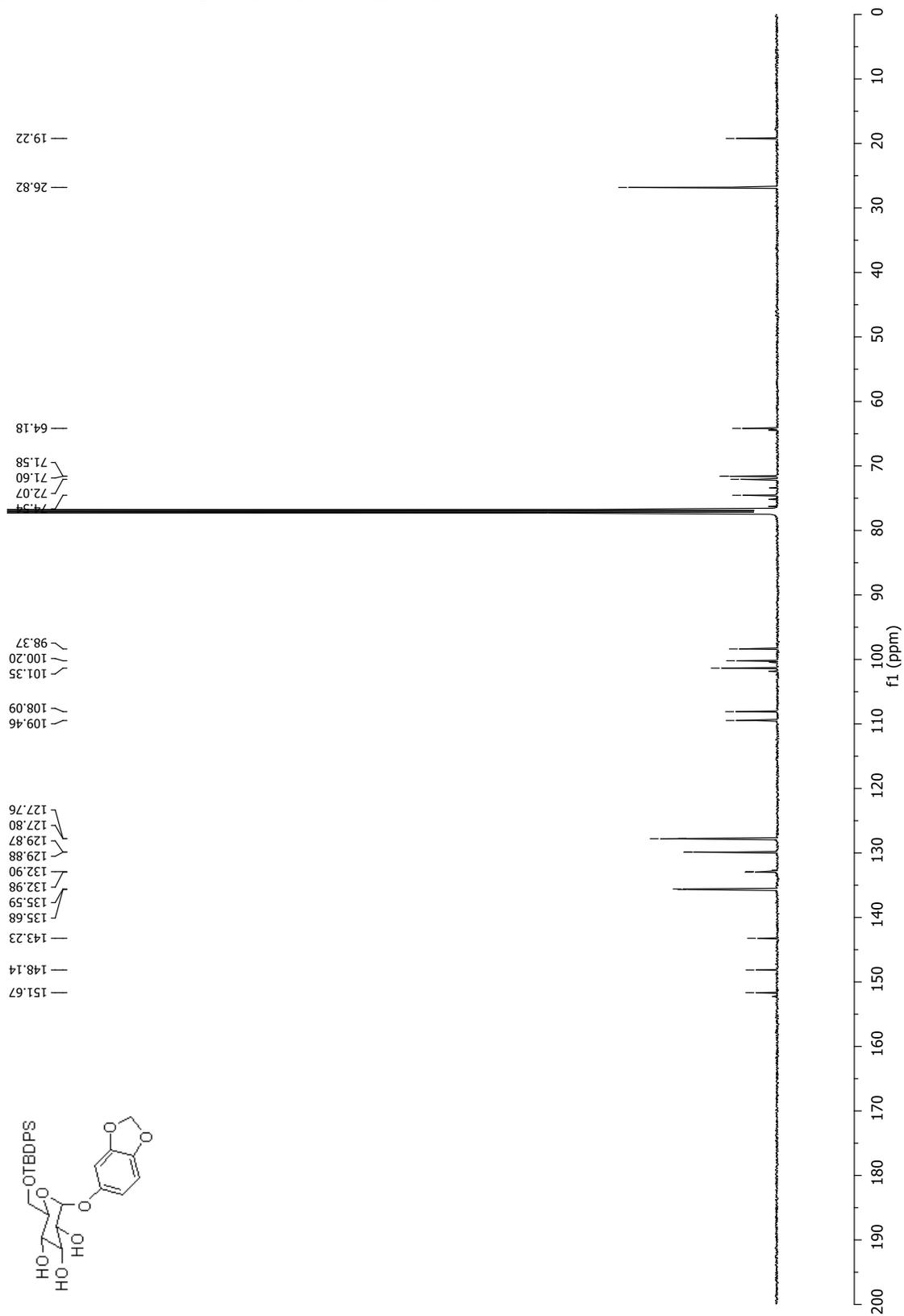
# 4-Iodophényl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (146)



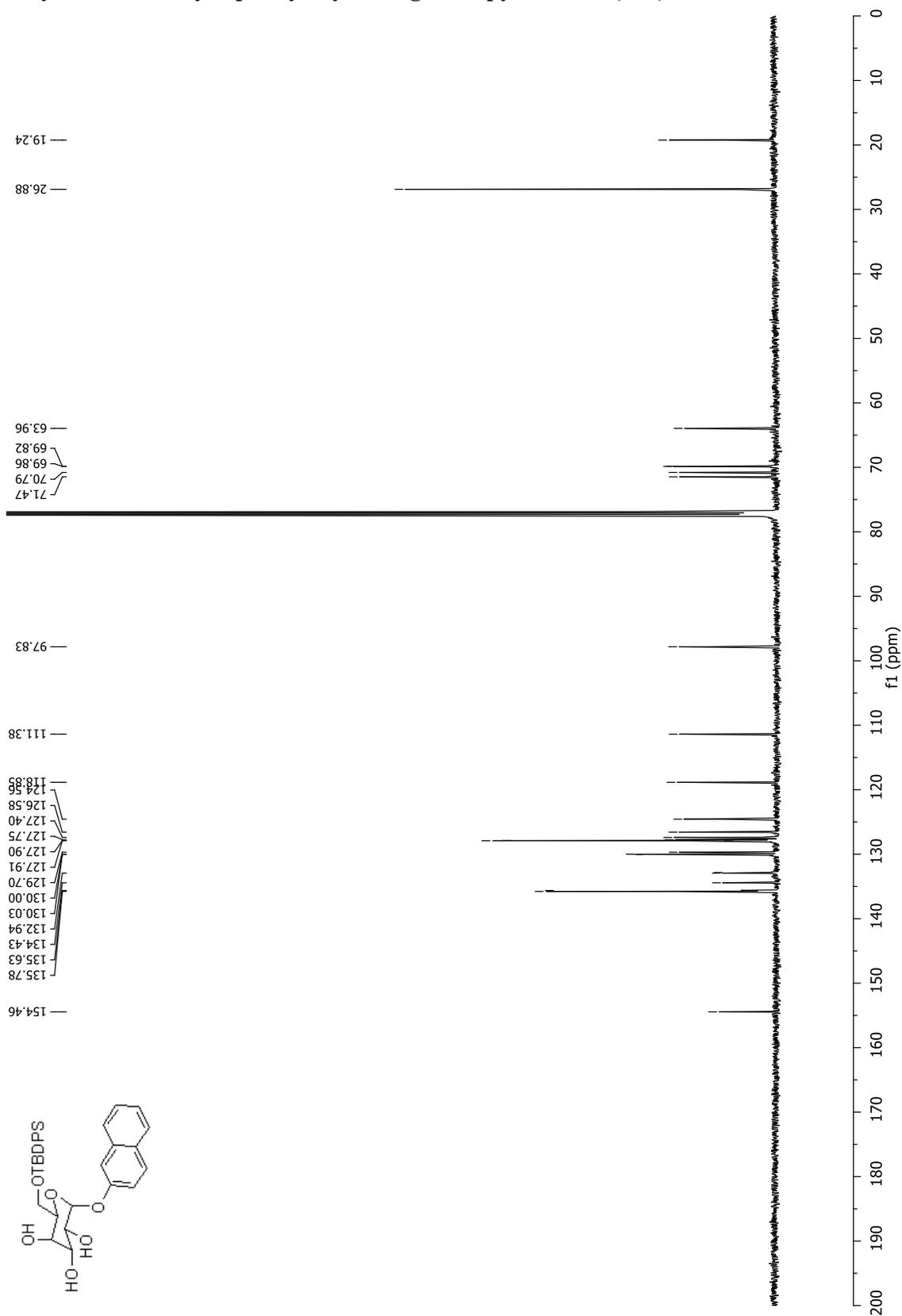
# Sesamyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (147)



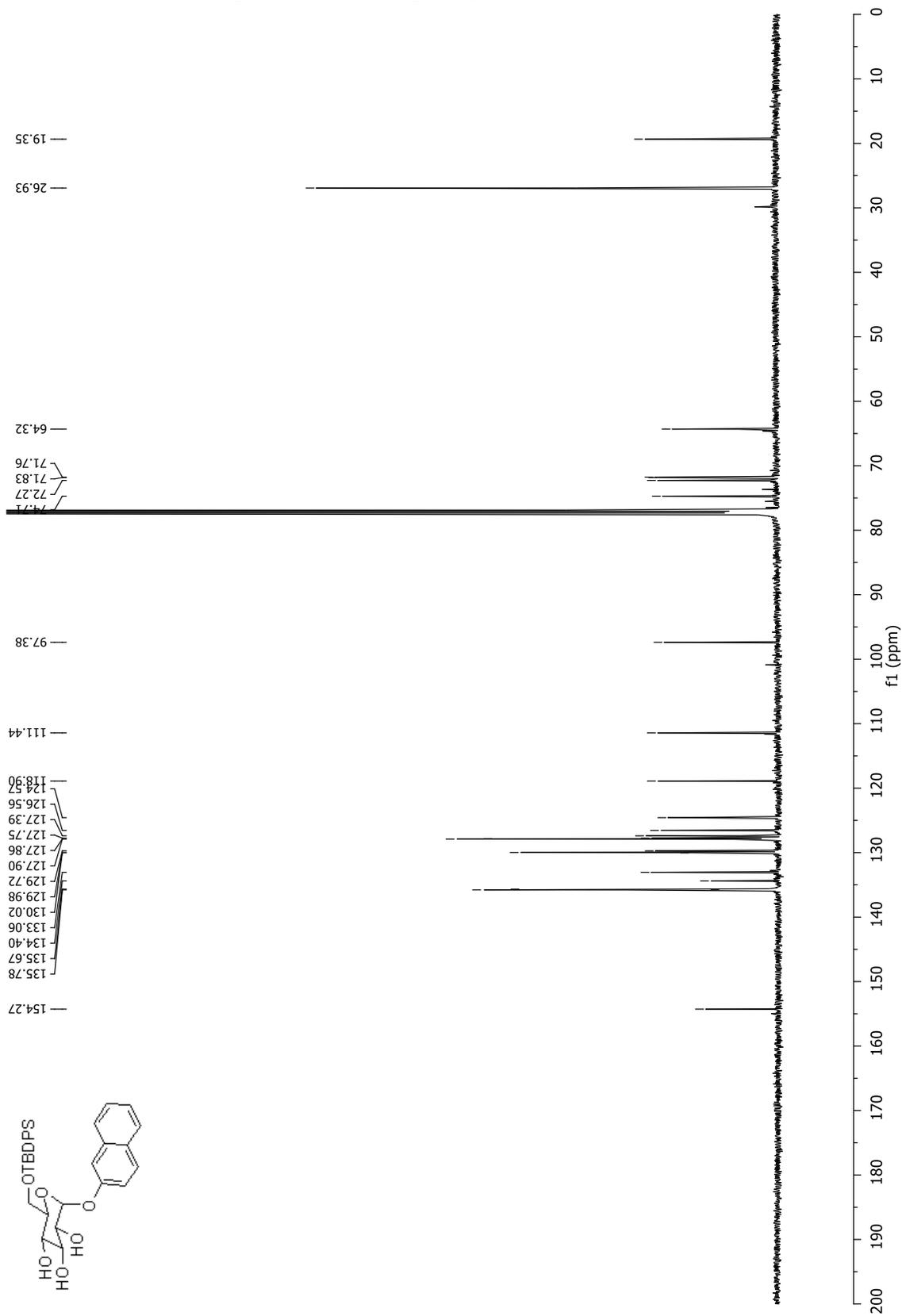
Sesamyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (148)



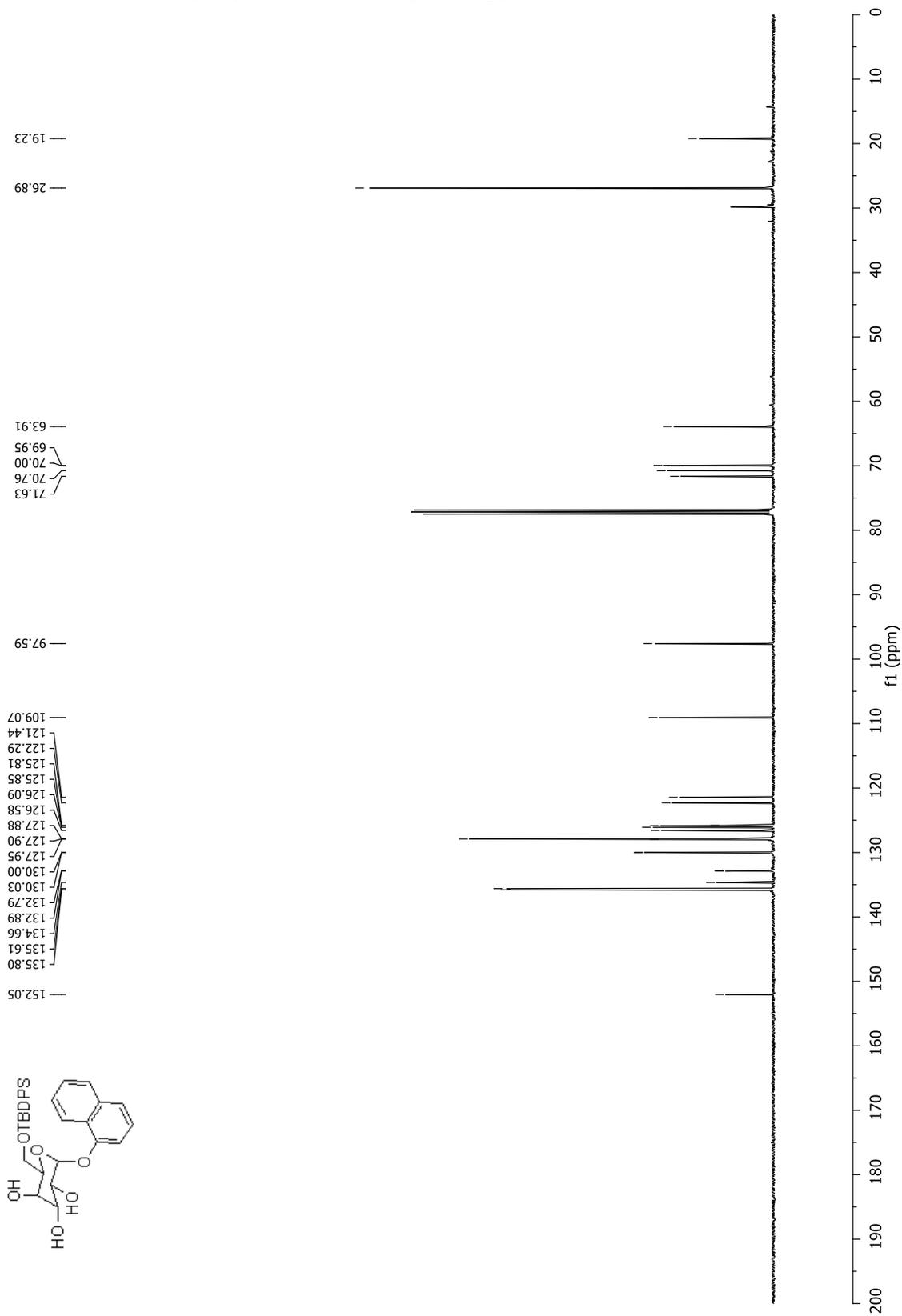
## 2-Naphthyl 6-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (149)



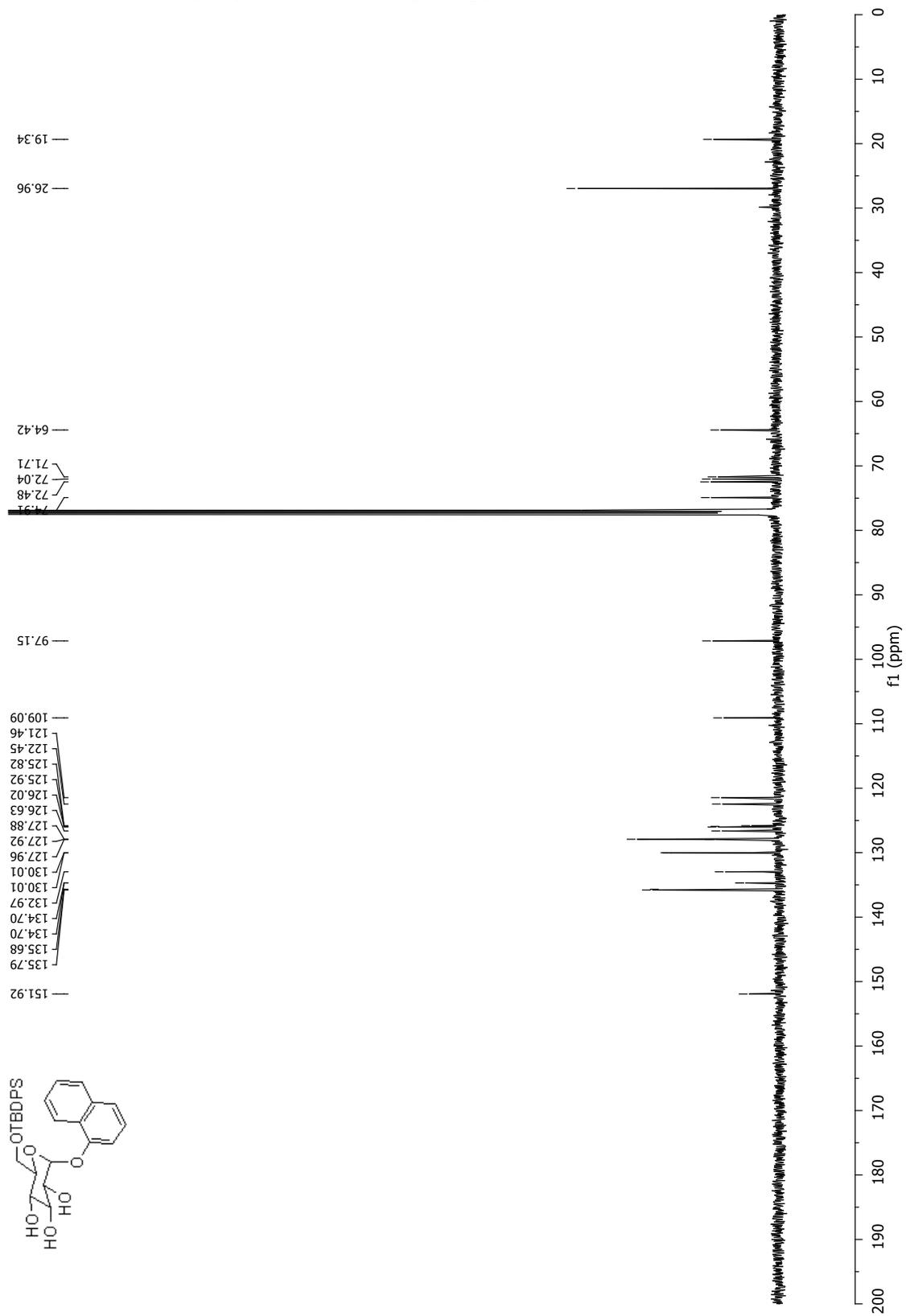
## 2-Naphthyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (150)



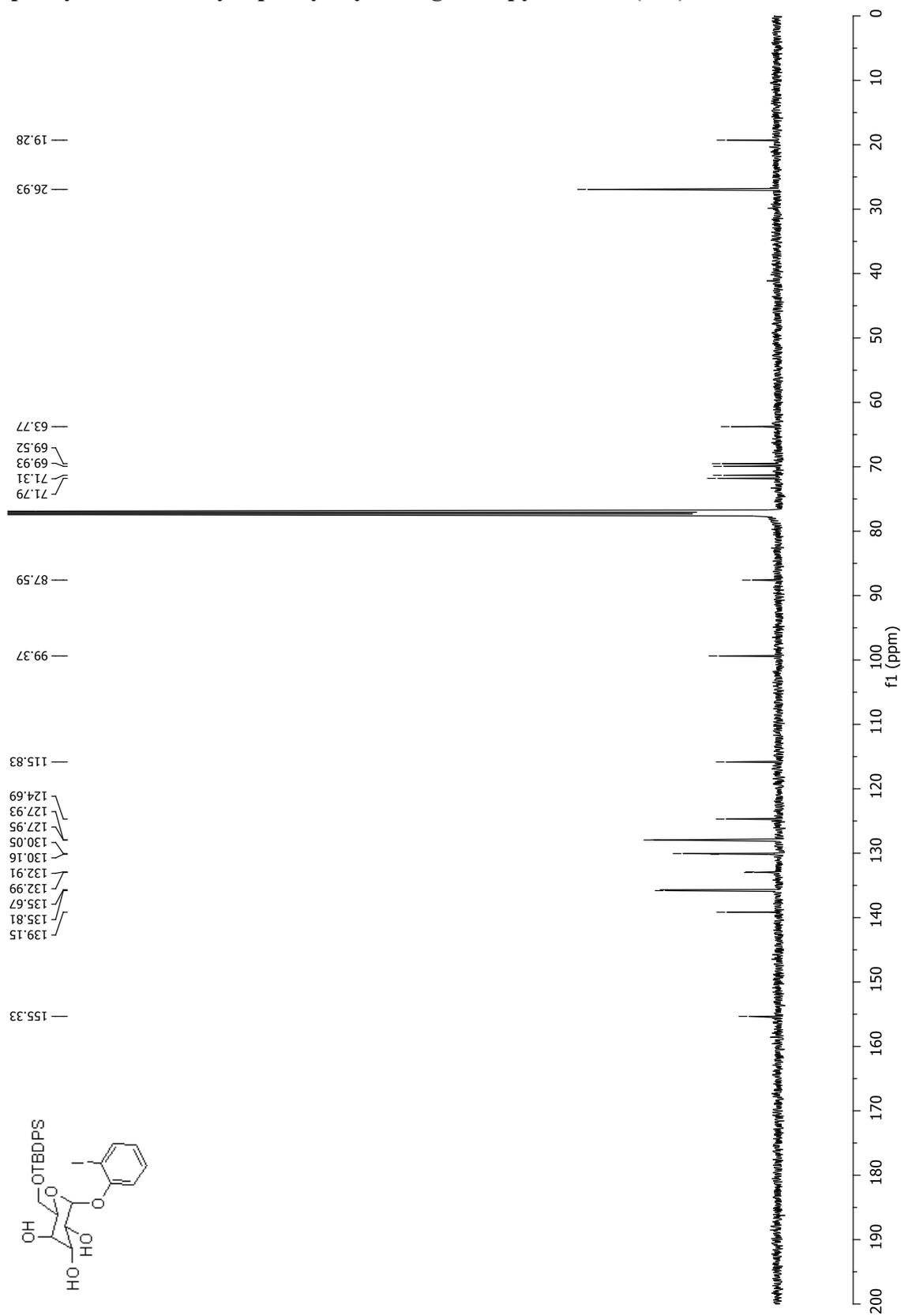
# 1-Naphthyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (151)



# 1-Naphthyl 6-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (152)

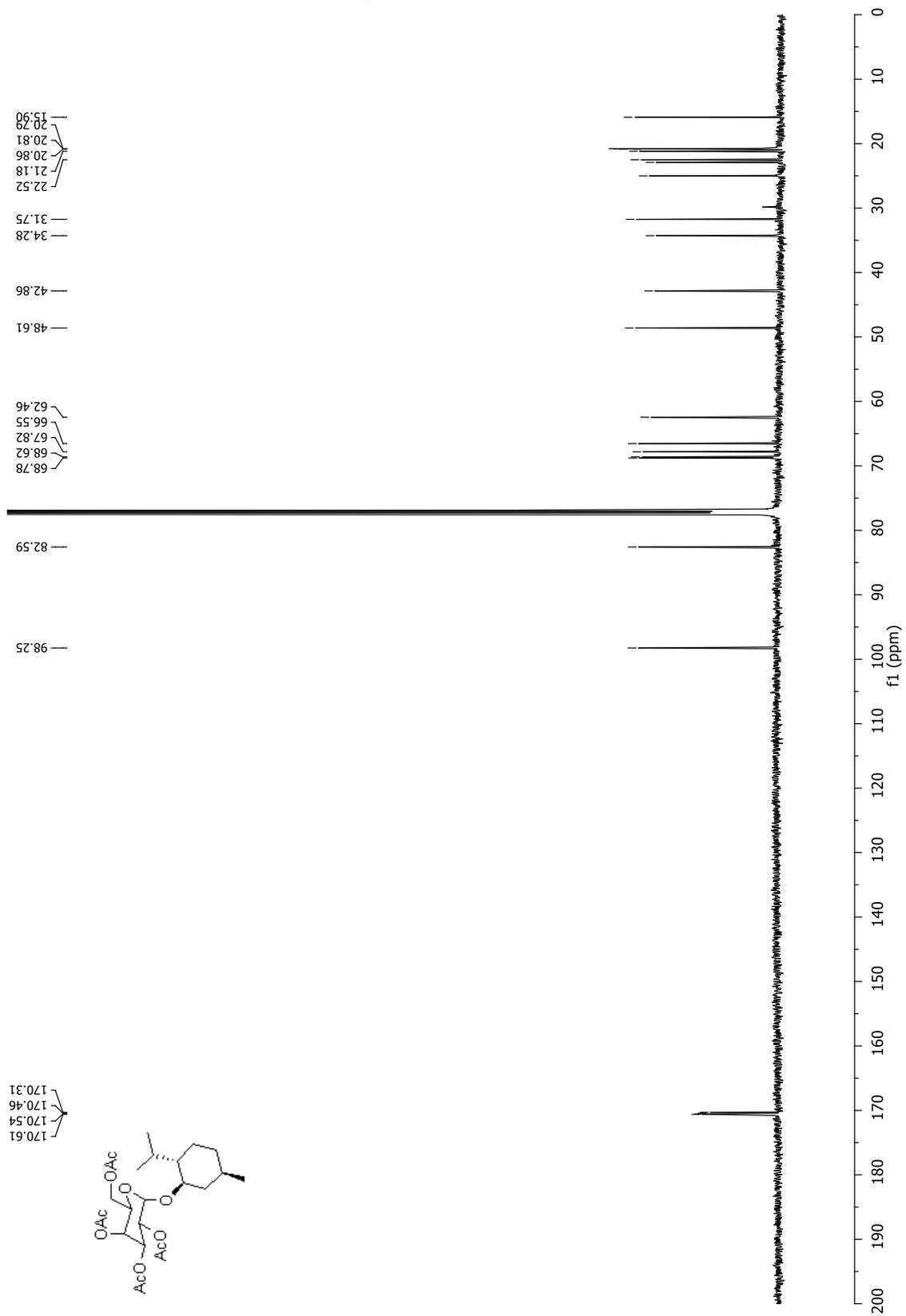


# 2-Iodophényl 6-O-tert-butyl-diphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (153)

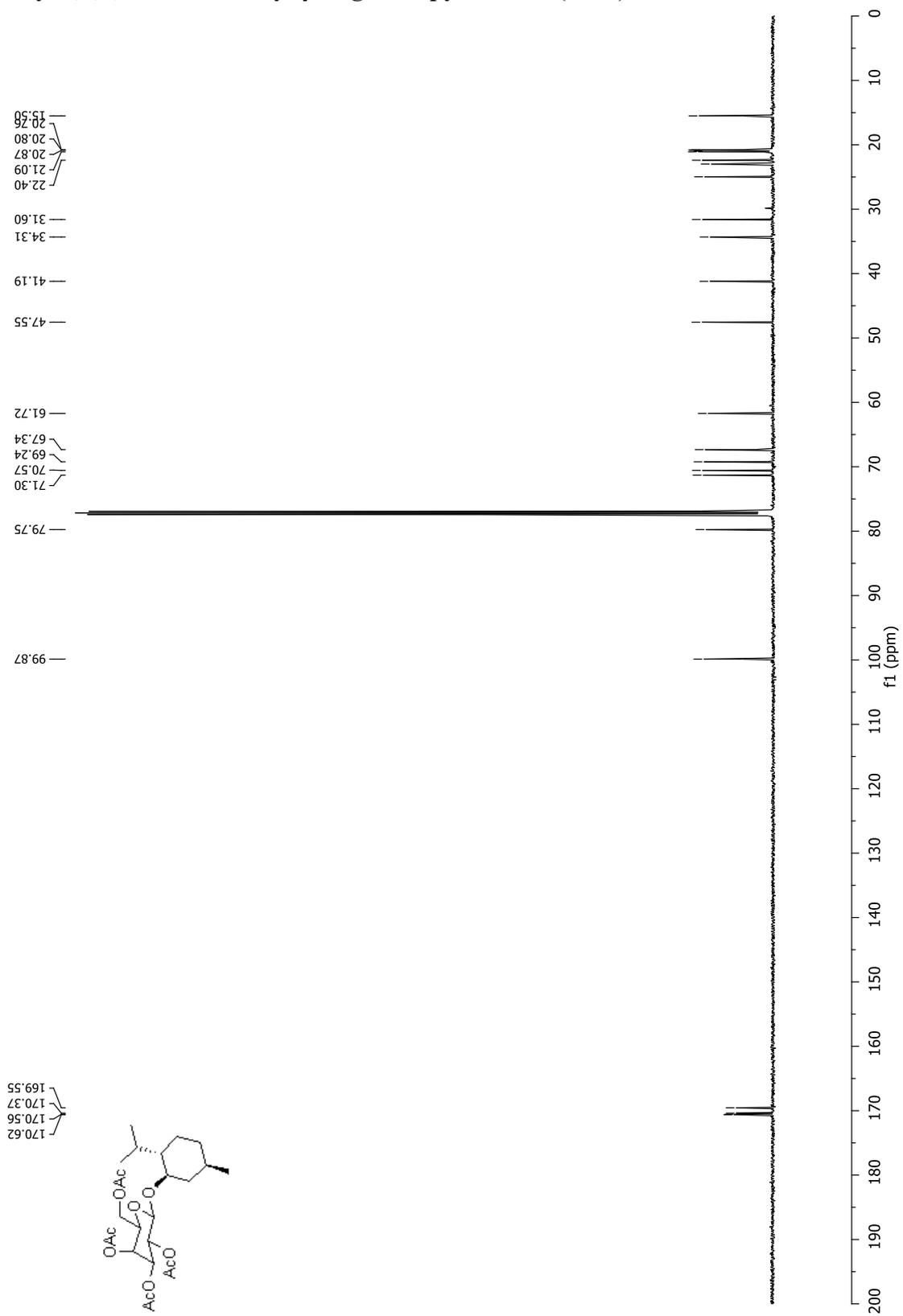




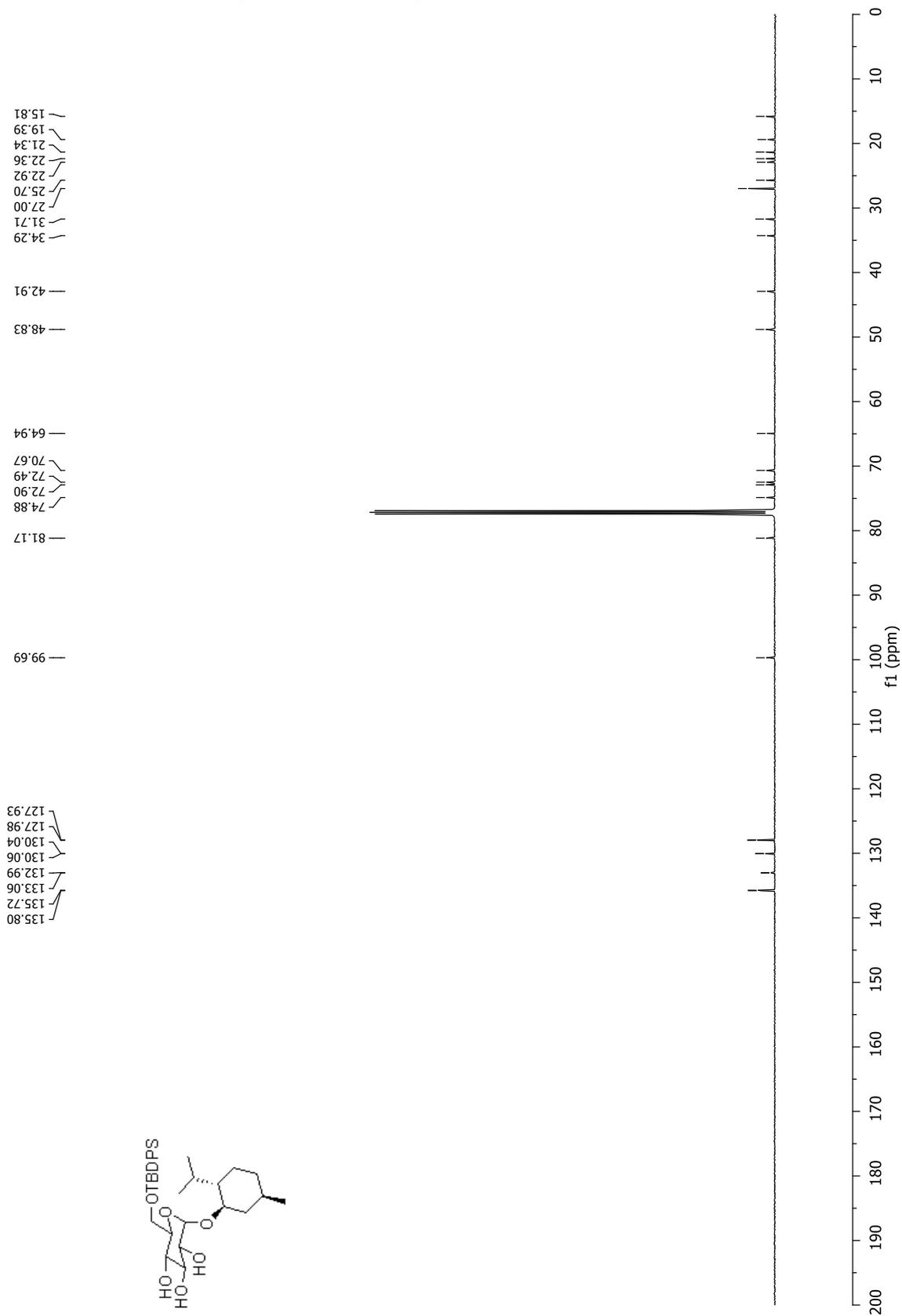
**(-)-Menthyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (155a)**



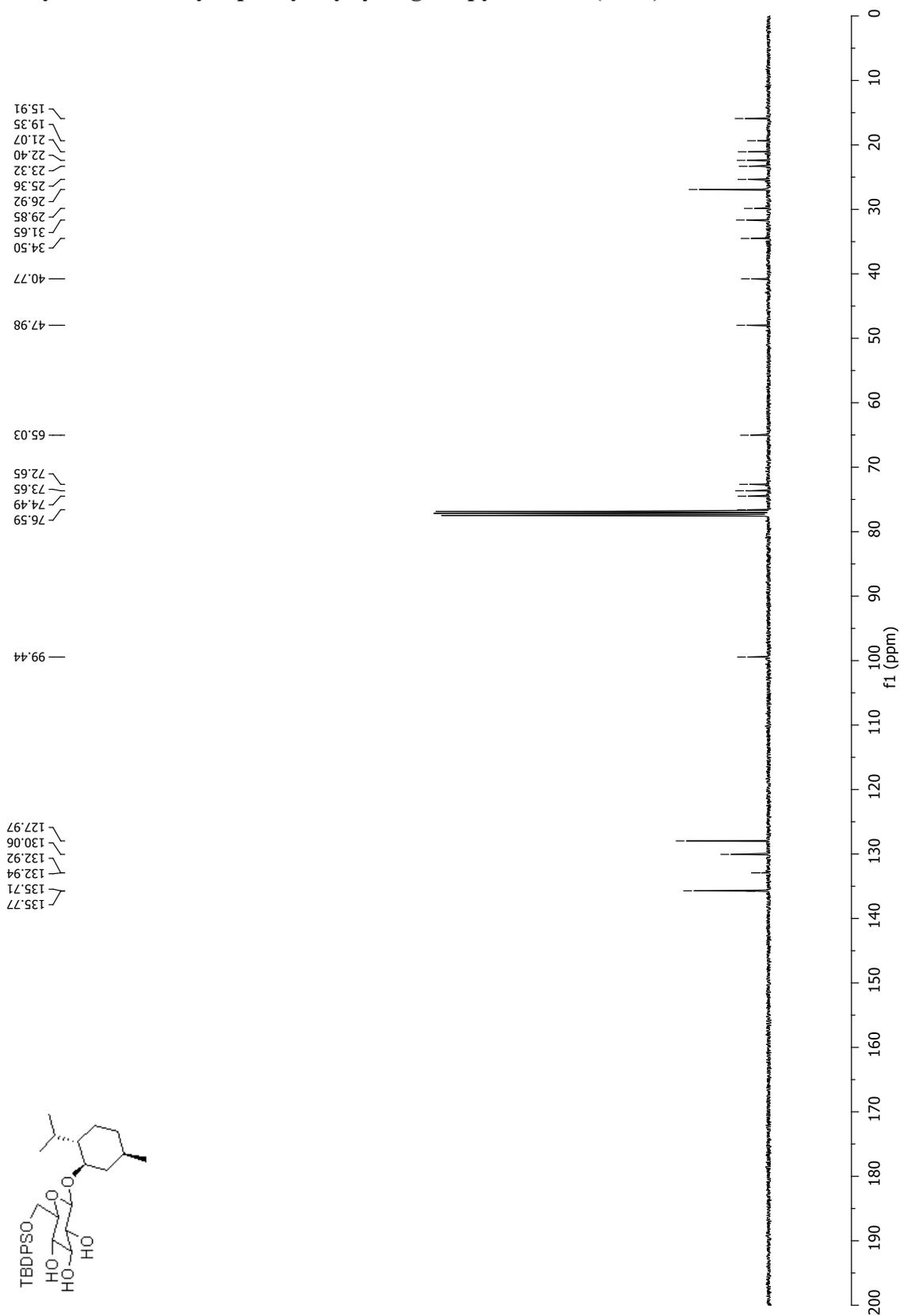
# (-)-Menthyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranoside (155b)



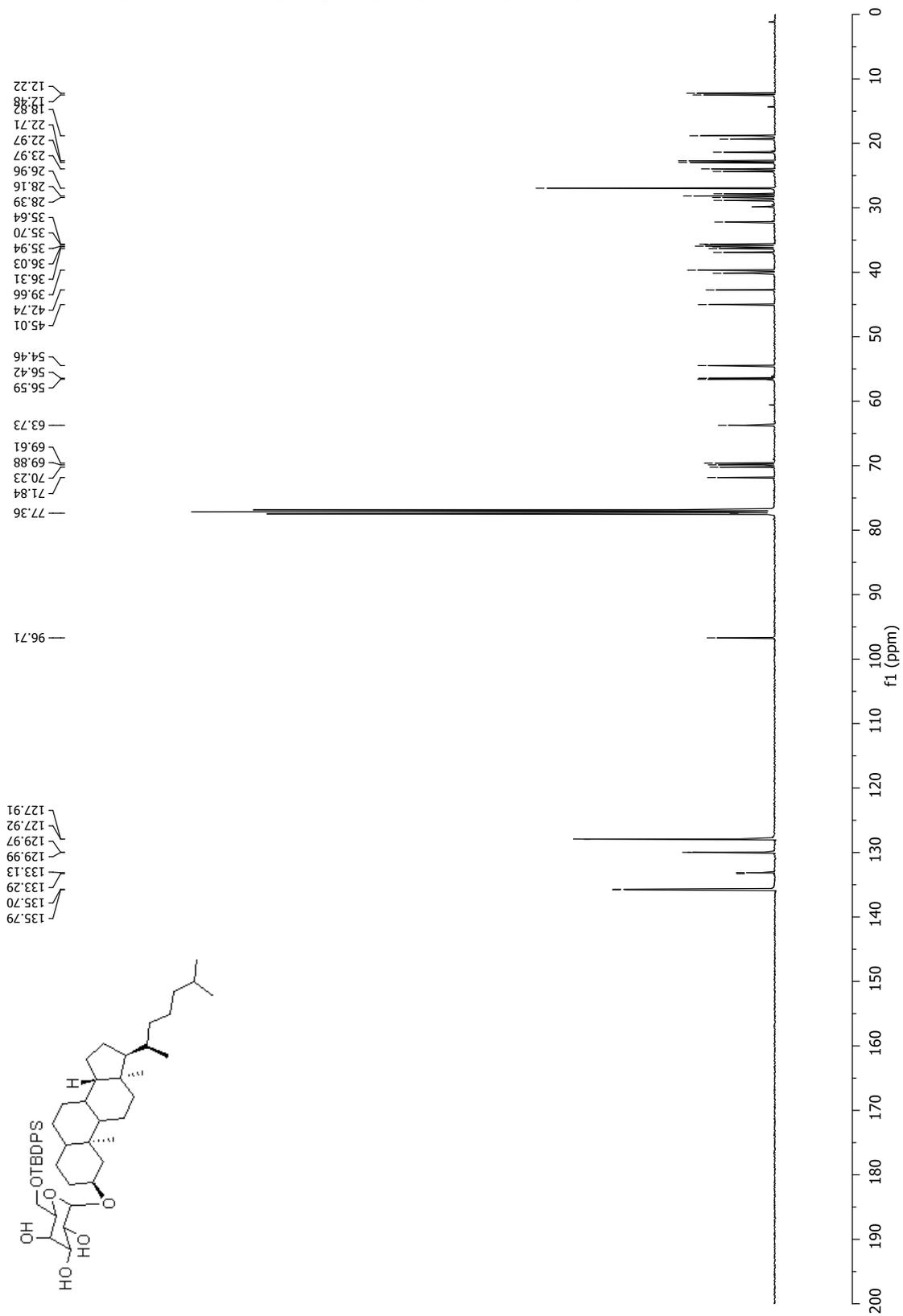
**(-)-Menthyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (156a)**



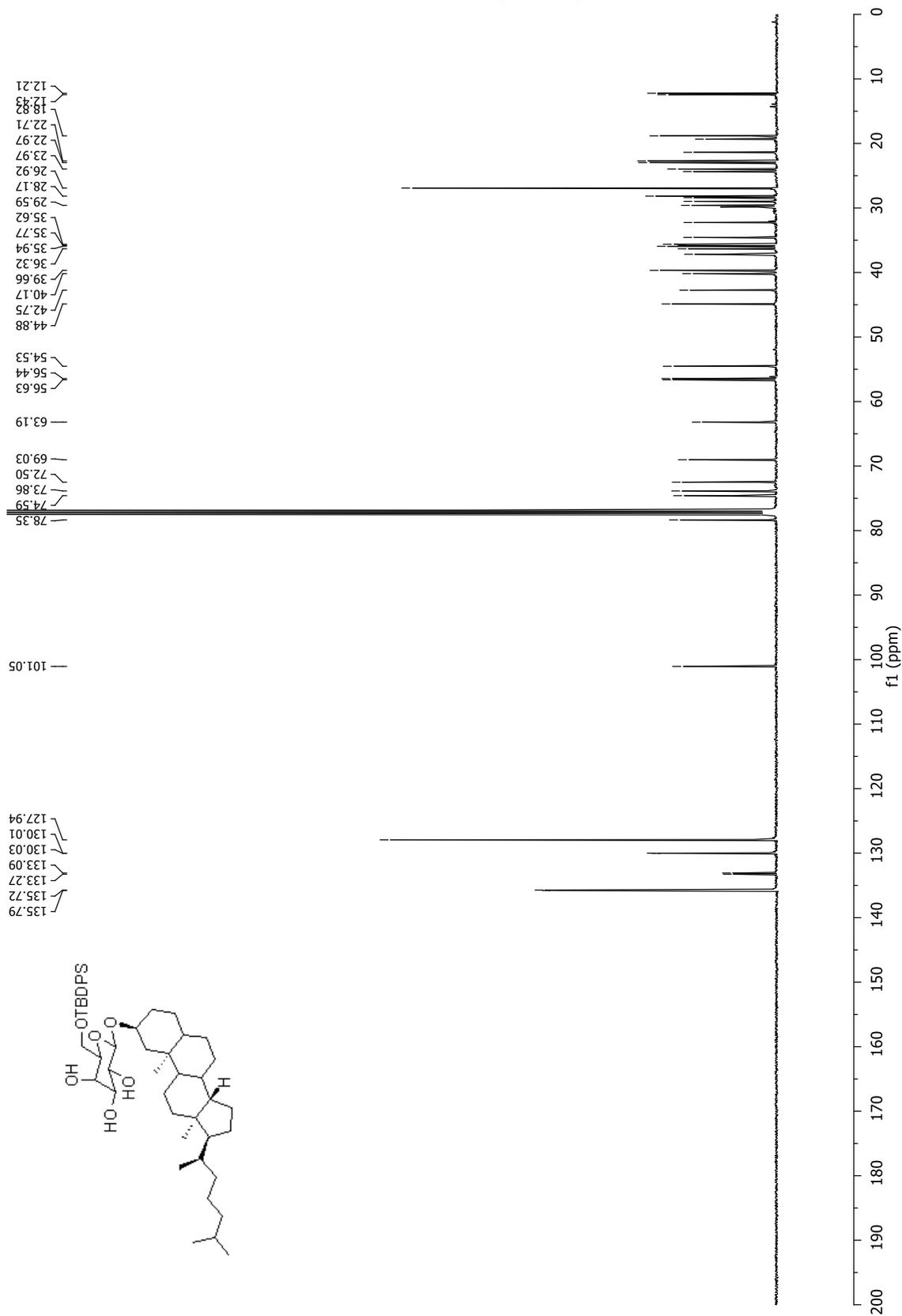
**(-)-Menthyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (156b)**



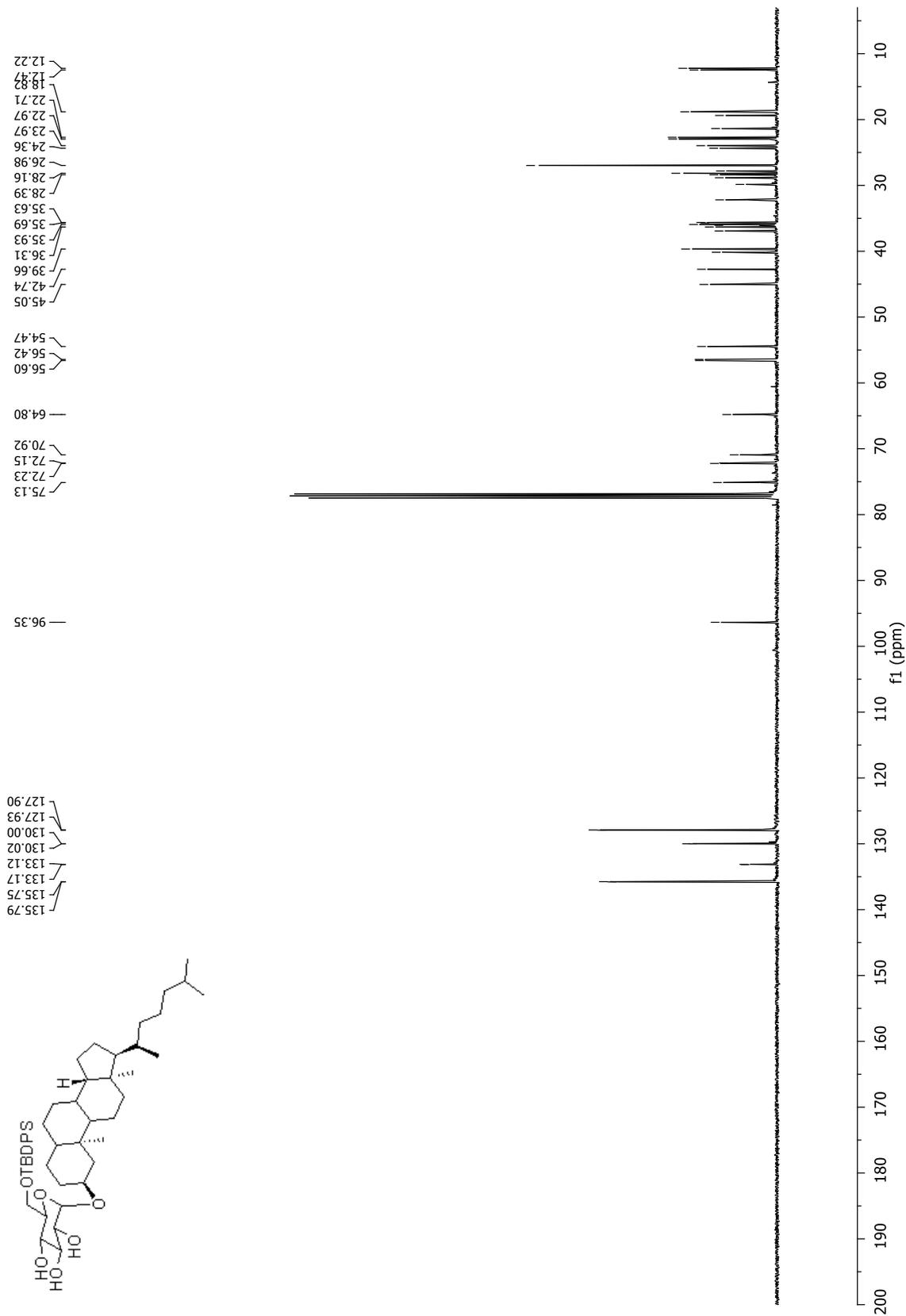
Dihydrocholestanyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside (157a)



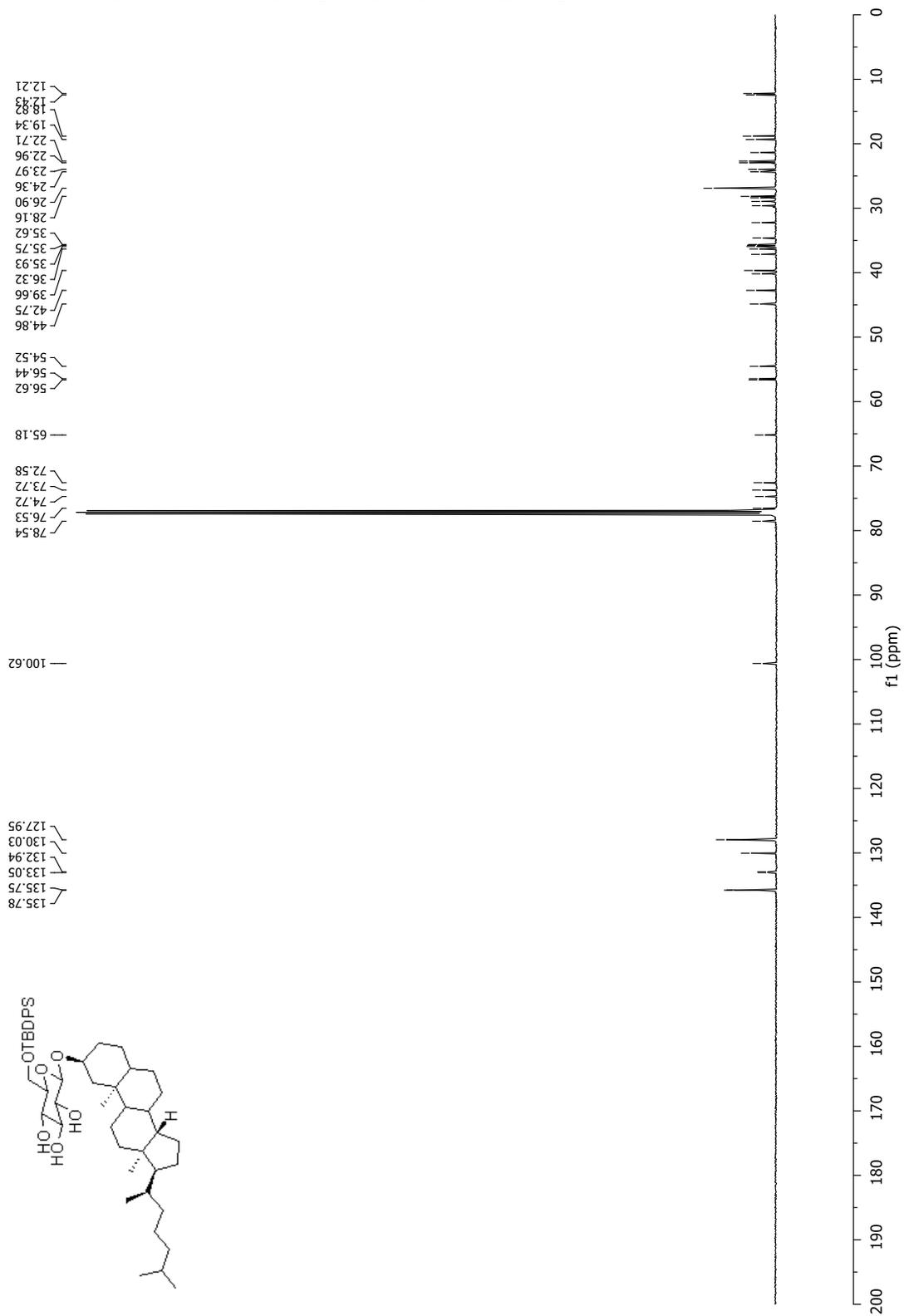
# Dihydrocholestanyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\beta$ -D-galactopyranoside (157b)



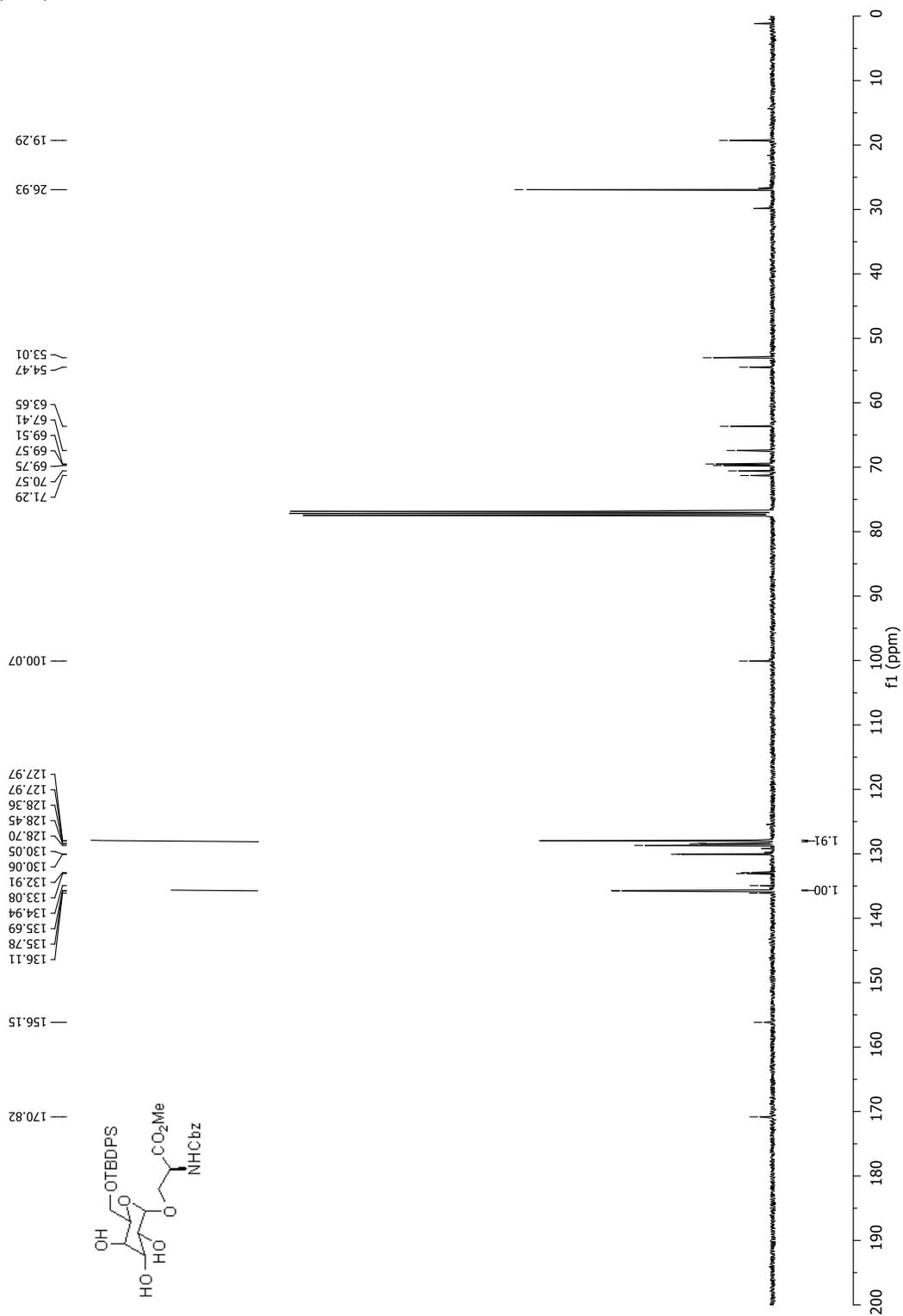
# Dihydrocholestanyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (158a)



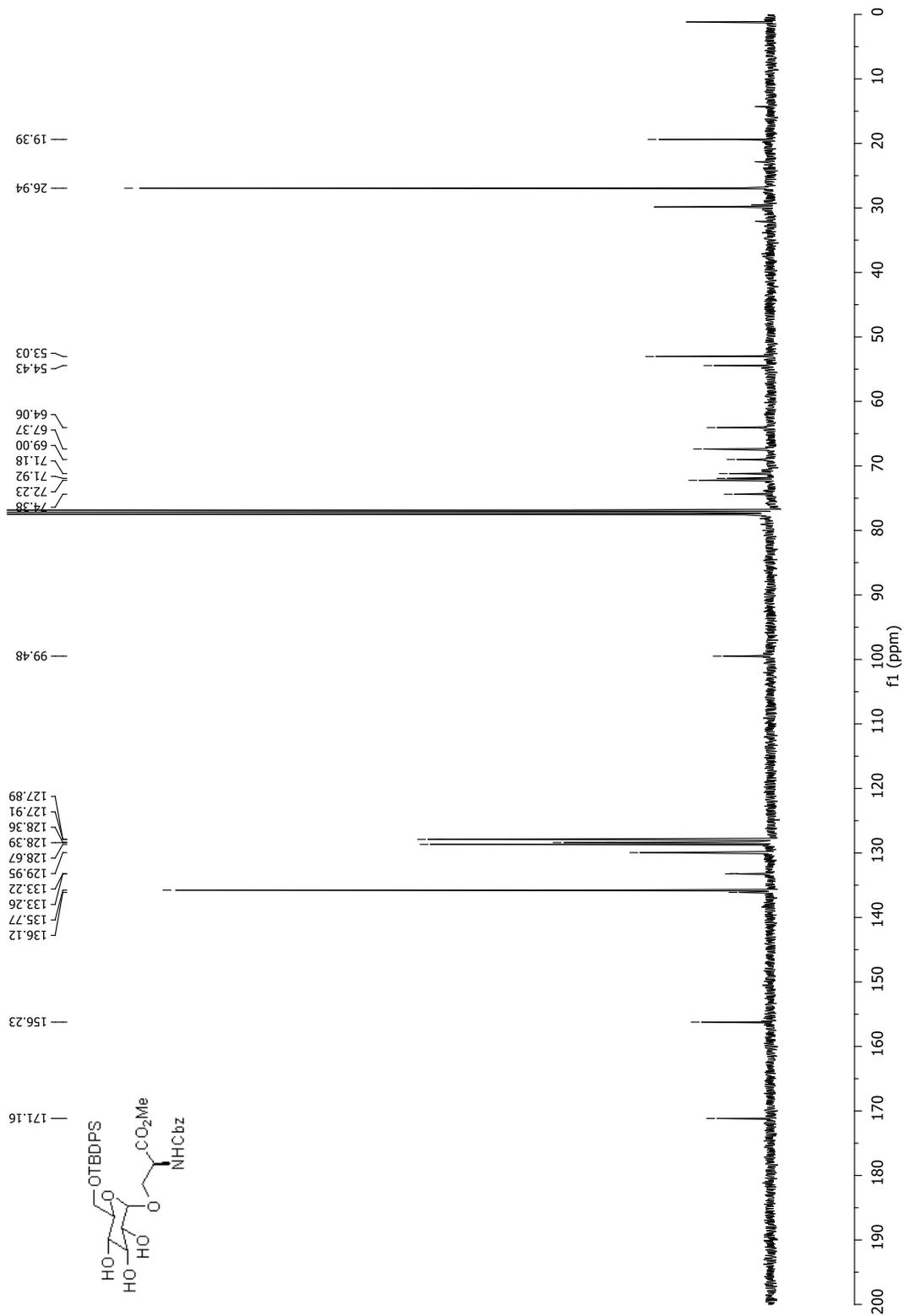
# Dihydrocholestanyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (158b)



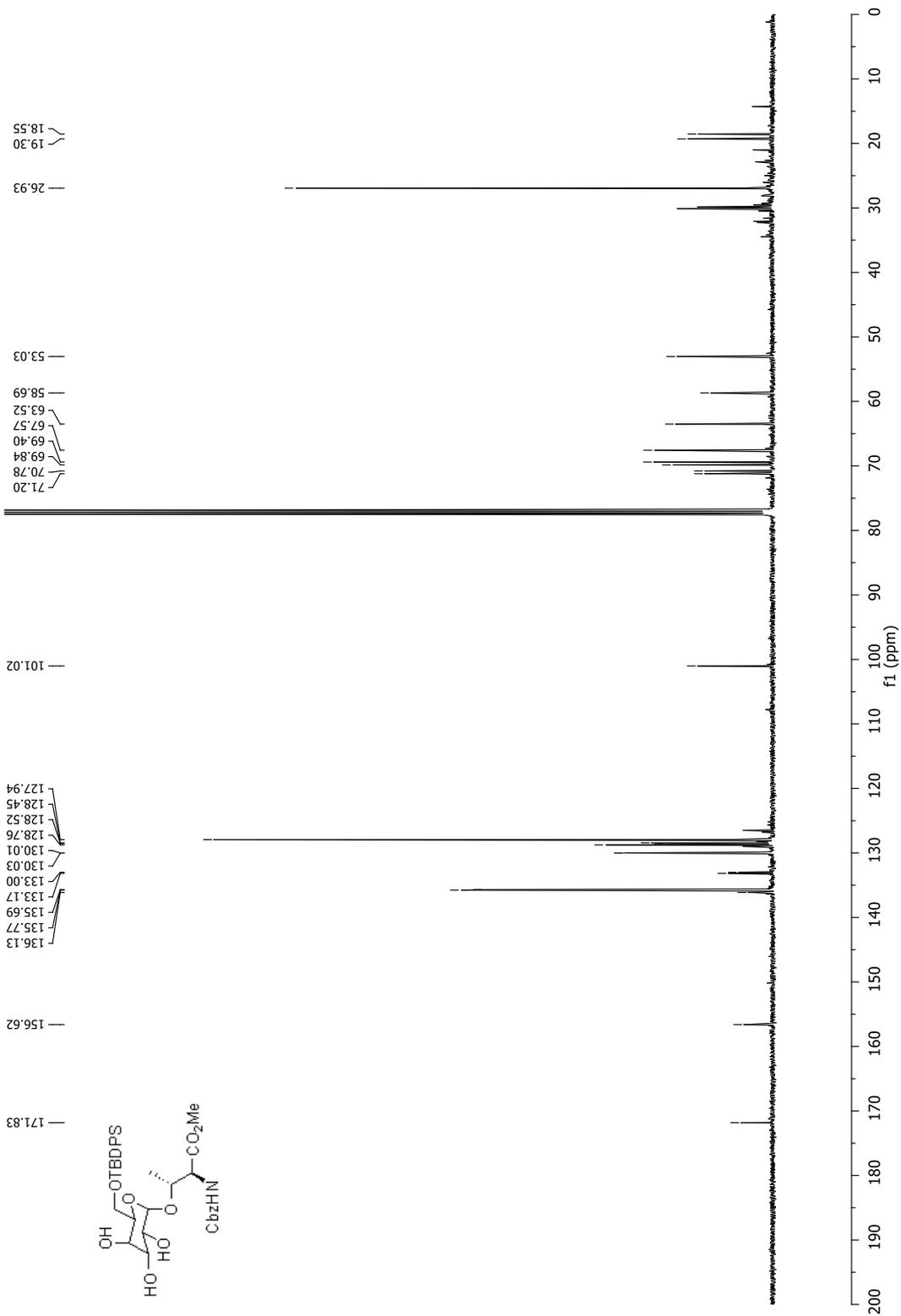
Méthyl *N*-(benzyloxycarbonyl)-3-*O*-(6-*O*-*tert*-butyldiphénylesilyl)- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-L-sérinate (163)



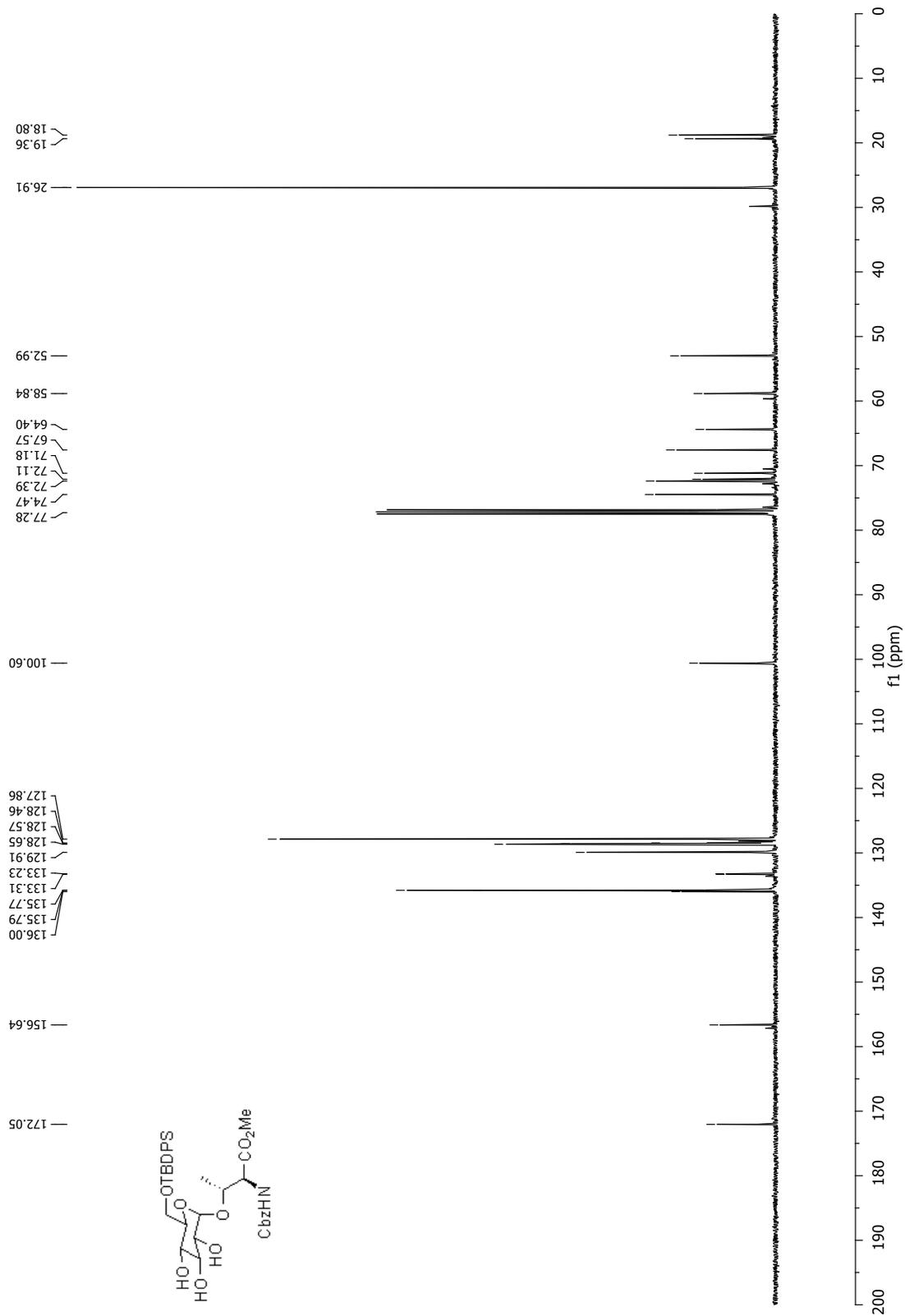
Méthyl *N*-(Benzyloxycarbonyl)-3-*O*-(6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl)- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-L-sérinate (164)



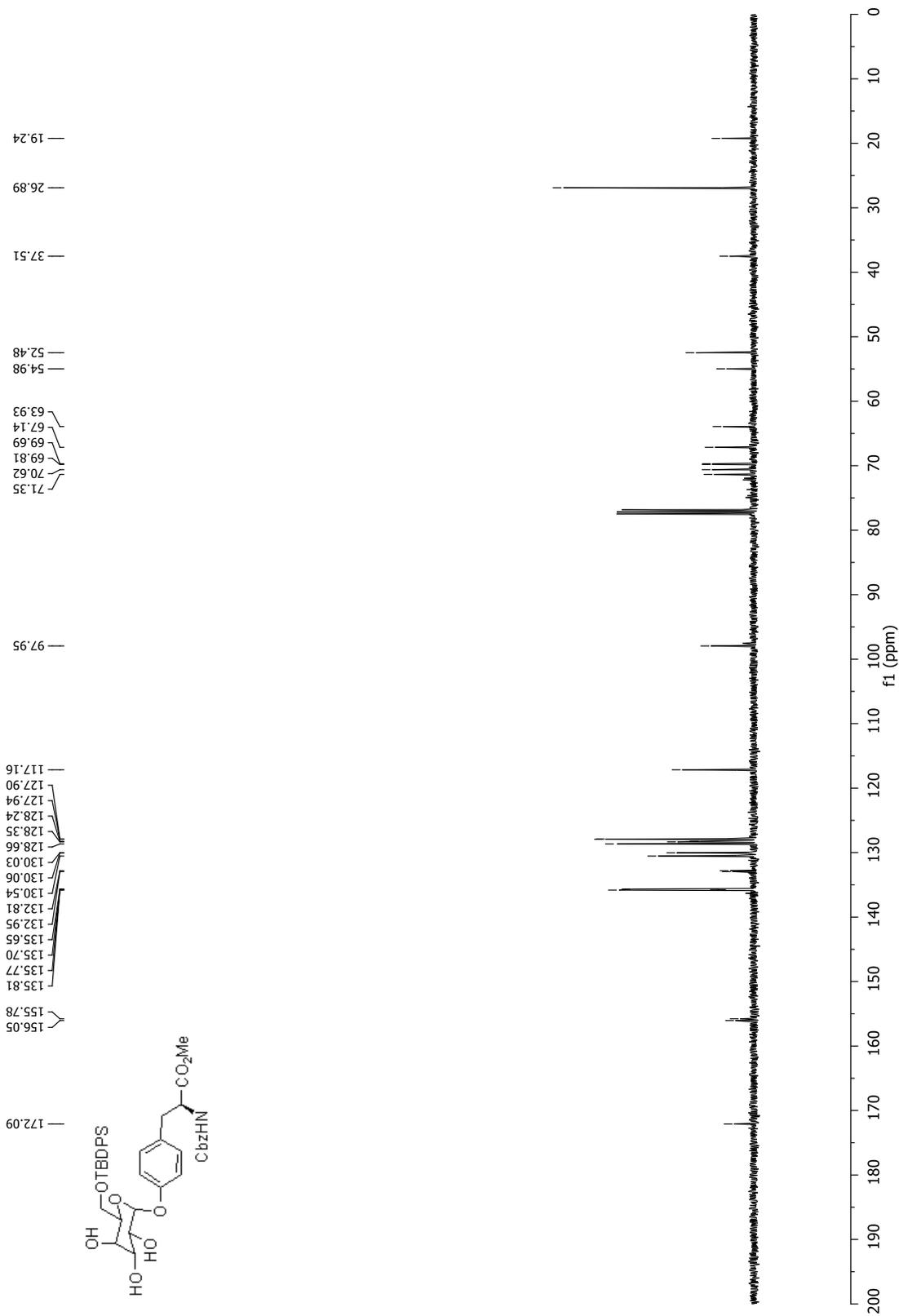
Méthyl *N*-(benzyloxycarbonyl)-3-*O*-(6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl)- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-L-thréoninate (165)



Méthyl *N*-(benzyloxycarbonyl)-3-*O*-(6-*O*-*tert*-butyldiphénylesilyl)- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-L-thréoninate (166)

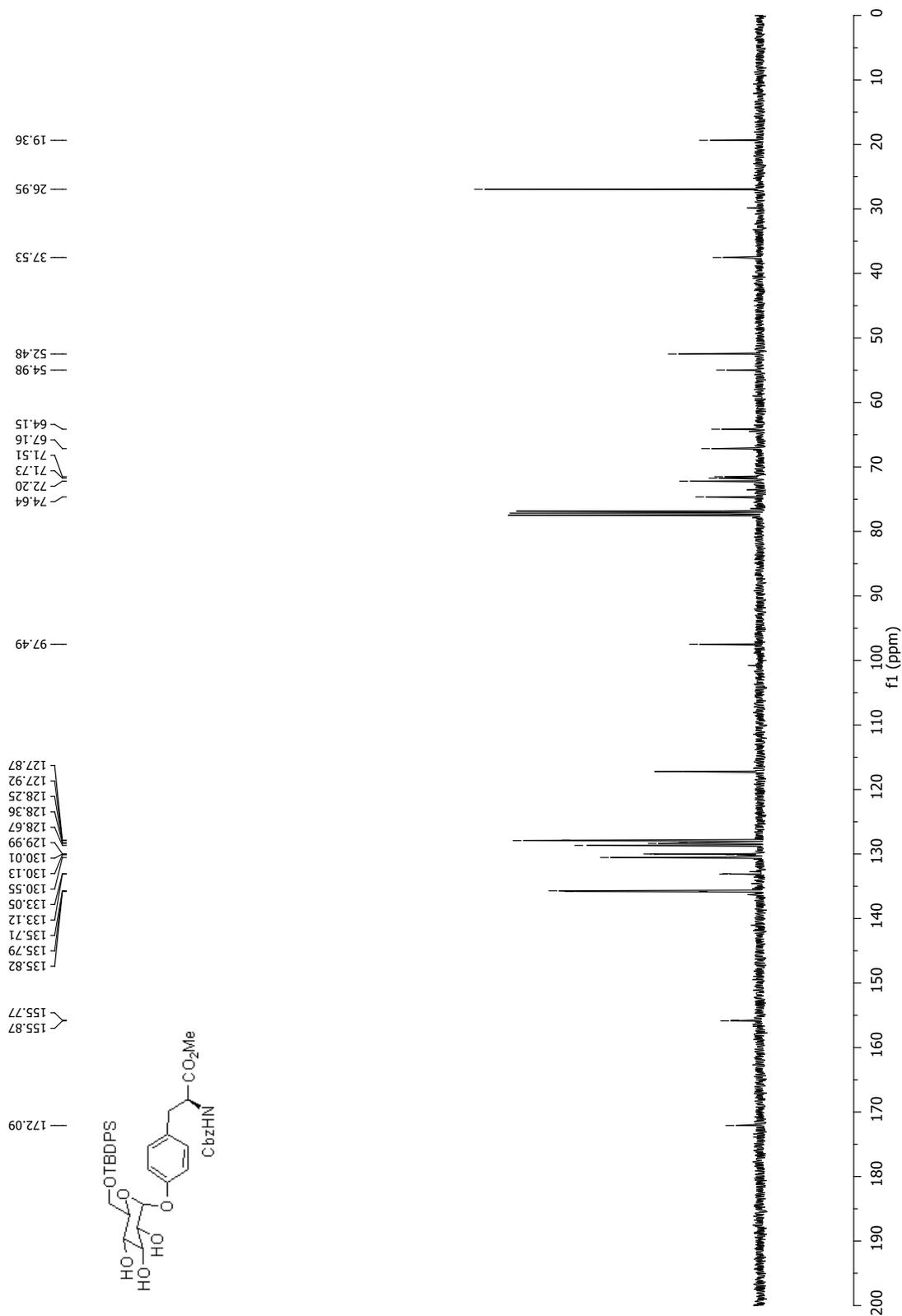


**Méthyl *N*-(benzyloxycarbonyl)-*O*-(6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl)- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-L-tyrosinate (167)**

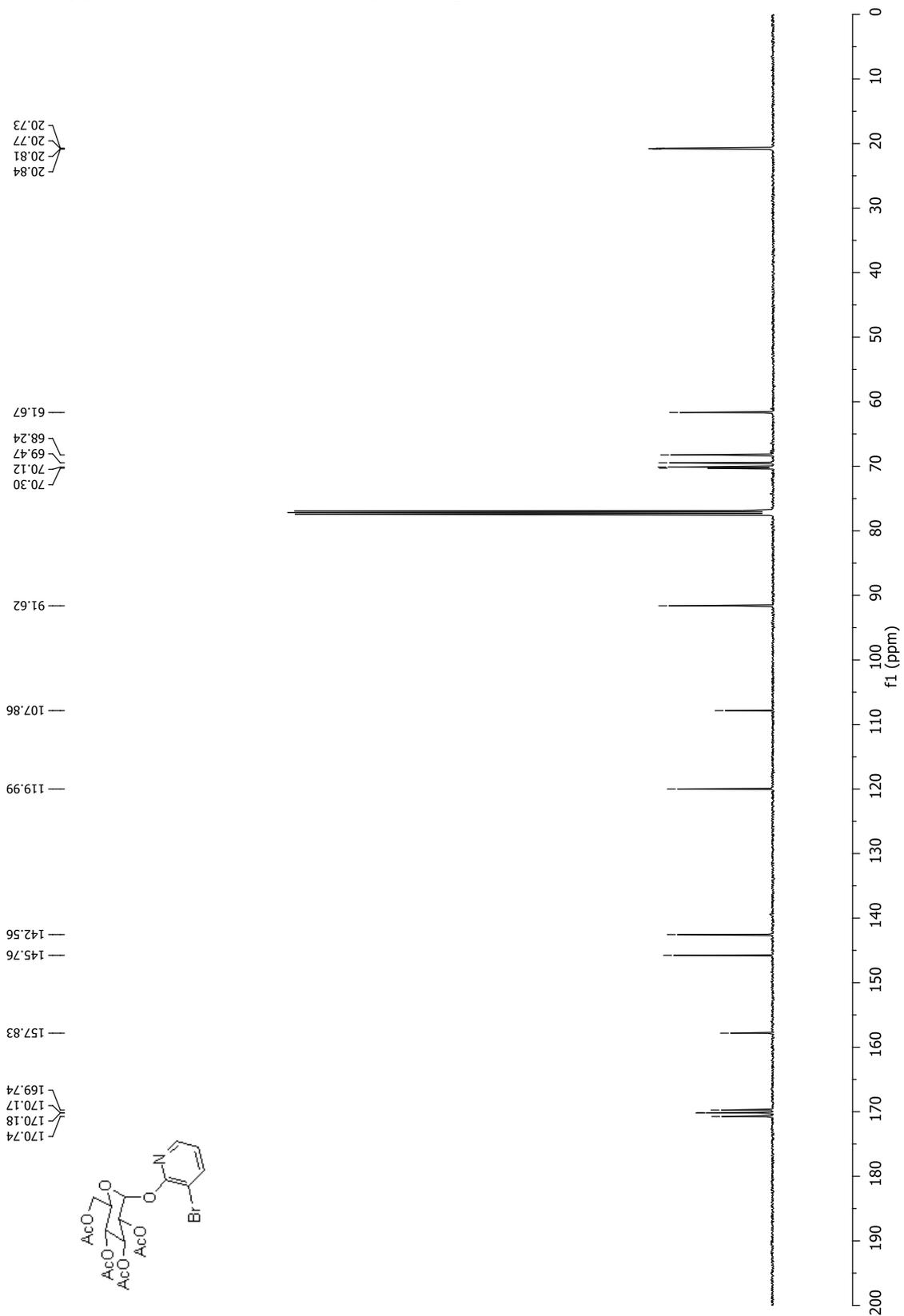


Méthyl  
tyrosinate (168)

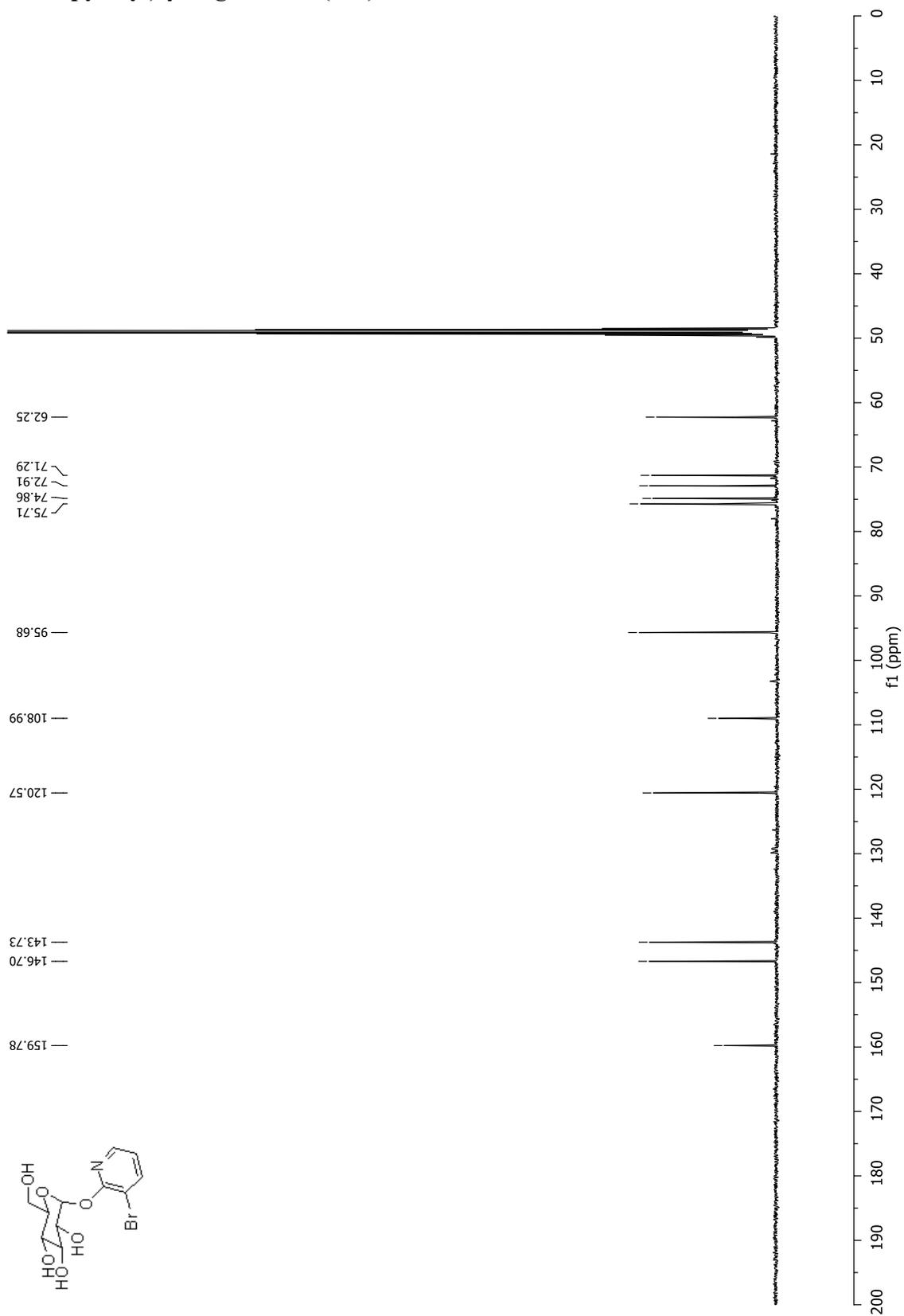
*N*-(benzyloxycarbonyl)-*O*-(6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl)- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-L-



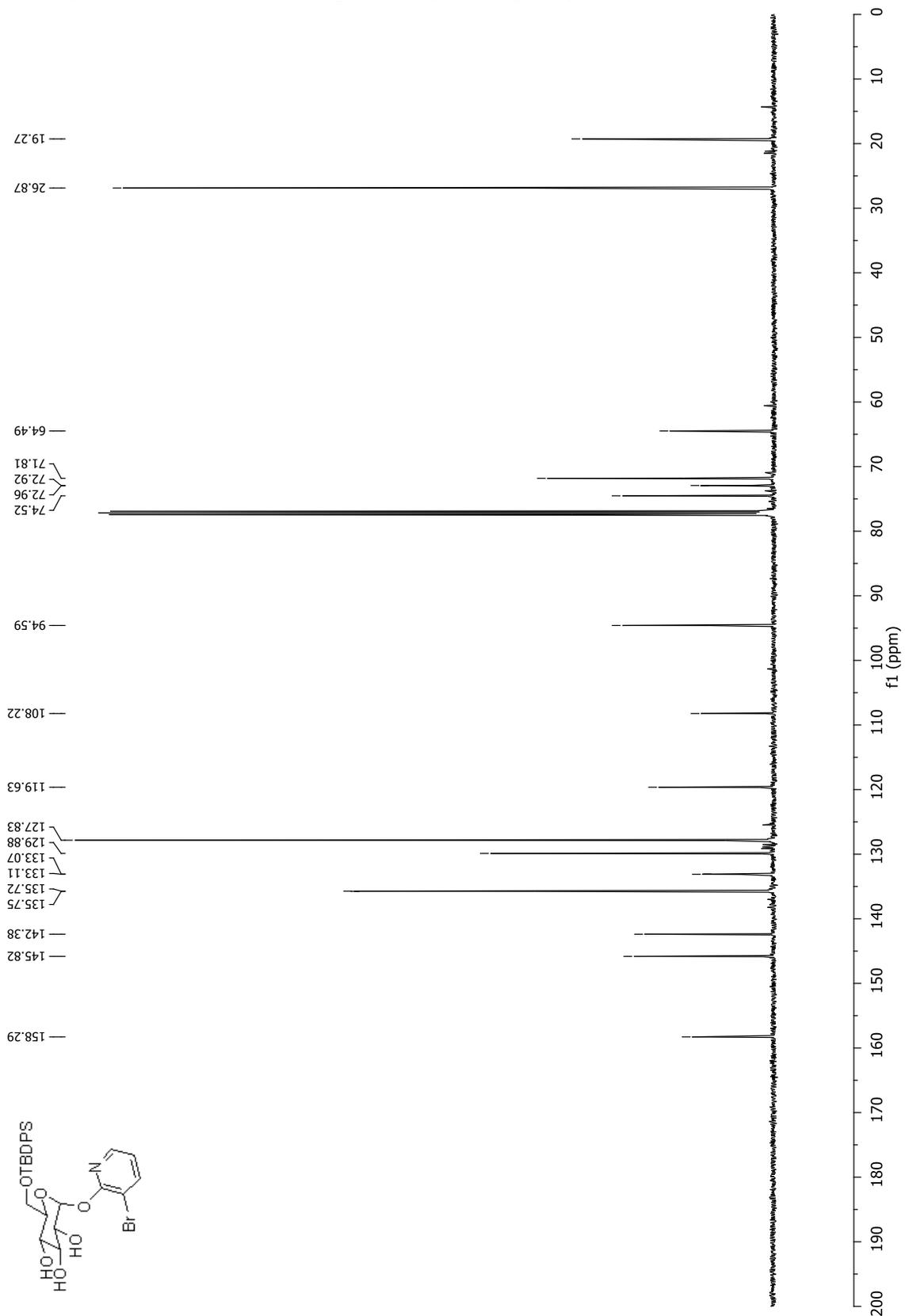
(3-Bromo-2-pyridyl)-2,3,4,6-tétra-O-acétyl- $\alpha$ -D-glucoside (172)



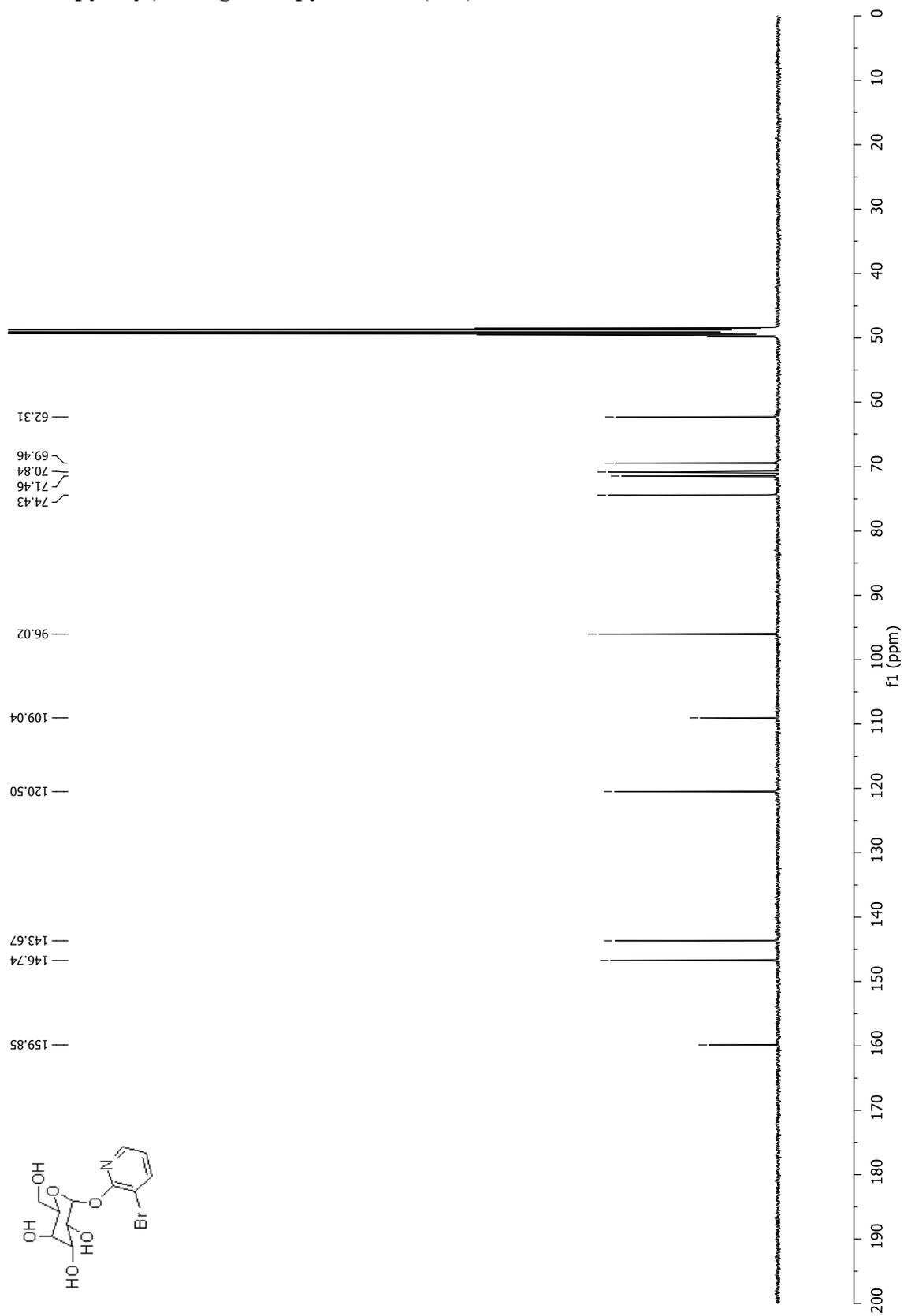
# (3-Bromo-2-pyridyl)-β-D-glucoside (173)



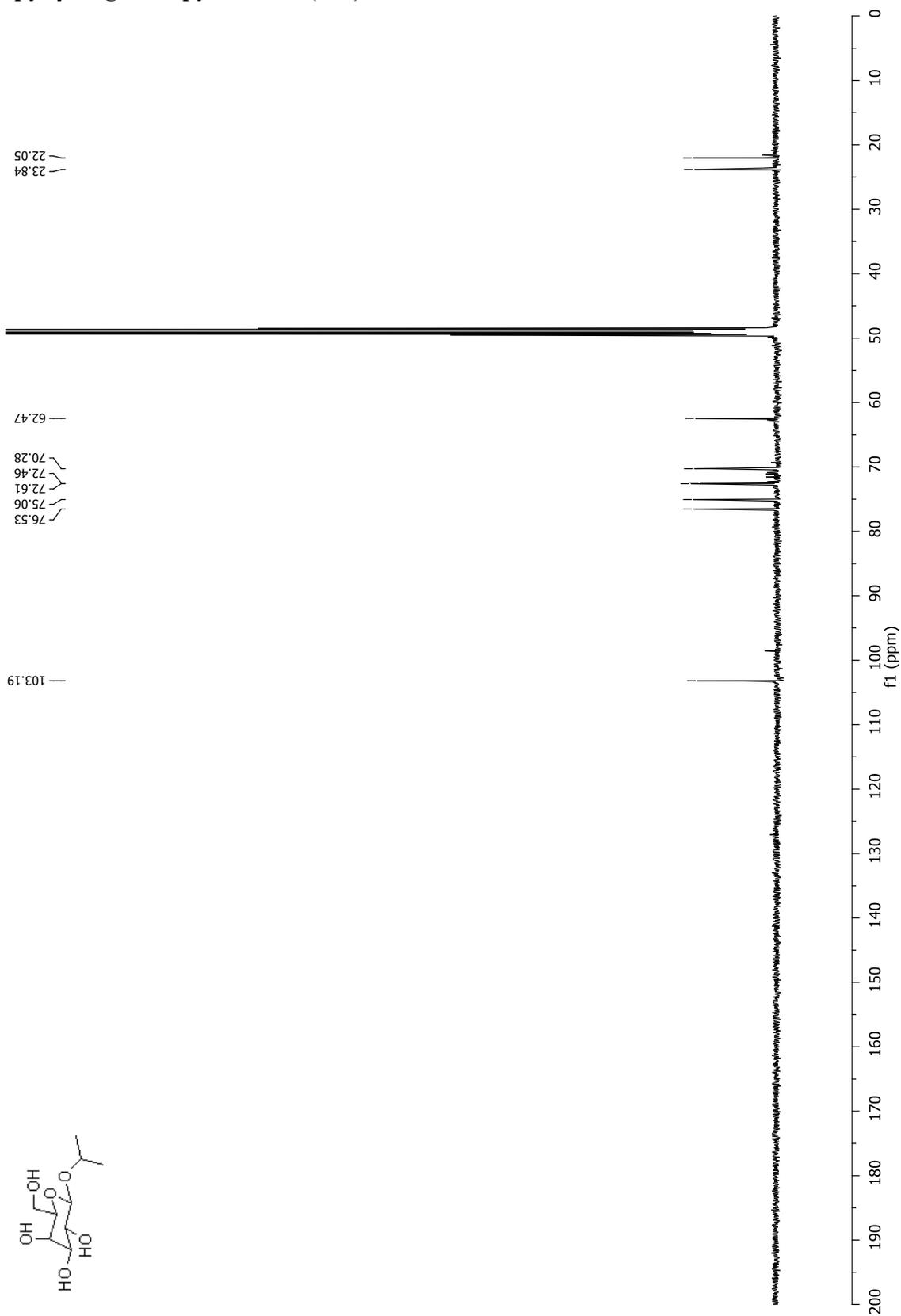
**(3-Bromo-2-pyridyl)-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (174)**



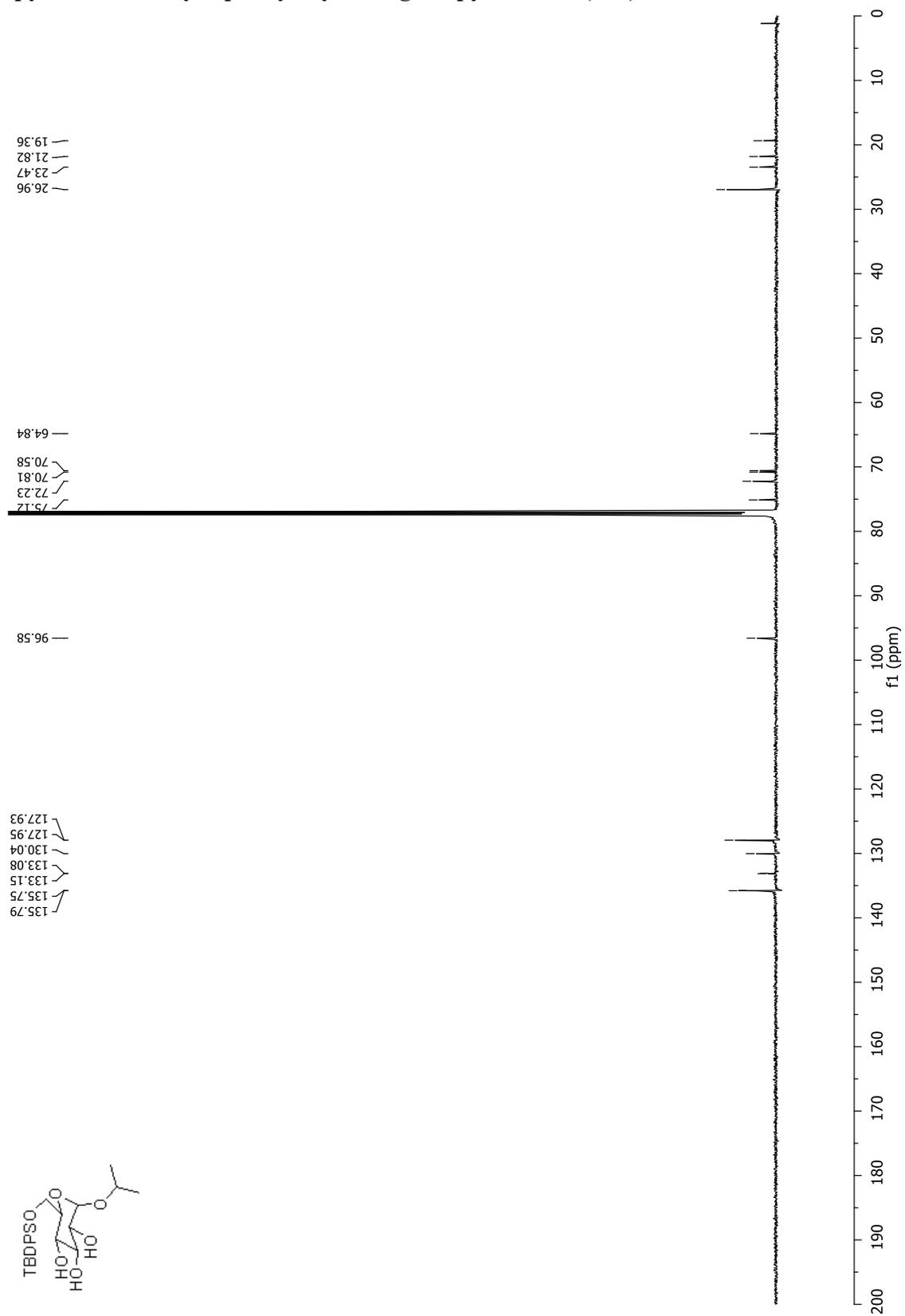
**(3-Bromo-2-pyridyl)- $\alpha$ -D-galactopyranoside (175)**



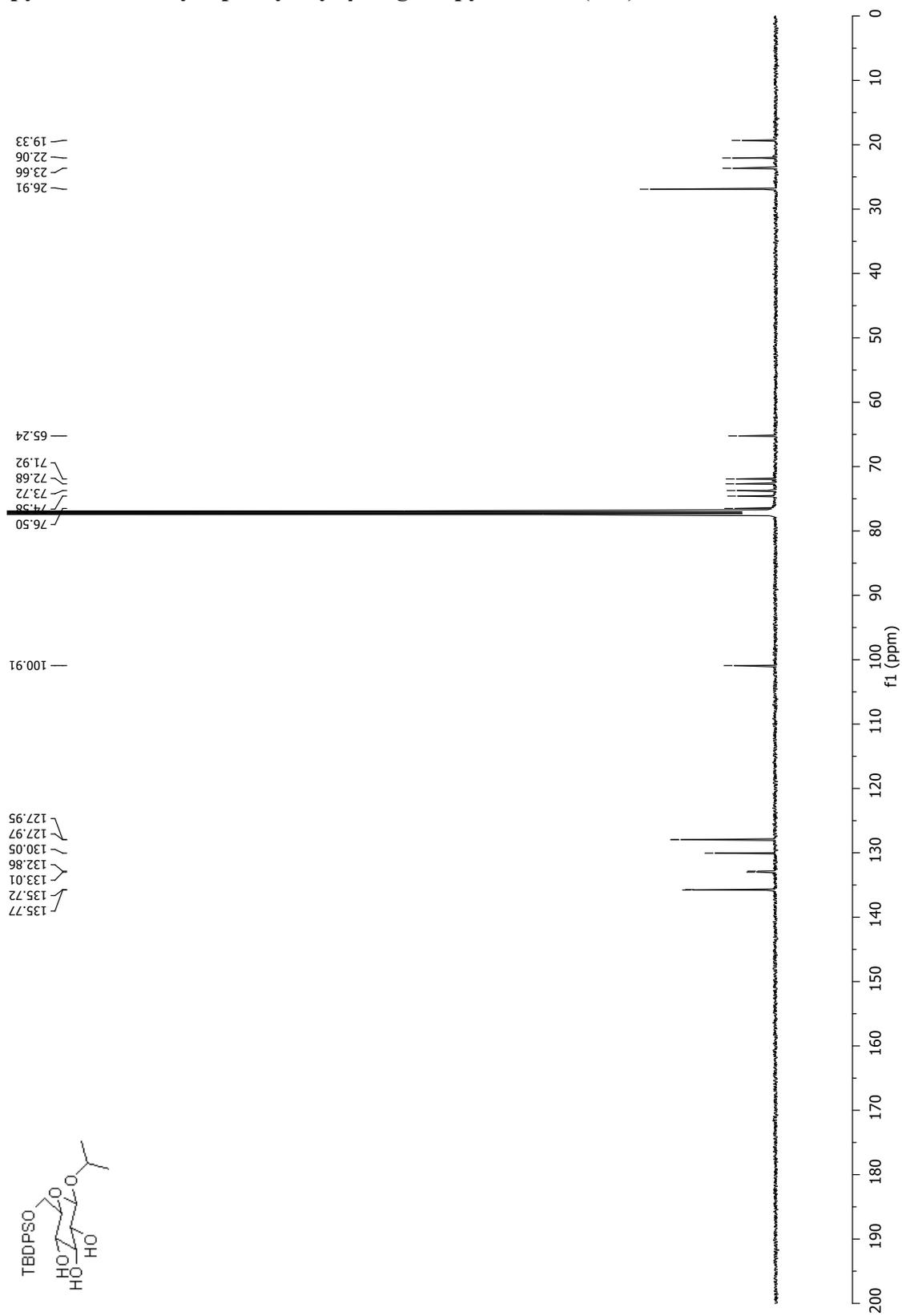
*iso*-Propyl- $\beta$ -D-galactopyranoside (176)



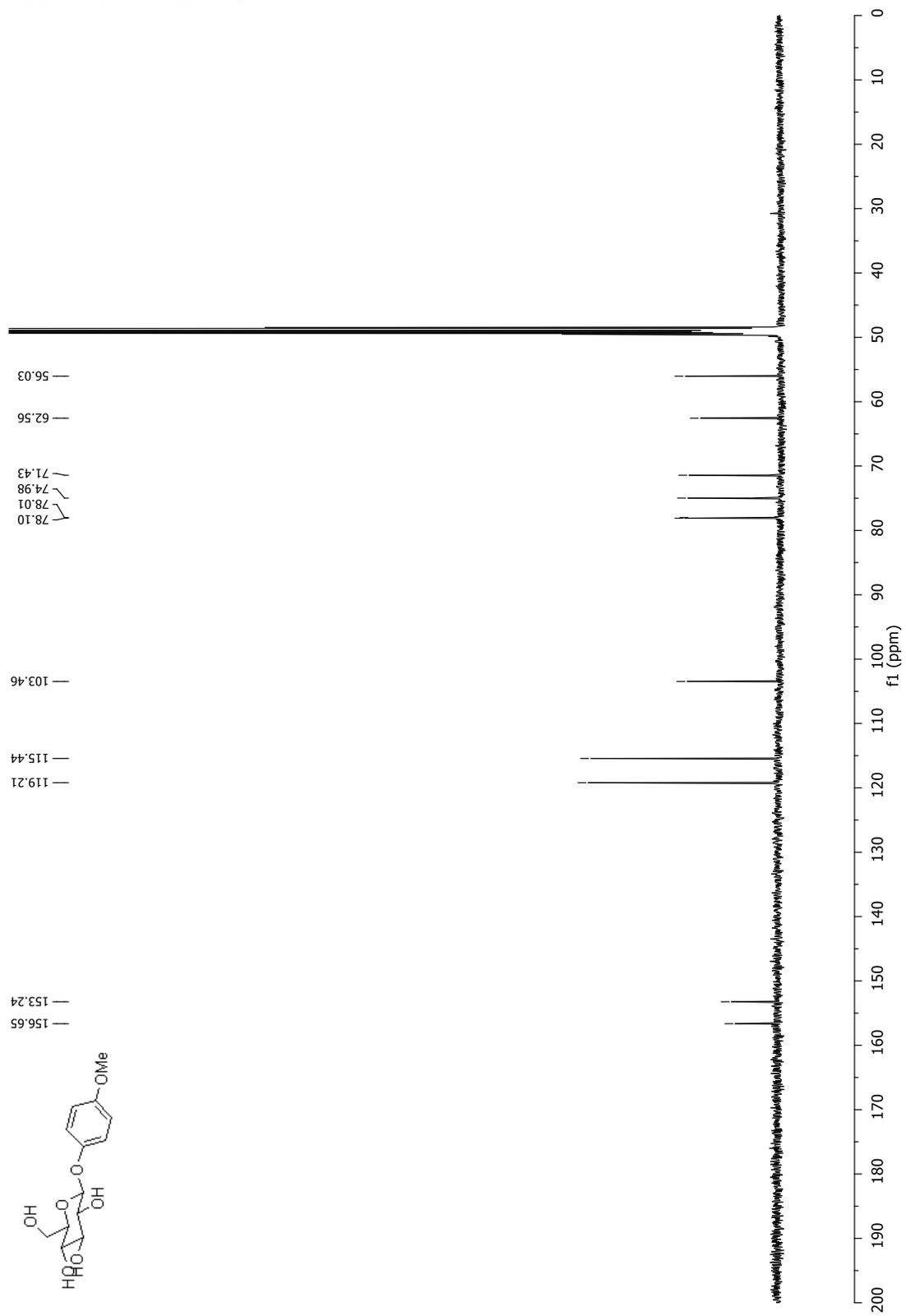
*iso*-Propyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (177)



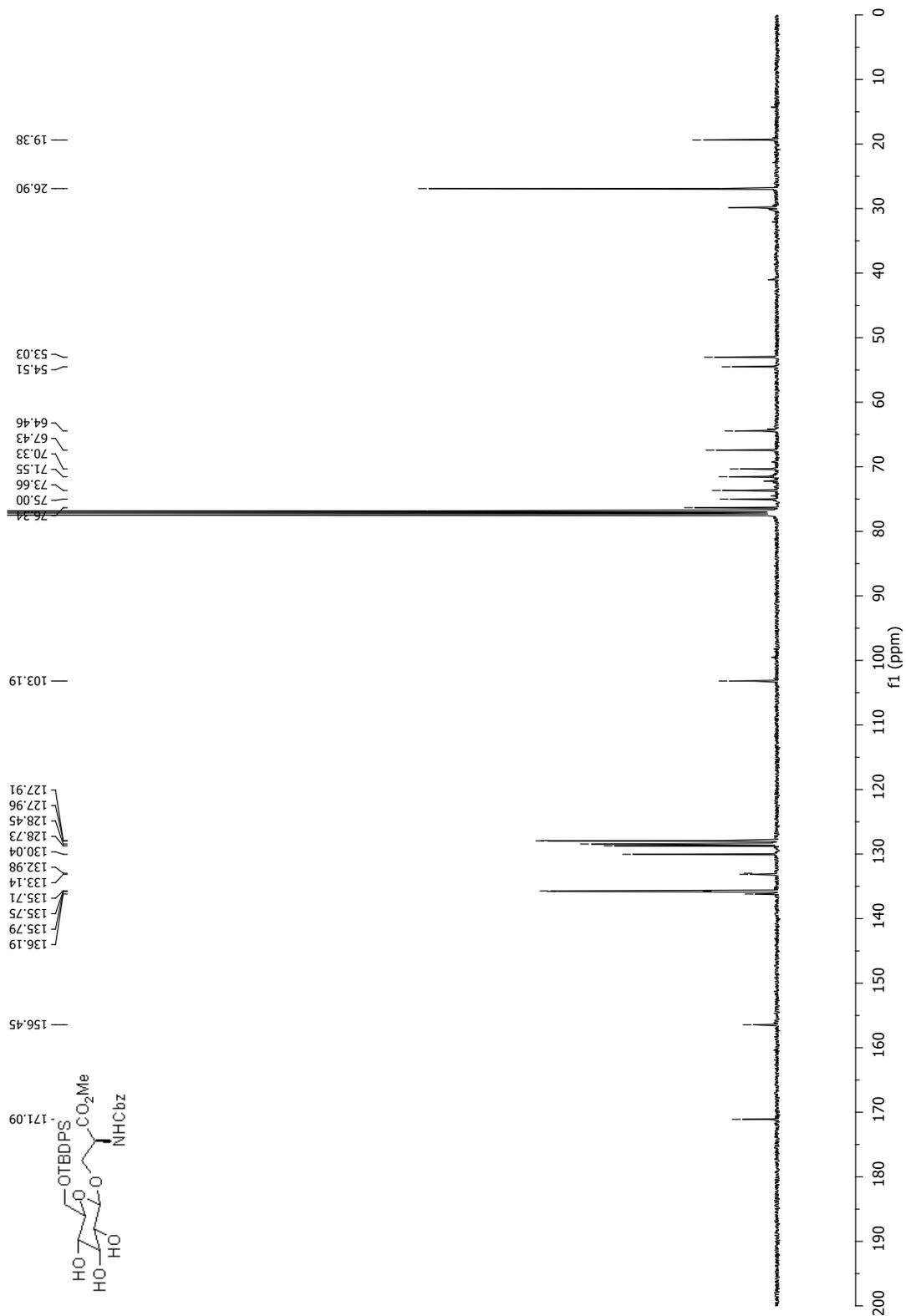
*iso*-Propyl 6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (179)



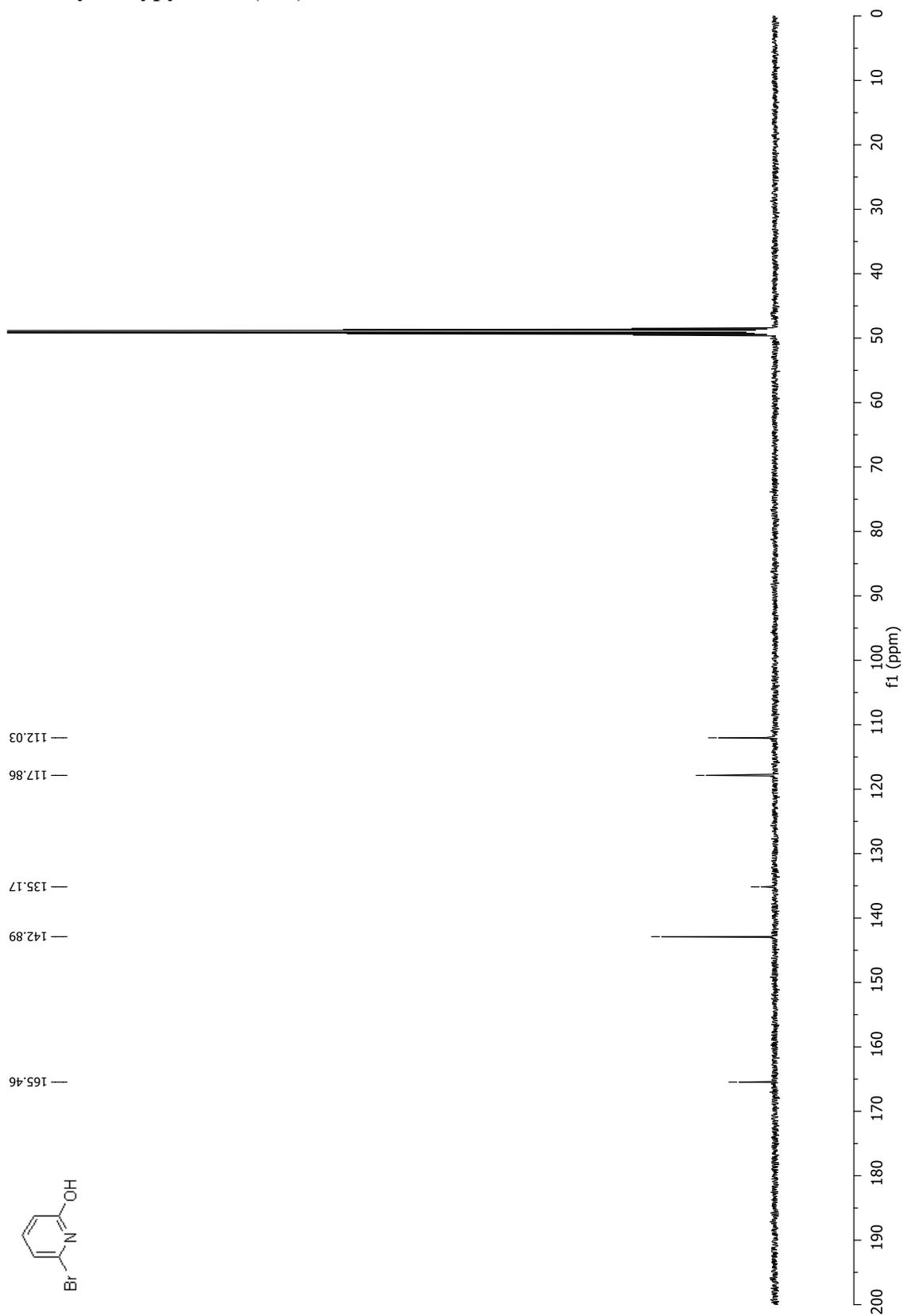
# 4-Méthoxyphényl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (181)



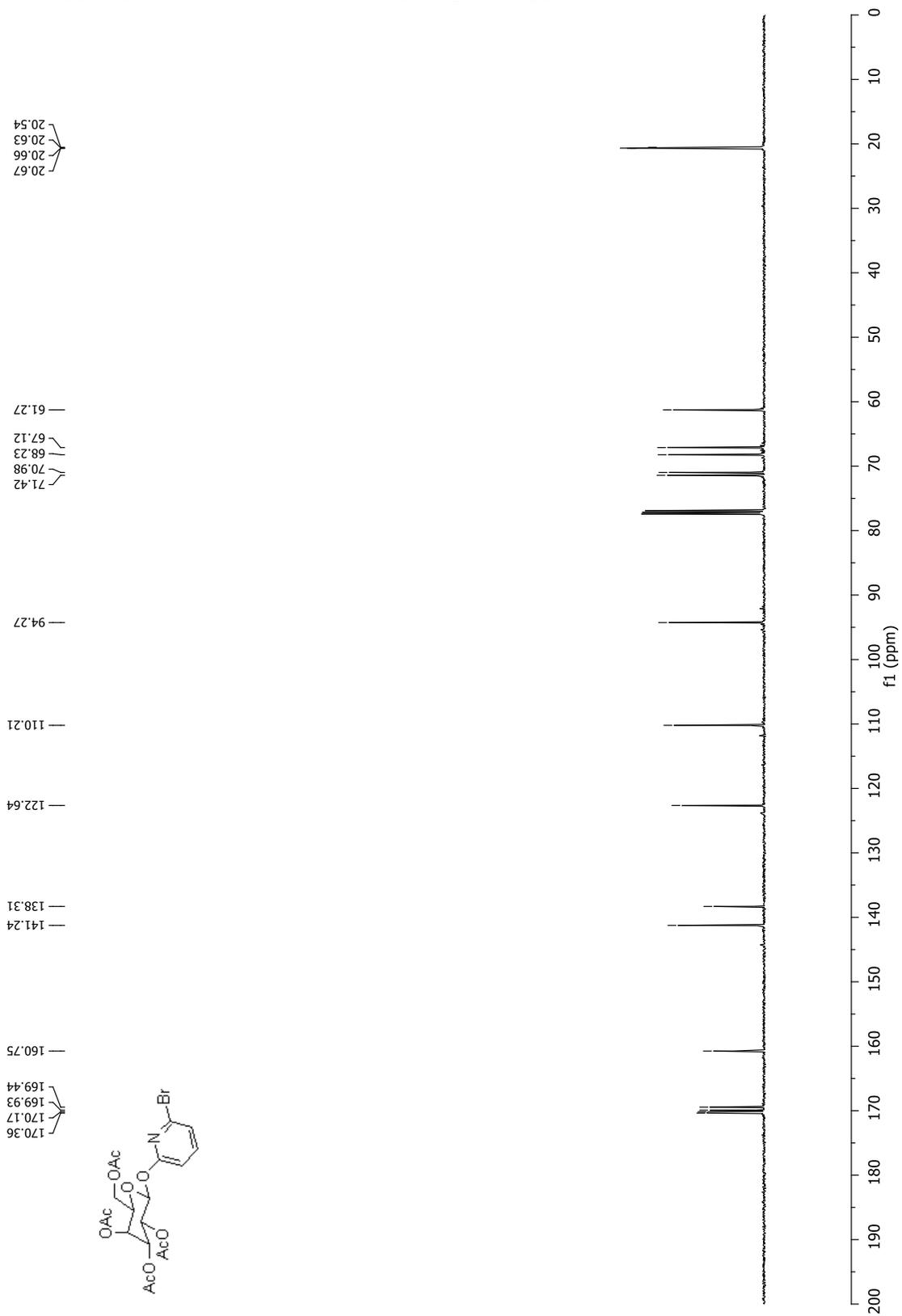
Méthyl *N*-(Benzyloxycarbonyl)-3-*O*-(6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl)- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-L-sérinate (182)



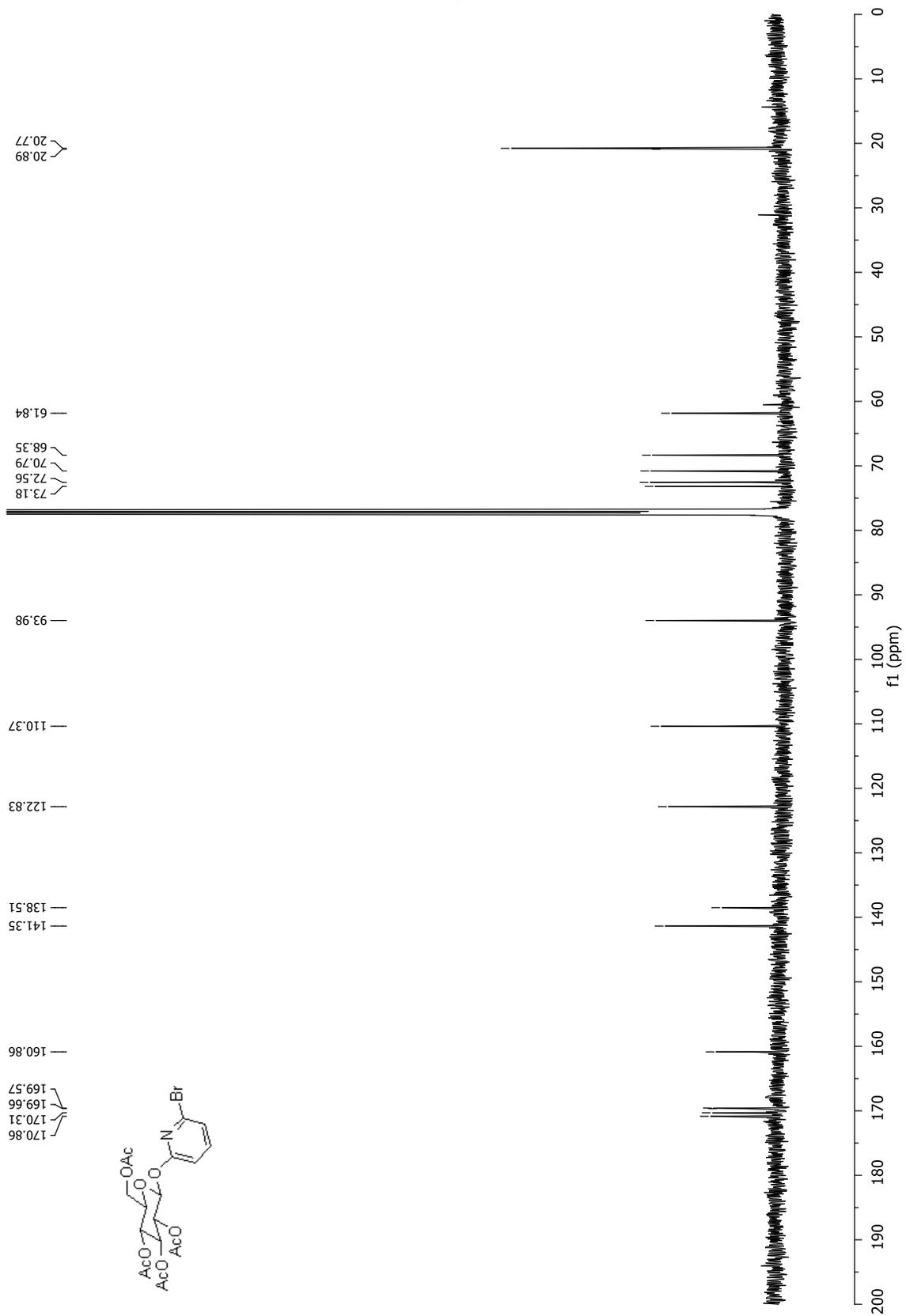
# 6-Bromo-2-hydroxypyridine (184)



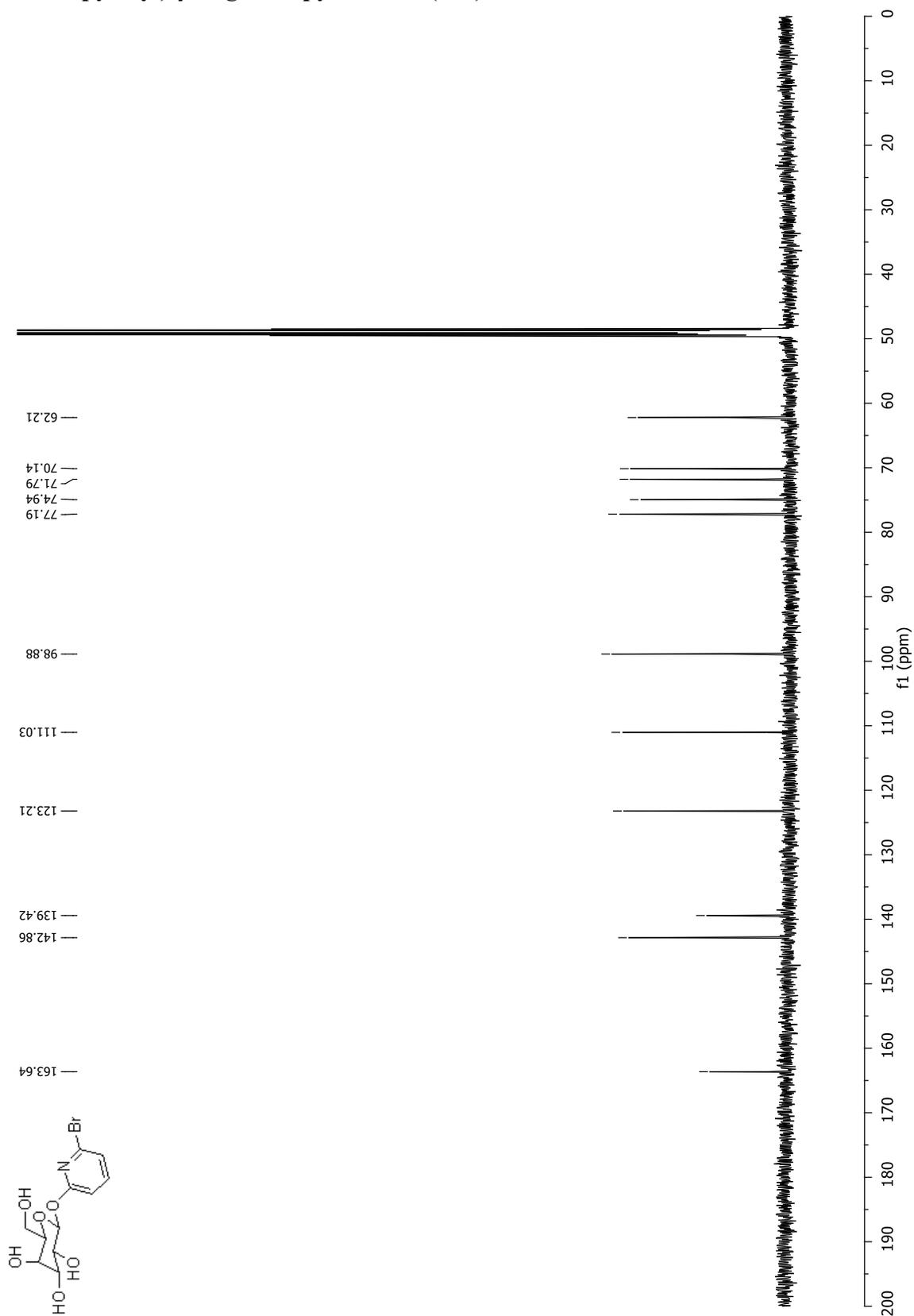
**(6-Bromo-2-pyridyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranoside (186)**



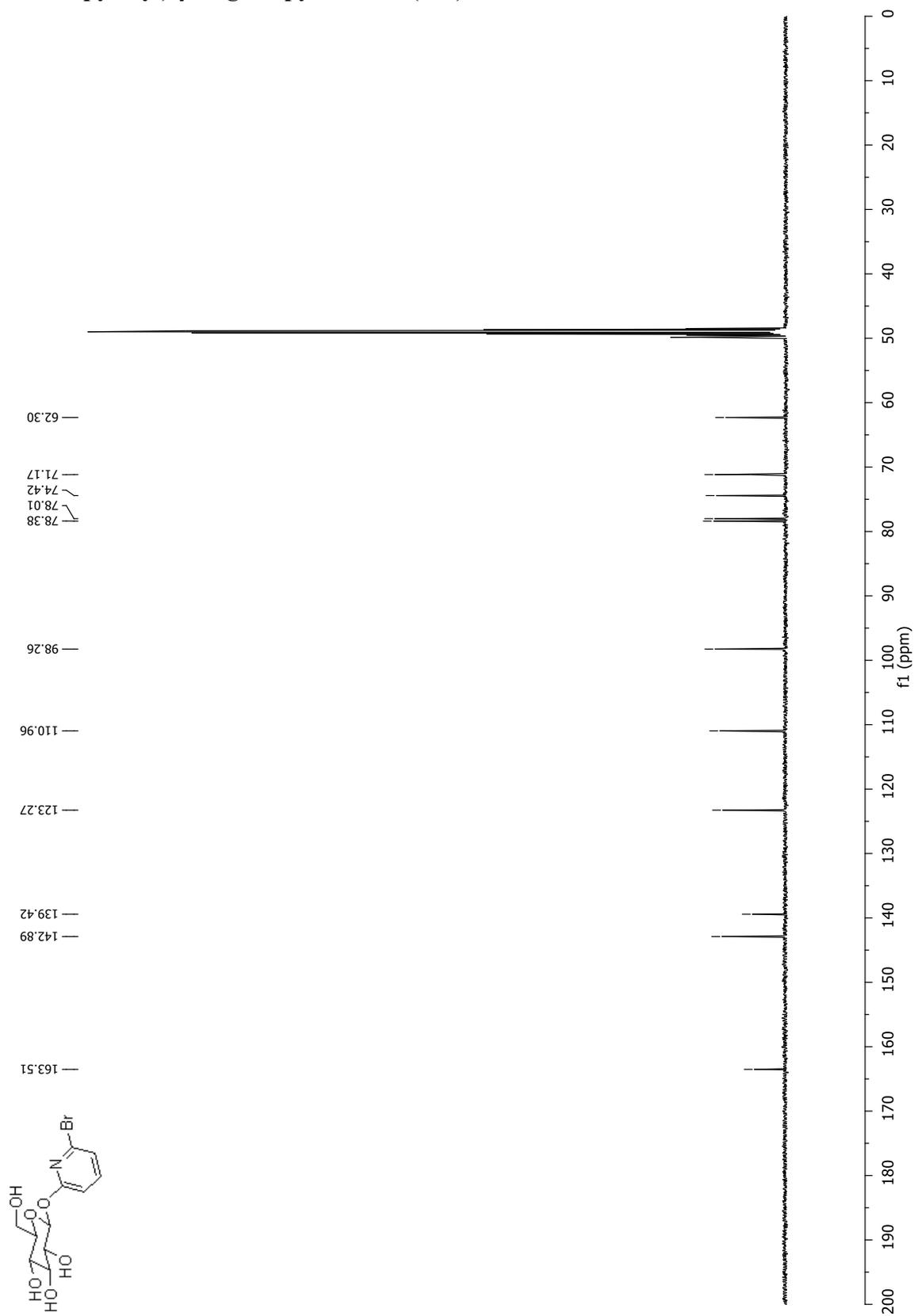
(6-Bromo-2-pyridyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranoside (187)



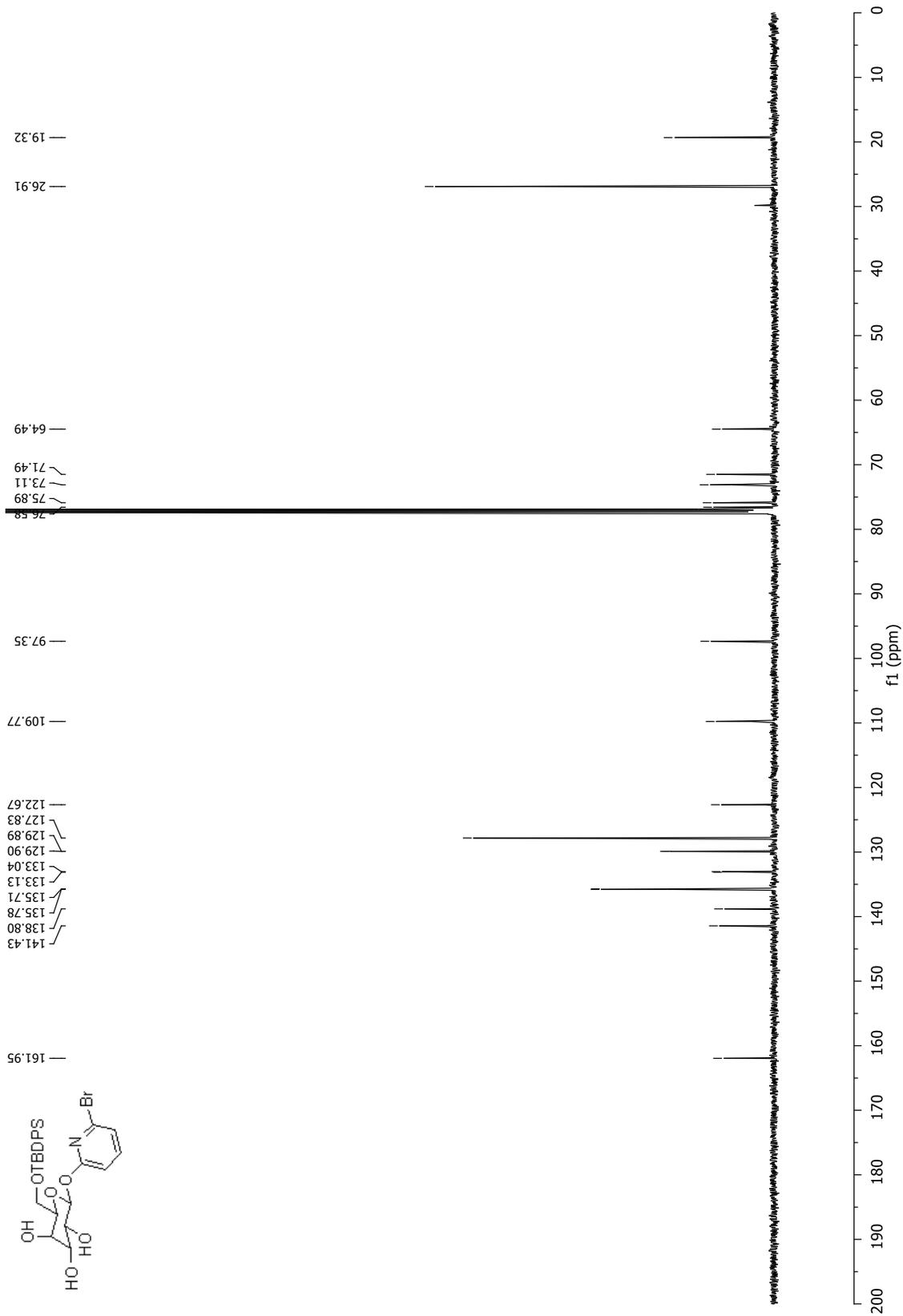
(6-Bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-galactopyranoside (188)



# (6-Bromo-2-pyridyl)- $\beta$ -D-glucopyranoside (189)

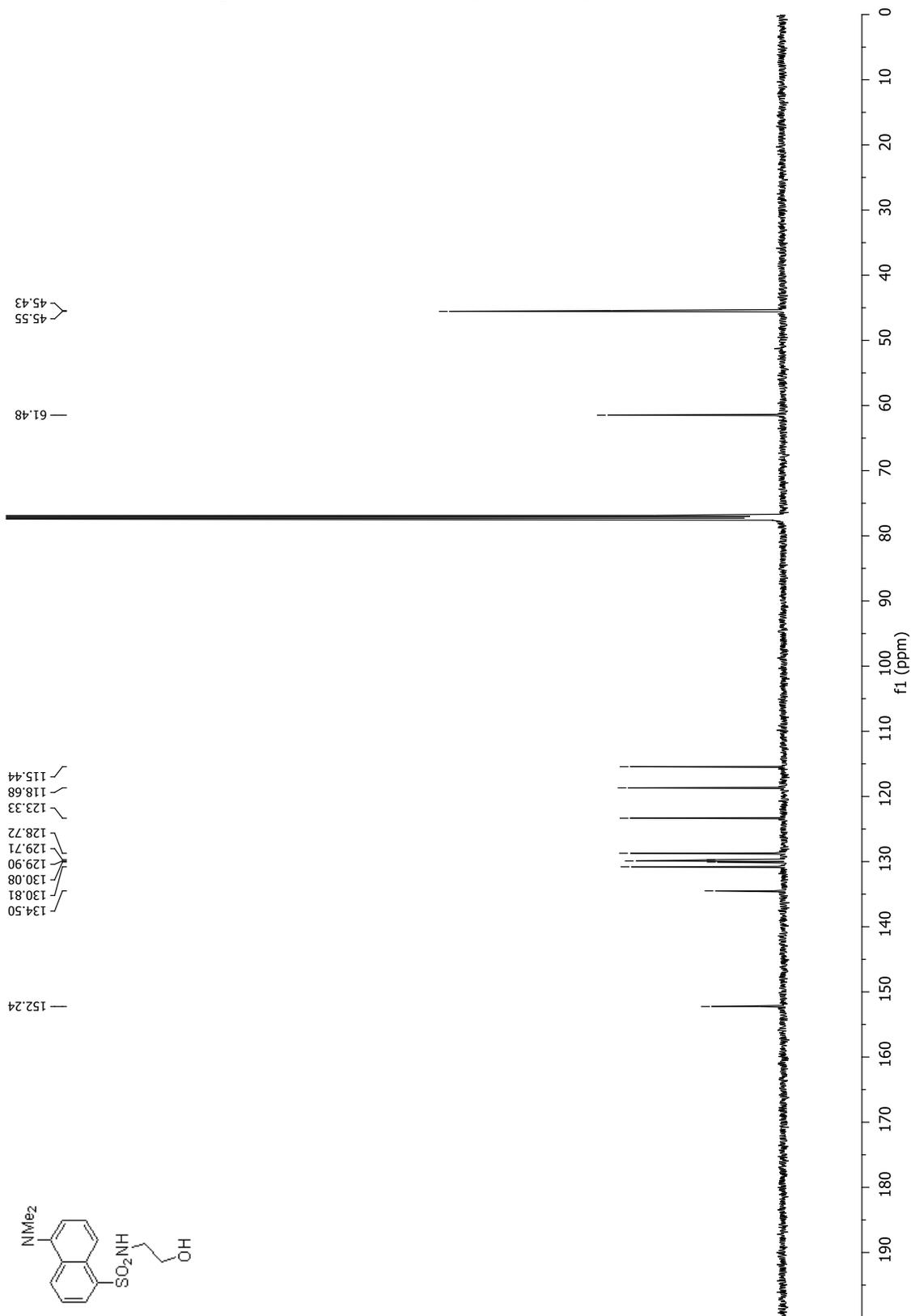


(6-Bromo-2-pyridyl)-6-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl- $\beta$ -D-galactopyranoside (190)

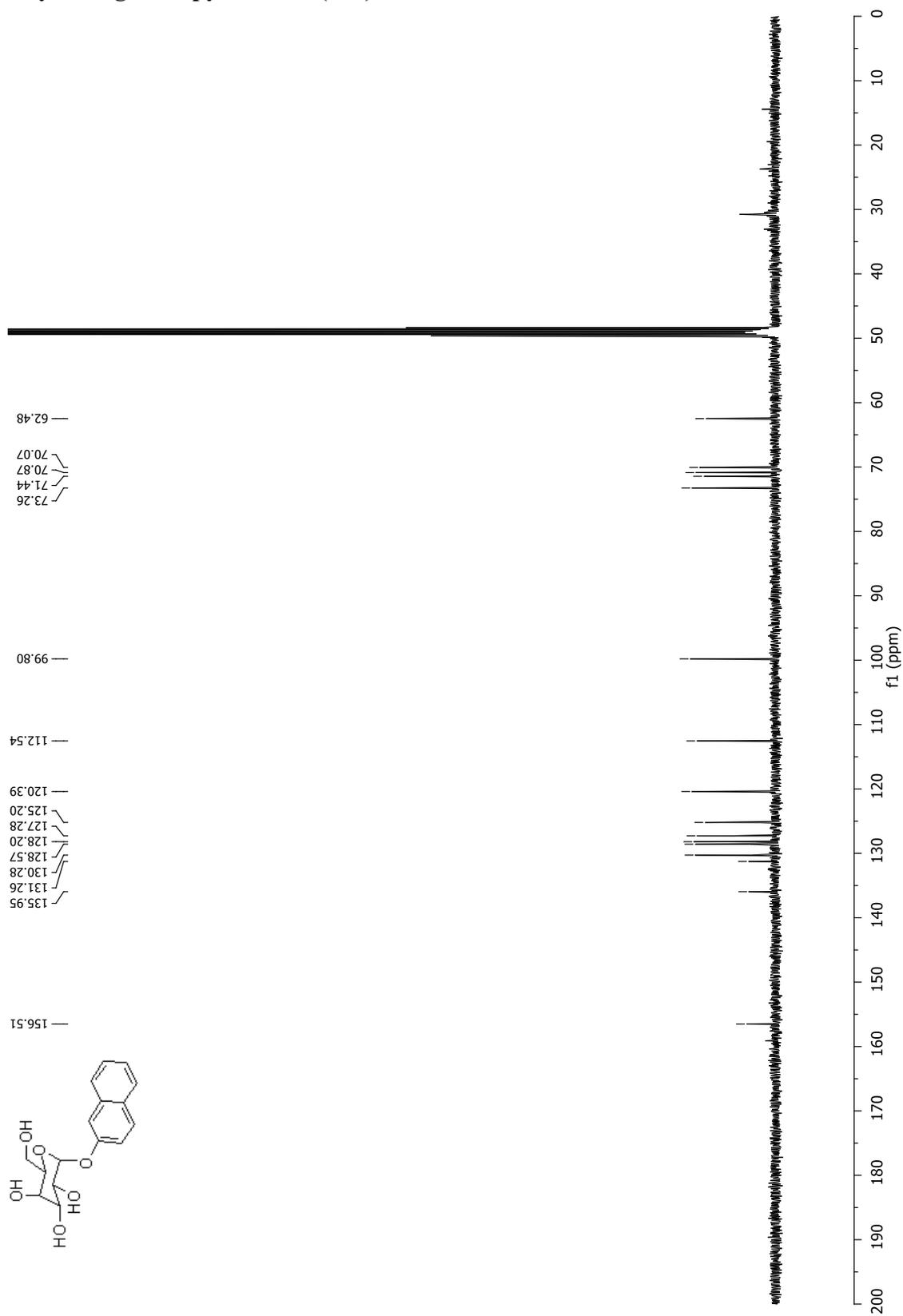




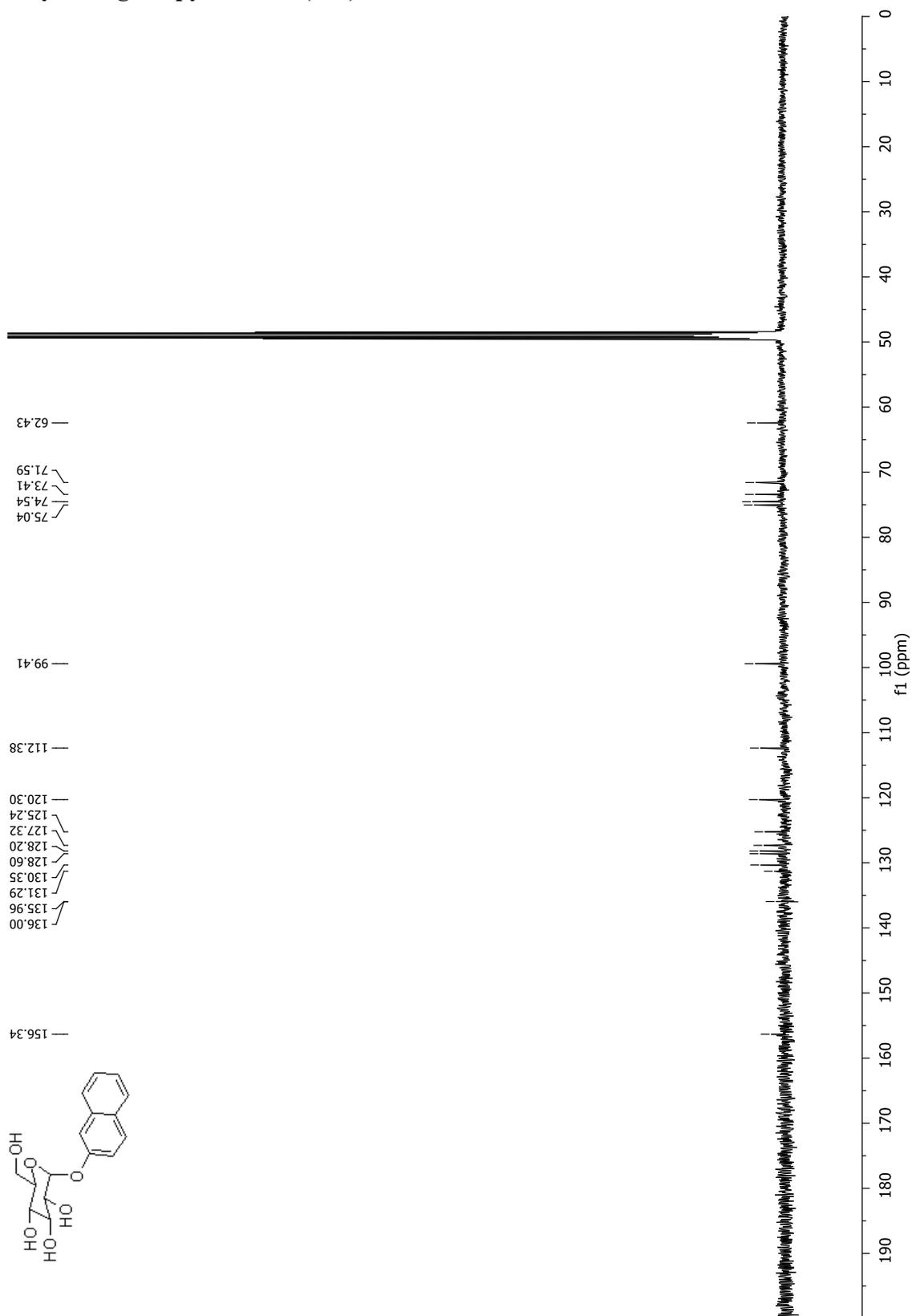
# 5-(*N,N*-Diméthylamino)naphthalène-1-sulfon(2-hydroxyéthyl)amide (198)



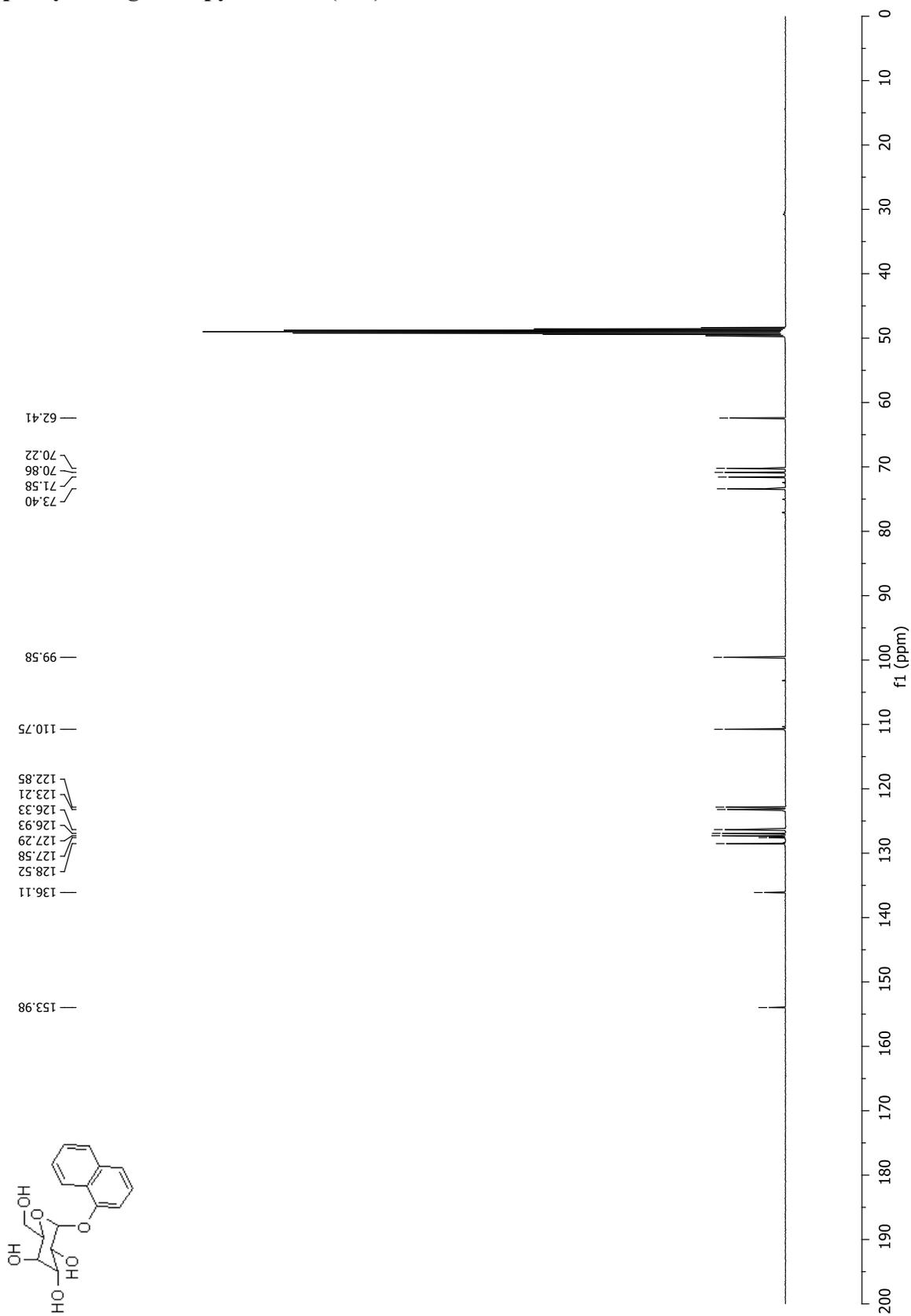
# 2-Naphthyl $\alpha$ -D-galactopyranoside (206)



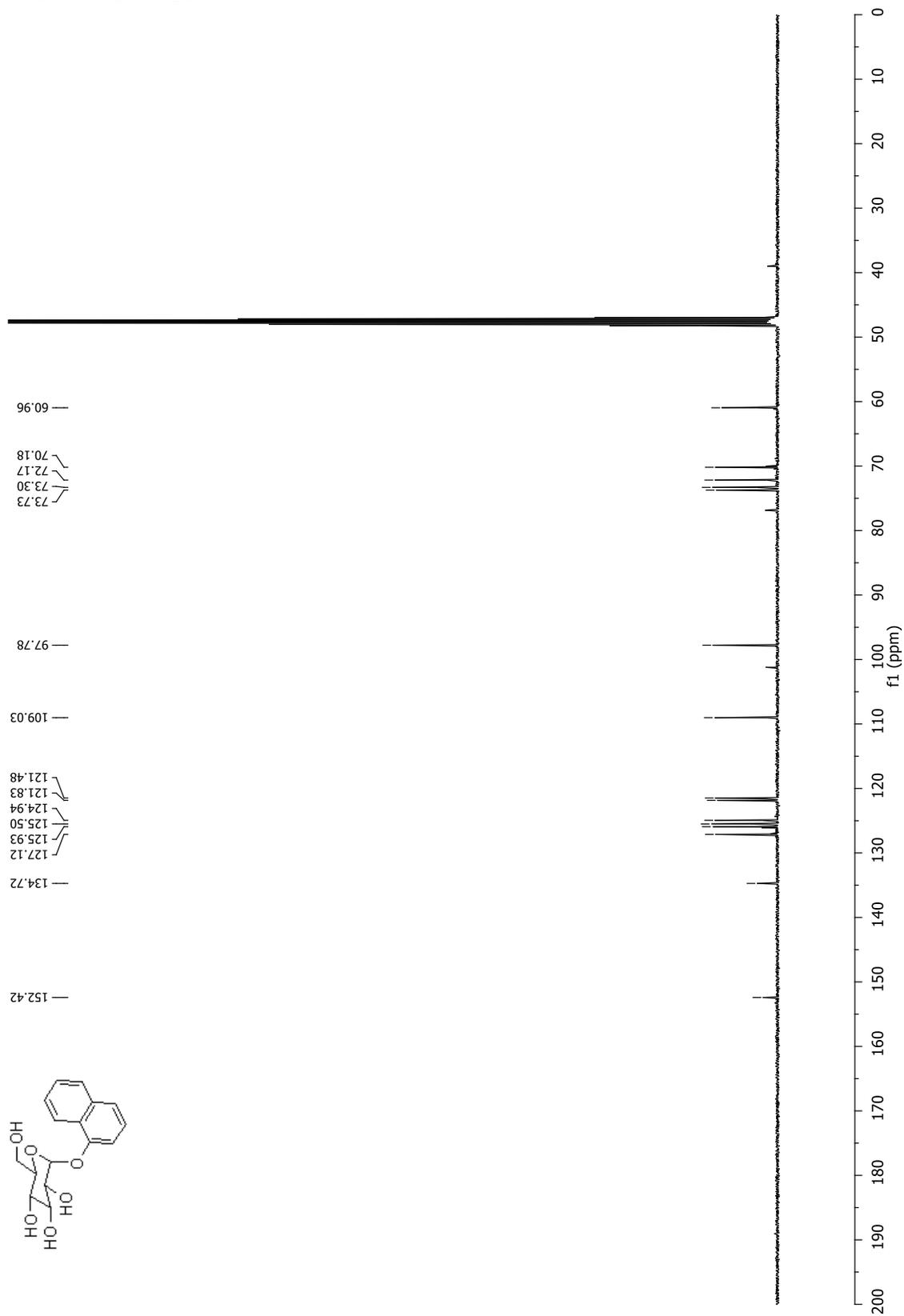
# 2-Naphthyl $\alpha$ -D-glucopyranoside (207)



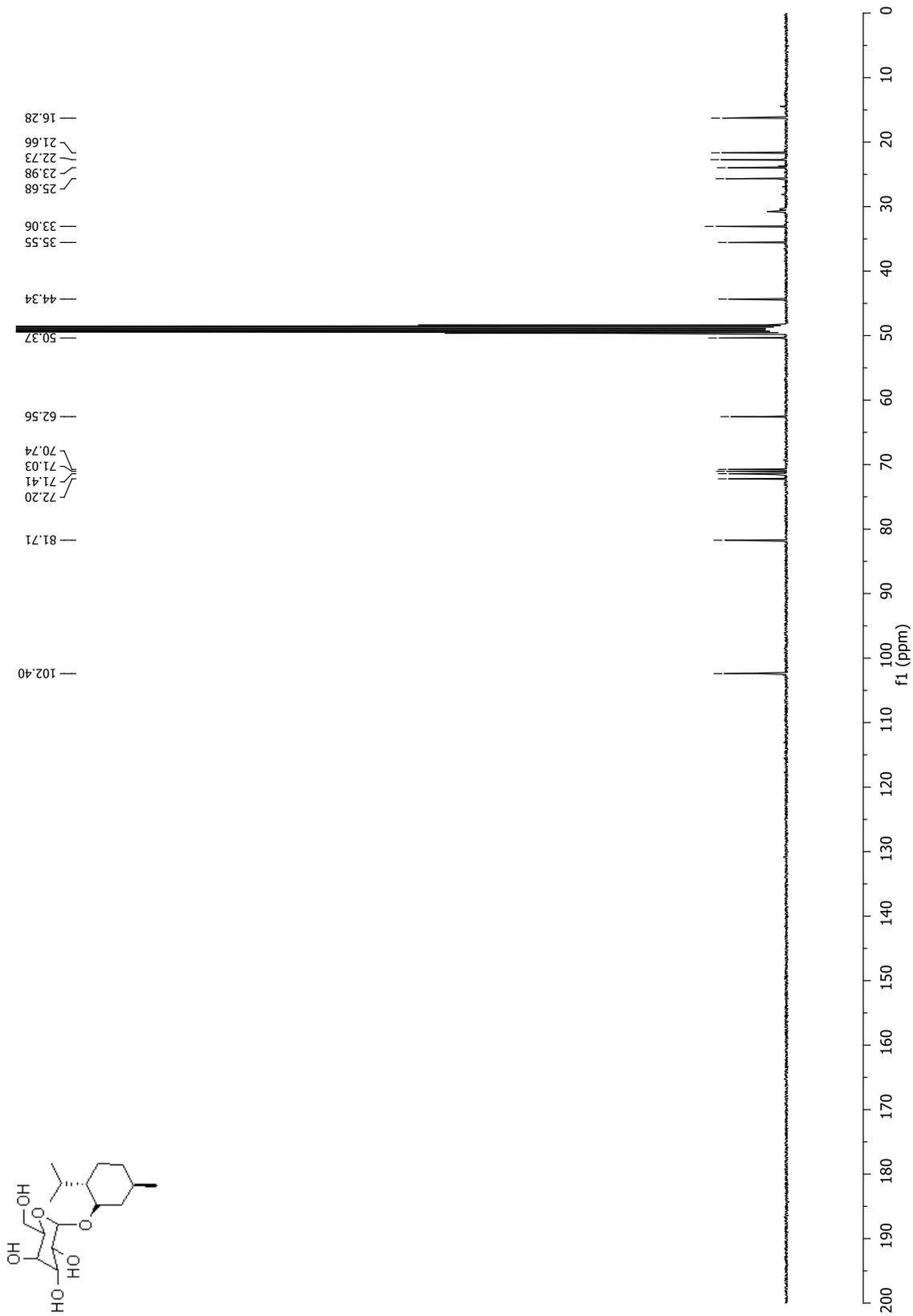
# 1-Naphthyl $\alpha$ -D-galactopyranoside (208)



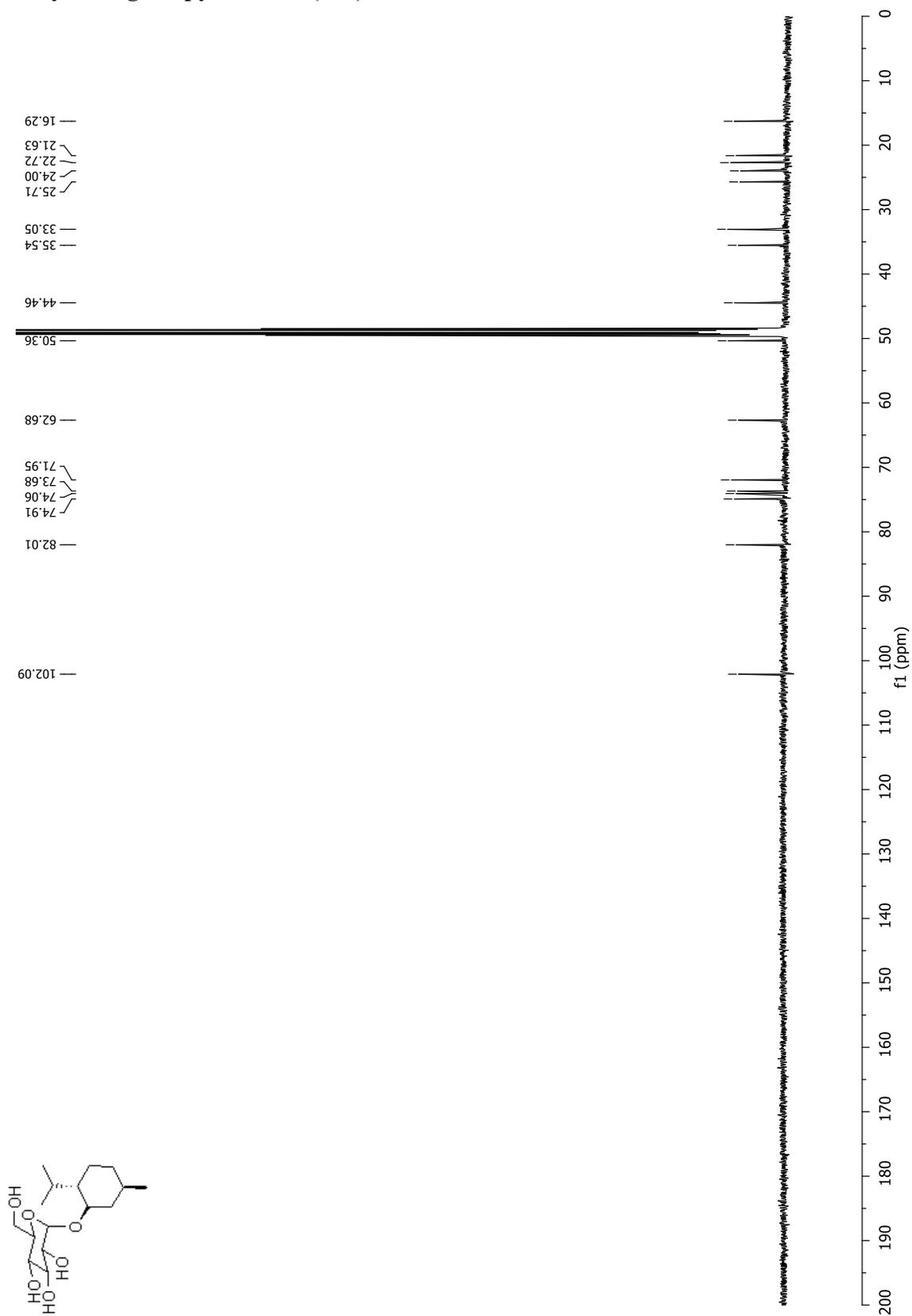
# 1-Naphthyl $\alpha$ -D-glucopyranoside (209)



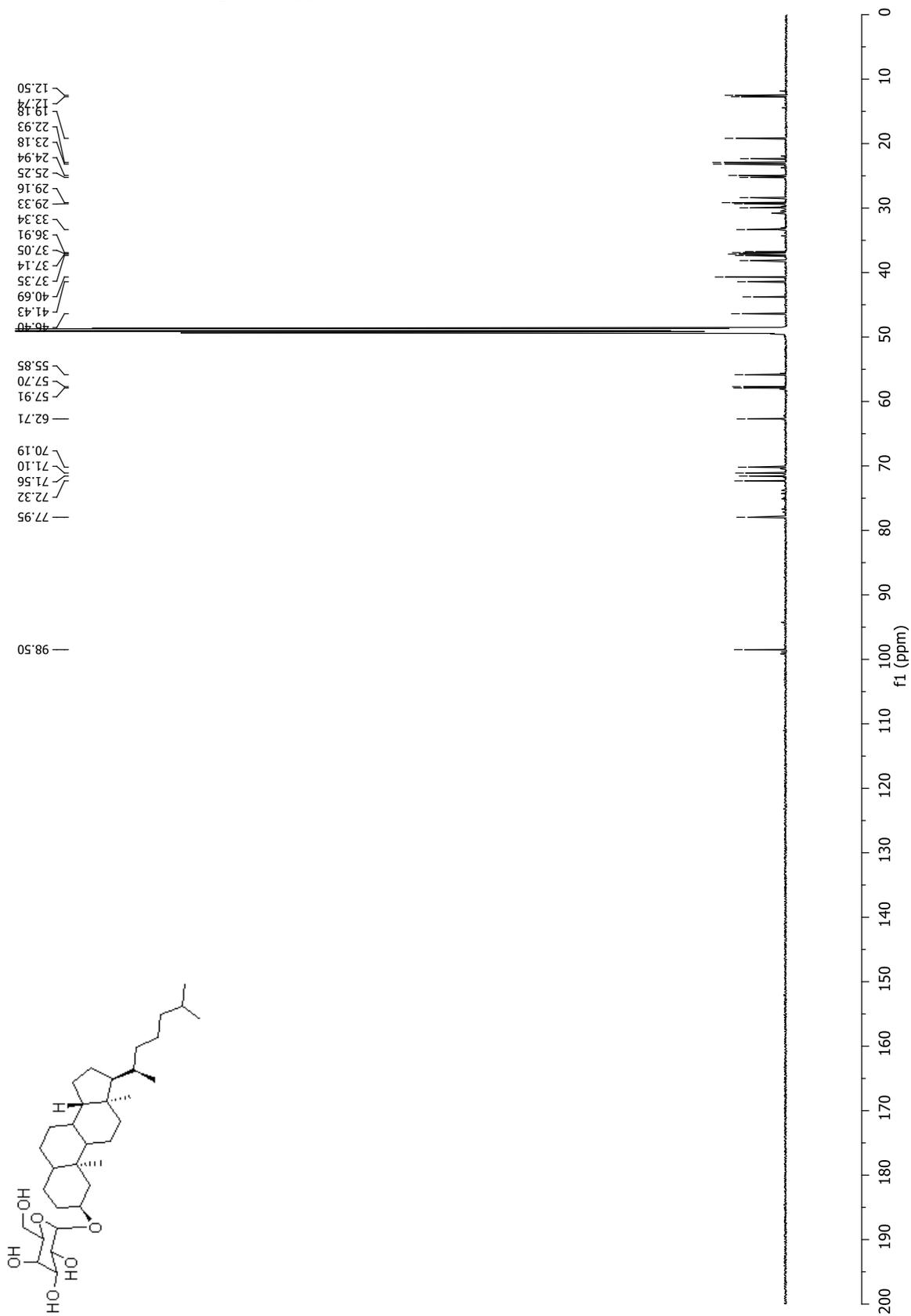
**(-)-Menthyl  $\alpha$ -D-galactopyranoside (210)**



# (-)-Menthyl $\alpha$ -D-glucopyranoside (211)



# Dihydrocholestanyl $\alpha$ -D-galactopyranoside (212)



# Dihydrocholestanyl $\alpha$ -D-glucopyranoside (213)

