

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Synthèse des O-Aryl glycosides ainsi que le design et la génération
de nouvelles classes de groupes partants

par
Laila Dafik

Département de chimie
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.) en chimie

Août 2003

©Laila Dafik, 2003



Identification du Jury

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

**Synthèse des O-aryl glycosides ainsi que le design et la génération de nouvelles
classes de groupes partants**

Présenté par
Laila Dafik

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Professeur William D. Lubell
Président du Jury:

Professeur Stephen Hanessian
Directeur de recherche

Professeur Jeffrey Wayne Keillor
Membre du jury:

Mémoire accepté le:

À ma famille

Summary

Carbohydrates are a ubiquitous class of biomolecules, much like proteins, nucleic acids and lipids. Indeed, not only are carbohydrates essential in metabolism and organismal function, they usually also decorate, or are part of, all the other three major classes of biomolecules in large numbers.

Aryl glycosides are a subset of carbohydrate compounds of particular interest. Carbohydrate moieties directly attached to aromatic groups via a C–O glycosidic bond are designated as *O*-aryl glycosides. They are abundant in nature, have important biological activities and are the focus of intensive research. In the present work, we have extended aryl α -D-hexopyranoside glycoside synthesis to 2-(3-méthoxypyridyl) β -D-hexopyranoside donors that are unprotected or semi-protected via a *t*-butyldiphenylsilyl ether on the six position. This approach is based on the concept of remote activation.

Furthermore, guided by the literature, a better understanding of the reactivity of MOP donors and the anomeric center was possible. We modulated the activity of the leaving group (MOPs) to generate a series of pyridyl β -D-hexopyranoside donors with a range of reactivities under the same activation conditions. The present studies demonstrate that the reactivity of the anomeric centre is largely controlled by the reactivity of the leaving group, which in turn is strictly correlated with the nature of the pyridyl substituent. These results suggest that control of reactions using remote activation is not only possible, but should soon become a widely used tool in organic chemistry in general, and in carbohydrate chemistry in particular.

MOP = méthoxypyridyl

Résumé

L'abondance des saccharides dans la nature, ainsi que leur présence dans divers métabolismes biologiques, les rendent des sujets attrayants dans le domaine de la recherche scientifique et biologique. Les saccharides liés directement à un noyau aromatique moyennant une liaison C-O sont désignés comme des O-aryl glycosides. Ils sont abondamment présents dans la nature et leurs activités biologique ainsi que leurs structures parfois complexes, en font des cibles intéressantes dans le domaine de la synthèse organique.

Nous avons entamé une méthode générale pour la synthèse des aryl α -D-hexopyranosides à partir des 2-(3-méthoxypyridyl) β -D-hexopyranosides donneurs non-protégés, ou avec l'hydroxyle primaire protégé sous forme d'un groupe éther de tert-butylidiphénylsilyl en se basant sur le concept d'activation à distance.

Ensuite, guidé par des études tiré de la littérature, nous avons pu mieux comprendre la réactivité du MOP donneurs ainsi du centre anomérique. Ensuite, nous avons adapté la réactivité du groupe partant et il a été possible de préparer des séries d'analogues de pyridyl β -D-hexopyranosides avec différentes réactivités dans les mêmes conditions d'activation, en se basant toujours sur le même principe d'activation à distance. Les études réalisées ont montré que la réactivité du centre anomérique des donneurs est essentiellement contrôlée par celle du groupe partant. Celle-ci est par ailleurs fonction du substituant sur le cycle pyridyl.

Table des matières

Page titre.....	i
Identification du jury.....	ii
Page de dédication.....	iii
Summary.....	iv
Résumé.....	v
Liste des figures.....	xiii
Liste des tableaux.....	xiv
Liste des schémas.....	xv
Liste des abréviations.....	xvii
Remerciements.....	xix

Chapitre 1 : Introduction

1.1 Introduction.....	2
1.2 Définitions.....	2
1.3 Historique.....	4
1.3.1 Méthode d'Emil Fischer.....	4
1.3.2 Méthode de Koenigs-Knorr.....	5
1.3.3 À partir de fluorure de glycosyl.....	6
1.3.4 Méthode de Schmidt.....	7
1.3.5 Activation de peracétate.....	7
1.3.6 Méthode de thioglycoside.....	8
1.3.7 Méthode de glycal.....	9
1.3.8 Méthodes de n-pentenyl glycosyl.....	10
1.3.9 Autres méthodes.....	11
1.3.10 Méthode enzymatique.....	12
1.4 Conclusion.....	12

Chapitre 2 : Synthèse des glycosides basée sur le concept d'activation à distance (*Remote activation*)

2.1 Introduction	14
2.2 Le concept d'activation à distance	14
2.3 Le design, le concept, et le mécanisme d'activation	16
2.4 Le mécanisme d'activation des MOP glycosides	18
2.5 Conclusion	20

Chapitre 3 : Synthèse d'aryl glycosides basée sur le concept d'activation à distance à partir des glycosyl donneurs non-protégés

3.1 Les aryl glycosides et leurs activités biologiques	22
3.2 Historique	23
3.2.1 À partir de chlorure ou bromure de glycosyl.....	23
3.2.2 À partir d'hémiacétal.....	23
3.2.3 À partir de fluorure de glycosyl.....	24
3.2.4 À partir de diméthylphosphinothioate.....	25
3.2.5 À partir de trialkylstannyl phénoxyde.....	25
3.2.6 Autres méthodes.....	26
3.2.7 Conclusion.....	27
3.3 Travaux réalisés	27
3.3.1 Introduction.....	27
3.3.2 Préparation de MOP et son sel d'argent.....	28
3.3.3 Préparation de MOP glycosides.....	28

3.3.4 Glycosylation avec le 6-O-TBDPS MOP glycoside.....	30
a) Discussion des résultats.....	35
3.3.5 Glycosylations avec les MOP glycosides non-protégés.....	36
3.3.6 Glycosylation des naphthols avec de 6-O-TBDPS MOP galactopyranosides.....	40
3.4 Conclusion.....	41

Chapitre 4 : Effet de substituant sur le noyau pyridine

4.1 Conception de la réactivité des groupes partants.....	43
4.1.1 Étape d'activation.....	43
4.1.2 Effet de substituant sur la basicité du 2-pyridone.....	44
4.1.3 Effet de la position de l'azote sur la tautomérie de 2-pyridone.....	46
4.1.4 Corrélation entre l'équilibre de 2-pyridone et la réactivité de groupe partant.....	46
4.2 Conception d'analogues de pyridyl β-D-hexopyranosides.....	47

Chapitre 5 : Design et synthèse de nouvelles classes de groupe pyridyls avec différentes réactivités

5.1 Préparation de la série I.....	50
5.2 Étude de la réactivité des glycosyls donneurs.....	53
5.3 Préparation de la série II.....	55
5.4 Étude de la réactivité des méthyl 2-pyridyl β-D-galactopyranosides.....	57
5.5 Effet de la structure du donneur sur la réactivité anomérique.....	59
5.6 Étude de l'effet de la structure du donneur	62
5.7 Conclusion.....	64

Chapitre 6 : Conclusion

6.1 Conclusion.....	67
---------------------	----

Chapitre 7 : Partie expérimentale

7.1 Notes générales.....	69
A) Instrumentation.....	69
B) Chromatographie.....	69
C) Les révélateurs généraux.....	70
D) Solvants des réactions.....	71
E) Codistillation avec toluène.....	71
F) Généralités.....	72
3-Méthoxy-2-(1H)-pyridone, 2.....	73
Sel d'argent de 3-Méthoxy-2-hydroxypyridine, 3.....	74
3-Méthoxy-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranoside, 6a.....	74
3-Méthoxy-2-pyridyl β -D-galactopyranoside, 7a.....	75
3-Méthoxy-2-pyridyl 6- <i>O</i> -tert-butyl-diphenylsilyl- β -D-galactopyranoside, 8a.....	75
4-Méthoxyphenyl 6- <i>O</i> -tert-butyl-diphenylsilyl- α -D-galactopyranoside, 9.....	77
Phenyl 6- <i>O</i> -tert-butyl-diphenylsilyl- α -D-galactopyranoside, 10.....	77
4-Fluorophenyl 6- <i>O</i> -tert-butyl-diphenylsilyl- α -D-galactopyranoside, 11.....	78
4-Bromophenyl 6- <i>O</i> -tert-butyl-diphenylsilyl- α -D-galactopyranoside, 13.....	79
4-Chlorophenyl 6- <i>O</i> -tert-butyl-diphenylsilyl- α -D-galactopyranoside, 12.....	79
4-Iodophenyl 6- <i>O</i> -tert-butyl-diphenylsilyl- α -D-galactopyranoside, 14.....	79
Sesamyl 6- <i>O</i> -tert-butyl diphenylsilyl- α -D-galactopyranoside, 15.....	80
1-Naphtyl 6- <i>O</i> -tert-butyl diphenylsilyl- α -D-galactopyranoside, 36a.....	81
1-Naphtyl 2,3,4,5,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-galactopyranoside, 36b.....	82
2-Naphtyl 6- <i>O</i> -tert-butyl-diphenylsilyl- α -D-galactopyranoside, 37.....	82
4-Méthoxyphenyl α -D-galactopyranoside, 24.....	83
Phenyl α -D-galactopyranoside, 28.....	83
4-Fluorophenyl α -D-galactopyranoside, 25.....	84

4-Chlorophenyl α -D-galactopyranoside, 26.....	84
4-Bromophenyl α -D-galactopyranoside, 27.....	85
4-Iodophenyl α -D-galactopyranoside, 29.....	85
4-Méthoxyphenyl 6- <i>O</i> -tert-butyldiphenylsilyl- α -D-glucopyranoside, 16.....	86
Phenyl 6- <i>O</i> -tert-butyldiphenylsilyl α -D-glucopyranoside, 17.....	86
4-Fluorophenyl 6- <i>O</i> -tert-butyldiphenylsilyl- α -D-glucopyranoside, 18.....	87
4-Chlorophenyl 6- <i>O</i> -tert-butyldiphenylsilyl- α -D-glucopyranoside, 19.....	87
4-Bromophenyl 6- <i>O</i> -tert-butyldiphenylsilyl- α -D-glucopyranoside, 20.....	88
4-Iodophenyl 6- <i>O</i> -tert-butyldiphenylsilyl- α -D-glucopyranoside, 21.....	88
Sesamyl 6- <i>O</i> -tert-butyldiphenylsilyl- α -D-glucopyranoside, 22.....	89
4-Méthoxyphenyl α -D-glucopyranoside, 31a.....	89
4-Méthoxyphenyl 2,3,4,5,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranoside, 31b.....	90
4-Fluorophenyl α -D-glucopyranoside, 32.....	90
4-Chlorophenyl α -D-glucopyranoside, 33a.....	91
4-Chlorophenyl 2,3,4,5,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranoside, 33b.....	91
4-Bromophenyl α -D-galactopyranoside, 34a.....	91
4-Bromophenyl 2,3,4,5,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-galactopyranoside, 34b.....	92
Phenyl α -D-glucopyranoside, 35a.....	92
Phenyl 2,3,4,5,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranoside, 35b.....	93
6-Bromo-2-(1H)-pyridone, 39a.....	94
5-Bromo-2-(1H)-pyridone, 39b.....	94
Le sel d'argent de 6-Bromo-2-hydroxypyridine, 38c.....	95
Le sel d'argent de 5-Bromo-2-hydroxypyridine, 39c.....	95
Le sel d'argent de 6-Chloro-2-hydroxypyridine, 41b.....	95
Le sel d'argent de 5-Chloro-2-hydroxypyridine, 40b.....	96
6-Bromo-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranoside, 38d.....	96
5-Bromo-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranoside, 39d.....	97
5-Chloro-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranoside, 40c.....	98
6-Chloro-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranoside, 41c.....	99
6-Bromo-2-pyridyl β -D-galactopyranoside, 38e.....	99

5-Bromo-2-pyridyl β -D-galactopyranoside, 39e.....	100
5-Chloro-2-pyridyl β -D-galactopyranoside, 40d.....	101
6-Chloro-2-pyridyl β -D-galactopyranoside, 41d.....	101
L'ester méthylique de l'acide nicotinique, 42b.....	102
Le sel d'argent de 3-méthoxycarbonyl -2-hydroxypyridine, 42c.....	102
6-Méthoxy-2-(1H)-pyridone, 43b.....	102
Le sel d'argent de 6-méthoxy-2-hydroxypyridine, 43c.....	103
3-Méthoxycarbonyl -2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranoside, 42d.....	103
3-Méthoxycarbonyl-2-pyridyl- β -D-galactopyranoside, 42e.....	104
6-Méthoxy-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranoside, 43d.....	105
6-Méthoxy-2-pyridyl β -D-galactopyranoside, 43e.....	105
3-Méthyl -2-(1H)-pyridone, 44b.....	106
5-Methyl -2-(1H)-pyridone, 45b.....	106
Le sel d'argent de 5-méthyl-2-hydroxypyridine, 45c.....	107
Le sel d'argent de 3-méthyl-2-hydroxypyridine, 44c.....	107
Le sel d'argent de 6-méthyl-2-hydroxypyridine, 47b.....	107
Le sel d'argent de 4-methyl-2-hydroxypyridine, 46b.....	108
3-Méthyl-2-pyridyl 2,3,4,5,6 tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranoside, 44d.....	108
4-Méthyl-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranoside, 46c.....	109
5-Méthyl-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranoside, 45d.....	109
6-Méthyl-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galactopyranoside, 47c.....	110
3-Méthyl-2-pyridyl β -D-galactopyranoside, 44e.....	110
4-Méthyl-2-pyridyl β -D-galactopyranoside, 46d.....	111
5-Méthyl-2-pyridyl β -D-galactopyranoside, 46e.....	111
6-Méthyl-2-pyridyl β -D-galactopyranoside, 47d.....	112
6-Chloro-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-fucopyranoside, 48d.....	112
5-Bromo-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranoside, 49a.....	113
5-Chloro-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranoside, 50a.....	113
5-Bromo-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-mannopyranoside, 51d.....	114

6-Chloro-2-pyridyl β-D-fucopyranoside, 48e	114
5-Bromo-2-pyridyl β-D-glucopyranoside, 49b	115
5-Chloro-2-pyridyl β-D-glucopyranoside, 50b	115
5-Bromo-2-pyridyl β-D-mannopyranoside, 51e	116
Procédure générale pour la glycosidation	116

Chapitre 8 : Références

8.1 Références	119
-----------------------------	-----

Liste des figures

Figure 1 : Mécanisme commun pour la glycosidation.....	3
Figure 2 : Synthèse des glycosides et saccharides.....	3
Figure 3 : Concept d'activation à distance.....	15
Figure 4 : Quelques exemples d'O-aryl glycosides	22
Figure 5 : Éventuel formation d'un lien entre l'hydroxyle et l'azote du noyau pyridinique.....	36
Figure 6 : Protonation des dérivés N-et O-méthyl du 2-pyridone.....	44
Figure 7 : Analogues de pyridyl β -D-hexopyranosides.....	47
Figure 8 : Comparaison de la réactivité des monosaccharides.....	60

Liste des tableaux

Tableau I : Divers groupes partants sous formes des substituants hétérocycliques.....	17
Tableau II : Glycosylation avec le para-méthoxy phénol.....	31
Tableau III : Glycosylation avec le 6-O-TBDPS MOP β -D-galactopyranoside.....	32
Tableau IV : Glycosylation avec le 6-O-TBDPS MOP β -D-glucopyranoside.....	33
Tableau V : Glycosylation avec le MOP β -D-galactopyranoside	37
Tableau VI : Glycosylation avec le MOP β -D-glucopyranoside.....	39
Tableau VII : Les valeurs calculées de pK_a des dérivés N-et O-méthyl de 2-pyridone.....	45
Tableau VIII : Prédiction de la réactivité de pyridyl β -D-hexopyranosides.....	47
Tableau IX : Préparation des dérivés 38b et 39b pour la série I.....	50
Tableau X : Formation des sels d'argents.....	51
Tableau XI : Préparation de la série I.....	51
Tableau XII : Préparation des donneurs 42e et 43e	53
Tableau XIII : Étude de la réactivité des différents donneurs.....	54
Tableau XIV : Valeurs calculées de pK_a des dérivés N-et O-méthyl de 2-pyridone.....	55
Tableau XV : Préparation des dérivés 44b et 45b	56
Tableau XVI : Préparation des sels d'argents pour la série II.....	56
Tableau XVII : Préparation des donneurs de la série II.....	57
Tableau XVIII : Étude de la réactivité des donneurs de la série II.....	57
Tableau XIX : Valeurs calculées de pK_a des dérivés N-et O-méthyl de 2-pyridone.....	59
Tableau XX : Préparation des donneurs 49b et 50b	61
Tableau XXI : Étude de l'effet de la structure du donneur.....	63
Tableau XXII : Comparaison entre la réactivité trouvées expérimentalement et celles prédites.....	64

Liste des schémas

Schéma 1 : Méthode d'Emil Fischer.....	4
Schéma 2 : Méthode de Koenigs-Knorr.....	5
Schéma 3 : Formation des glycosides.....	5
Schéma 4 : Glycosylation avec de fluorure de glycosyl.....	6
Schéma 5 : Méthode de trichloroacetimidate.....	7
Schéma 6 : Glycosylation basée sur les aldoses peracylés comme donneurs.....	8
Schéma 7 : Méthode de thioglycoside.....	8
Schéma 8 : Les sulfoxides comme donneurs.....	9
Schéma 9 : Méthodes divers à partir d'hémiacétal.....	9
Schéma 10 : Méthode de silyl ether.....	9
Schéma 11 : Méthode de glycal avec des agents électrophiles.....	10
Schéma 12 : Méthode de glycal avec le DMDO.....	10
Schéma 13 : Méthode de n-pentenyl glycoside.....	11
Schéma 14 : Autres méthodes de glycosidation.....	11
Schéma 15 : Méthode enzymatique.....	12
Schéma 16 : Méthode de 2-pyridyl thio β -D-glucopyranoside.....	16
Schéma 17 : Méthode de MOP basée sur le concept d'activation à distance.....	18
Schéma 18 : Mécanisme d'activation du MOP avec le triflate de méthyl.....	19
Schéma 19 : Méthode des milieux alcalins.....	23
Schéma 20 : À partir d'hémiacétal.....	24
Schéma 21 : Méthode de fluorure de glycosyl.....	24
Schéma 22 : Méthode de diméthylphosphinothioates.....	25
Schéma 23 : Méthode de trialkylstannyl phénoxyde.....	25
Schéma 24 : Méthode de N,N'-thionyl-diimidazole.....	26
Schéma 25 : Méthode de triaryloxyborane.....	26
Schéma 26 : À partir de sulfoxide.....	27
Schéma 27 : Préparation de MOP et son sel d'argent.....	28
Schéma 28 : Préparation de MOP glycosides.....	29

Schéma 29 : Préparation de MOP glycosides.....	30
Schéma 30 : Préparation de 6-O-TBDPS MOP glycosides.....	30
Schéma 31 : Glycosylation avec des phenols.....	38
Schéma 32 : Glycosylation avec des naphhtols.....	40
Schéma 33 : Activation du MOP donneur	43
Schéma 34 : Tautomérie du 2-pyridone	44
Schéma 35 : Équilibre de tautomérie des dérivés N- et O-méthyl du 2-pyridone.....	46
Schéma 36 : Préparation des dérivés 42c et 43c pour la série I.....	52
Schéma 37 : Stabilisation de l'ion oxocarbenium.....	60
Schéma 38 : Préparation du donneur 48	61
Schéma 39 : Préparation du donneur 51e	62

Liste des abréviations

atm :	Atmosphère
Ac :	Acétyl
CCM :	Chromatographie sur couche mince
DAST :	(diéthylamino)sulfur trifluoride
DCM :	Dichlorométhane
DMF :	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DBU :	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DMTST :	(diméthylthio)methylsulfonium trifluorométhane sulfonate
DMAP :	Diméthylaminopyridine
DTBMP :	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylpyridine
Et :	Ethyl
h :	Heure
Hz :	Hertz
IDCP :	Iodobis(collidine)perchlorate
IR :	Spectroscopie infrarouge
M :	Molaire
Me :	Méthyl
MHz :	Mégahertz
min :	Minute
mmol :	Millimole
mol :	Mole
MOP :	2-Hydroxy-3-méthoxypyridine
M.S. :	Tamis moléculaire 4Å
NBS :	<i>N</i> -bromosuccinimide
NIS :	<i>N</i> -iodosuccinimide
Ph :	Phényle
quant. :	Quantitatif
RMN :	Résonance magnétique nucléaire

TBDPS : tert-butyldiphénylsilyl
Tf : Trifluorométhanesulfonyl
UDP: Uridine-5'-diphosphate

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer des remerciements à mon directeur de recherche, le professeur Stephen Hanessian.

J'aimerais également remercier le personnel de soutien de l'Université de Montréal. Je souhaite également remercier mesdames Carol Major et Élane Fournelle pour les services administratifs et techniques.

Je veux également remercier les membres du groupe de recherche du professeur Hanessian pour leur amitié et leur support. Je désire remercier Caroline Chenel ainsi que Cécile Gauchet pour la révision de ce mémoire.

Chapitre 1

Introduction

1.1 Introduction

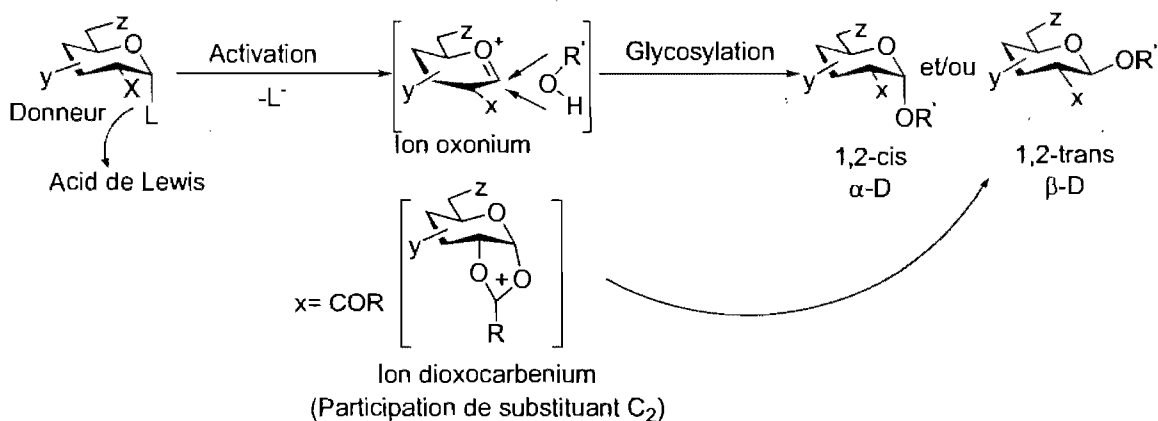
L'abondance des saccharides dans la nature, ainsi que leur présence dans divers métabolismes biologiques, les rendent des sujets attrayants dans le domaine de la recherche scientifique et biologique. Ils peuvent exister sous plusieurs formes, soit des monomères, des oligomères, ou bien encore sous formes des polymères. De plus, les saccharides sont impliqués dans plusieurs processus cellulaires, incluant les interactions cellule-cellule, et les adhésions cellulaires. Les saccharides sont toujours présent dans chaque cellule sous une forme ou une autre comme des proteoglycanes, des glycoprotéines, des acides nucléiques, des lipopolysaccharides, ou des glycolipides.

1.2 Définitions

Il faut noter qu'une partie significative de la chimie des sucres se situe au niveau du carbone anomérique (carbone C_1).¹ La synthèse glycosidique est une réaction courante dans la nature. Elle permet ainsi la synthèse d'une variété de composés comme divers types d'oligosaccharides, des glycolipides, des glycoprotéines et bien d'autres types de produits naturels. La grande importance biologique de l'implication de l'attachement d'un saccharide et spécialement des oligosaccharides de structure complexe avec un aglycon, devient de plus en plus évidente, créant par suite un intérêt croissant dans le domaine de chimie des sucres.²

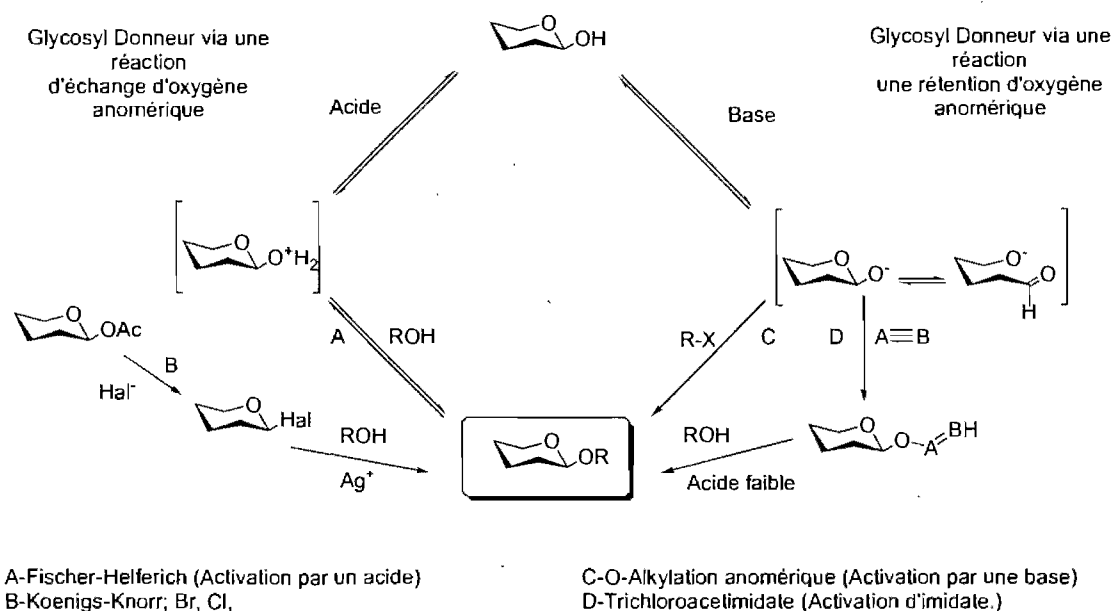
Les méthodes de synthèse glycosidique développées jusqu'à présent consistent, en générale de deux étapes : l'étape d'activation permet de générer l'oxonium du glycosyl donneur, par activation du centre anomérique, ensuite l'étape de glycosidation permet de coupler le glycosyl accepteur en formant la liaison glycosidique par action d'un catalyseur ou d'un activateur.

Figure 1: Mécanisme commun pour la glycosidation



En principe, deux démarches différentes sont utilisées dans l'activation d'un centre anomérique,¹ une activation avec des réactions d'échange d'oxygène anomérique, ou une activation avec une conversion d'oxygène anomérique (Figure 2). Les deux méthodes ont été intensivement étudié et développé dans le laboratoire du professeur S.Hanessian.^{1, 37-39}

Figure 2 : Synthèse des glycosides et saccharides.



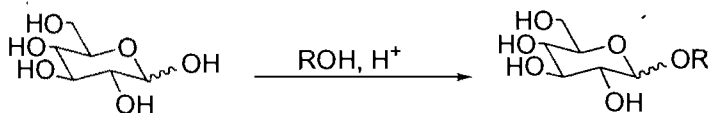
Certes la chimie organique synthétique des sucres a fait des progrès considérables au cours des dernières décennies, toutefois la synthèse des glycosides présente toujours un grand défi au niveau du contrôle de la régiochimie ainsi que de la stéréosélectivité. Les deux problèmes majeurs dans une synthèse glycosidique sont d'une part la stéréochimie de la formation de la liaison glycosidique, et d'autre part le grand besoin de manipuler les groupes hydroxyles du donneur ainsi que de l'accepteur, en utilisant des stratégies de protection et de déprotection. Ainsi, une synthèse stéréochimiquement contrôlée d'un glycoside *trans*-1,2 peut être assurée en présence d'un groupe participant en position C₂ (assistance anchimérique), alors que la glycosidation avec des glycosyls donneurs ne portant pas de groupe participant en position C₂ donne un mélange de *cis*-1,2 et *trans*-1,2 glycosides. En outre, il faut préciser que la configuration anomérique dépend fortement du solvant utilisé, de la nature de glycosyl donneur ainsi que de l'accepteur.¹⁵

1.3 Historique

1.3.1. Méthode d'Emil Fischer

La plus vieille réaction de glycosidation en milieu acide, a été découverte par Emil Fischer (voir Schéma 1).^{1,2,3} Elle consiste en une méthode directe d'échange de l'oxygène anomérique en présence d'un catalyseur acide; l'hémiacétal est ainsi transformé en acétal par action d'un alcool. Cette méthode a beaucoup d'utilités dans la synthèse des alkyl glycosides, ainsi l'utilisation d'un excès d'accepteur, qui est alors utilisé comme solvant, permet de limiter l'auto condensation du glycosyl donneur non-protégé. Cependant, et à cause de ces limitations, cette méthode n'a pas pu être employé dans la synthèse des oligosaccharides complexes.

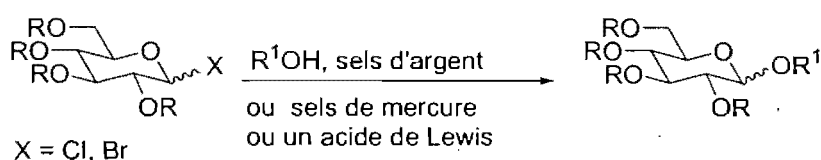
Schéma 1 : Méthode d'Emil Fischer.



1.3.2 Méthode de Koenigs-Knorr

En 1901, Koenigs et Knorr⁴ ont préparé un alkyl tetra-O-acétyl- β -D-glycopyranoside à partir d'un bromure glycoside peracétate en présence du carbonate ou nitrate d'argent. En général, cette méthode implique le couplage entre un bromure ou un chlorure de glycosyl avec un alcool, en présence des sels d'argent ou de mercure.⁵ Généralement les bromures de tétra-O-acétyl-hexopyranosyl réagissent plus rapidement que les chlorures.

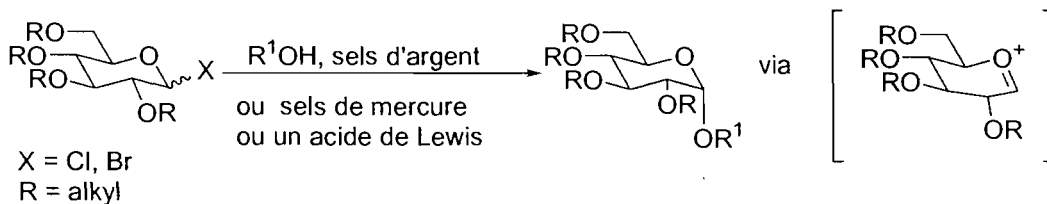
Schéma 2 : Méthode de Koenigs-Knorr.



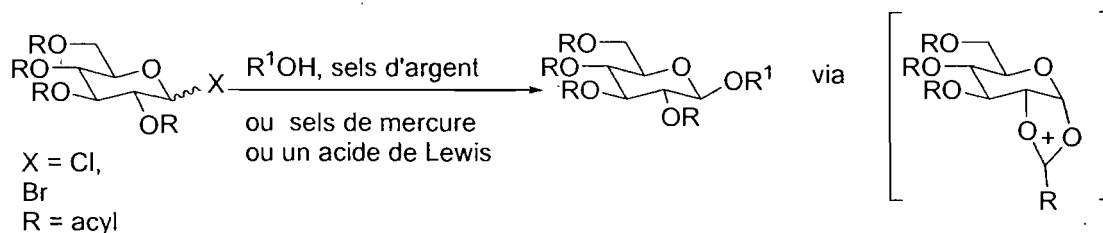
Dans la plupart des réactions de glycosidation, la stéréochimie résultante de la position anomérique est contrôlée par la nature du substituant sur le carbone en position C₂. Ainsi, lorsque l'hydroxyle porté par le carbone C₂ est protégé par un groupement alkyl tel qu'un benzyl, la formation préférentielle de l'anomère *cis*-1,2 est obtenue dans des solvants non-polaires (schéma 3-a). Cependant, lorsque la position C₂ est occupé par un groupement participant, comme un ester par exemple, on obtient un produit d'une configuration *trans*-1,2 (Schéma 3-b).⁶

Schéma 3 : Formation des glycosides.

a) La formation des glycosides *cis*-1,2.



b) La formation des glycosides *trans*-1,2.

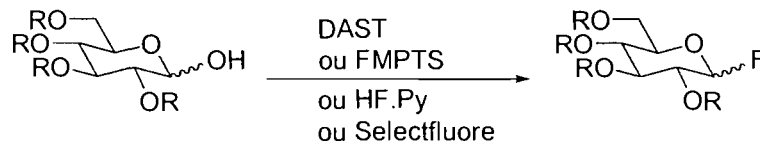


1.3.3 À partir de fluorure de glycosyl

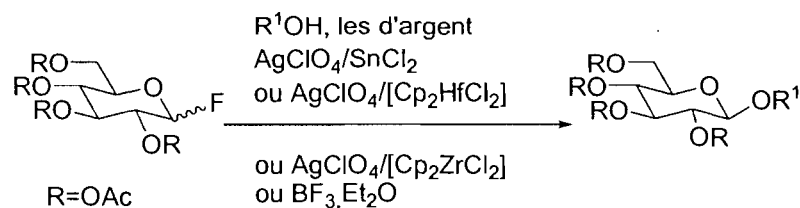
En 1981, les fluorures de glycosyls ont été introduits comme donneur par le groupe Mukaiyama.⁷ Cette méthode comporte plusieurs avantages, due aux propriétés des fluorures de glycosyls, et sa vaste application. En effet, les fluorures de glycosyls sont généralement plus stables que les autres halogénures, et peuvent être purifiés par chromatographie. En plus ils présentent une grande stabilité à la fois chimique et thermique. Les fluorures de glycosyls sont accessibles à partir des hemiacetals par action du DAST (le trifluorure de diéthylaminosulfure),⁸ HF.py (pyridinium polyhydrogène fluoride),⁹ FMPTS (2-fluoro-1-méthyl-pyridinium tosylate),¹⁰ hexafluoropropane,¹¹ Ph₃P/DEAD/Et₂O.BF₃,¹² ou du Selectfluore (1-chlorométhyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate)).¹³ Les fluorures de glycosyl peuvent être préparés aussi à partir des thioglycosides par traitement avec NBS/DAST et NBS/Py.HF.¹⁴ Par suite, ils peuvent être activés en présence des agents fluorophiles comme des acides de Lewis^{15,16} et les sels d'argent.¹⁷

Schéma 4 : Glycosidation avec de fluorure de glycosyl.

a) La formation de fluorure de glycosyl à partir de lactol.



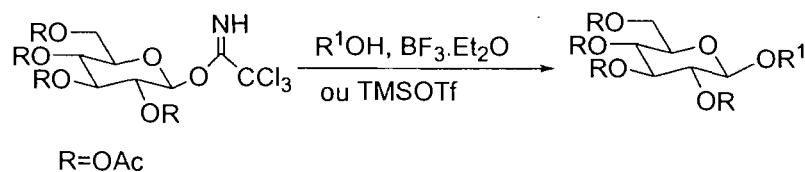
b) La méthode des fluorure de glycosyl.



1.3.4 Méthode de Schmidt

Les trichloroacétimidates, rapporté par Schmidt et ses collaborateurs¹⁸ en 1980, sont des intermédiaires très efficace dans la réaction de glycosidation. Par ailleurs, ils constituent une méthode très efficace dans la synthèse des saccharides compliqués. Les trichloroacétimidates, comme donneurs, peuvent être préparés à partir des hemiacetals et les trichloroacetonitriles en présence d'une base comme NaH, ou bien DBU. Les trichloroacétimidates s'activent en présence d'un acide de Lewis comme $\text{BF}_3.\text{Et}_2\text{O}$ ¹⁸ et TMSOTf.¹⁹

Schéma 5 : Méthode de trichloroacétimidate.

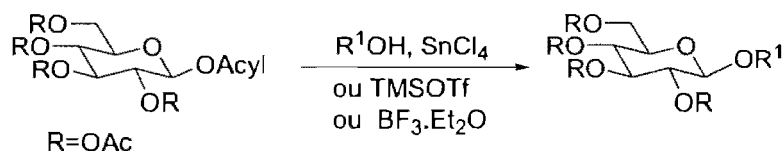


1.3.5 Activation de peracétate

Parmi les méthodes de glycosidations présentes, on trouve les aldoses peracylés comme donneurs, spécialement les peracétates, qui d'ailleurs sont facilement

accessibles. Ils sont largement utilisés dans les réactions de glycosidation, et s'activent en présence d'un acide de Lewis comme TMSOTf ou $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.²⁰

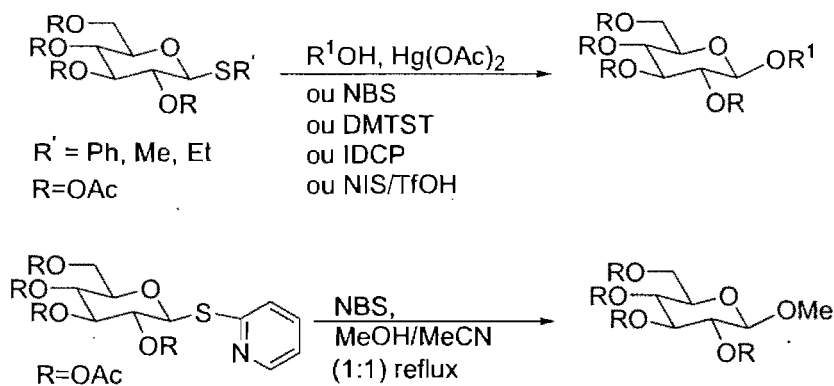
Schéma 6 : Glycosidation basée sur les aldoses peracylés comme donneurs.



1.3.6 Méthode de thioglycoside

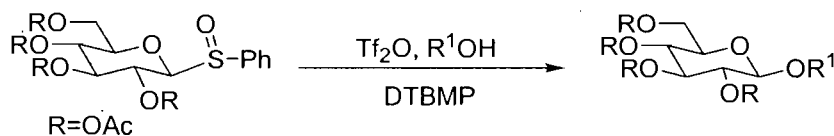
Les thioglycosides, où l'oxygène anomérique a été remplacé par un groupe thio-alkyl ou aryl, ont reçus une considérable attention comme glycosyls donneurs. Les thioglycosides peuvent facilement être activés par des réactifs électrophiles,²¹ ou des agents oxydants. En outre, ils sont connus pour leur stabilité relative dans différentes conditions réactionnelles.

Schéma 7 : Méthode de thioglycoside.



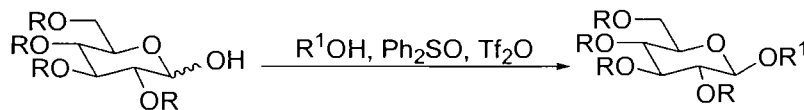
Les glycosyls de phenylsulfoxides agissent comme des donneurs doux sous activation avec Tf_2O (Schéma 8).²²

Schéma 8 : Les sulfoxides comme donneurs.



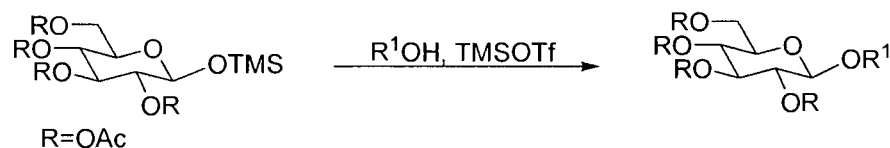
Une méthode similaire consiste à transformer les hémiacétals en glycosides avec des alcools, Ph_2SO , et Tf_2O par Gin et ses collaborateurs (Schéma 9).²³

Schéma 9 : Méthodes divers à partir d'hémiacétal.



De plus, les glycosylations des alcools avec des dérivés de triméthylsilyl glycosides, en présence de TMSOTf comme catalyseur, ont été aussi exploité (Schéma 10).²⁴

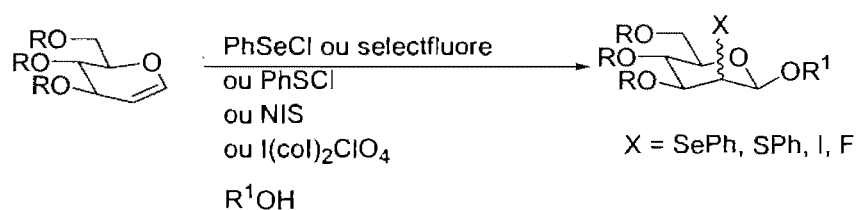
Schéma 10 : Méthode de silyl ether.



1.3.7 Méthode de glycal

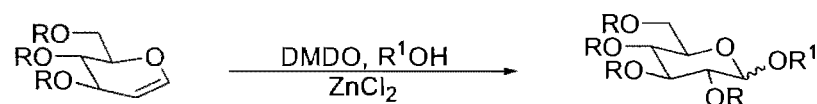
Les glycols constituent des intermédiaires très efficaces dans les réactions de glycosidations.²⁵ Leur couplage avec des accepteurs peut être induit avec un électrophile comme $I(CaI)_2ClO_4$,²⁶ NIS,²⁷ PhSeCl,²⁸ PhSCl et NBS.²⁹ Récemment, Wong et ses collaborateurs³⁰ ont introduit une méthode de synthèse de 2-fluorosucres, en exposant les glycols au Selectfluore (Schéma 11).

Schéma 11 : Méthode de glycal avec des agents électrophiles.



Halcomb et Danishefsky³¹ se sont basés sur les glycols comme donneurs dans les méthodes de glycosidations. Cette méthode consiste à transformer les glycols en des époxydes en présence du 3,3-dimethyldioxirane (DMDO) puis à les ouvrir par des alcools (Schéma 12).

Schéma 12 : Méthode de glycal avec le DMDO.

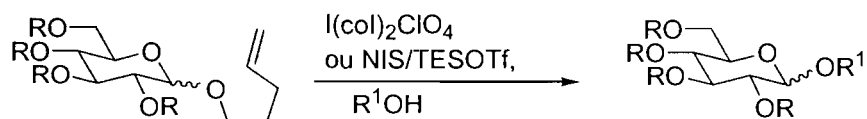


1.3.8 Méthode de n-pentenyl glycosyl

Introduit par Fraser-Reid et ses collaborateurs en 1988,³² cette méthode implique d'abord une addition d'un électrophile sur la double liaison, suivie par un déplacement intramoléculaire par l'oxygène du cycle, et finalement par une expulsion de la chaîne

pentenyl pour former l'espèce oxonium. L'attaque du glycosyl accepteur sur l'oxonium formé mène à la formation du glycoside désiré (Schéma 13).

Schéma 13 : Méthode de n-pentenyl glycoside.

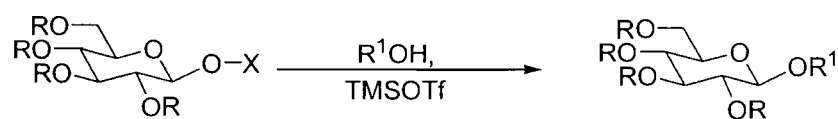


1.3.9 Autres méthodes

Relativement nouvelle comme méthode, les glycosyl phosphates^{33a} et phosphites,^{33b,33c} ont été employés avec succès dans des réactions de glycosidations en présence de TMSOTf comme activateur (Schéma 14-a). En plus, plusieurs donneurs sous formes des carbonates, incluant les xanthates,³⁴ et les imidazoles thiocarbamates,³⁵ ont été utilisés dans des glycosidations après une activation avec des agents méthylyants (Schéma 14-b).

Schéma 14 : Autres méthodes de glycosidation.

a) La méthode des glycosyl phosphites et phosphates.

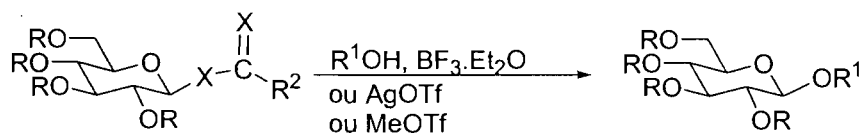


X = P(O)(OR)₂

X = P(OR)₂

R = OAc

b) La méthode des glycosyl carbamates.



X = O ou S

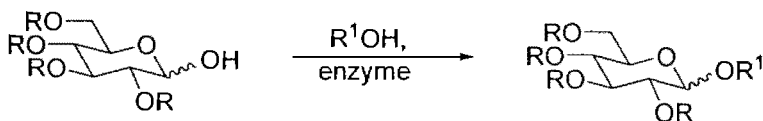
R² = OEt, SEt

R = OAc

1.3.10 Méthode enzymatique

Finalement, il faut noter les nombreux succès des glycosidations enzymatiques³⁶ en utilisant des glycosidases, des glycosyls transférases et des sucres protégé par UDP, dans la construction d'un nombre d'oligosaccharides (Schéma 15). Le grand nombre d'avantages de cette méthode, comme la spécificité, la stéréosélectivité, ainsi que l'absence de groupes protecteurs, lui a permis d'avoir un grand potentiel dans la synthèse de certains oligosaccharides complexes.

Schéma 15 : Méthode enzymatique



1.4 Conclusion

Parmi les exigences de la synthèse glycosidique sont un bon rendement, une bonne sélectivité " α/β ", son application à grande échelle, ainsi que le transfert complet du glycosyl de l'espèce activée à l'accepteur. Par ailleurs, la stratégie générale pour la formation d'une liaison glycosidique est basée sur deux principes. En première étape, l'activation du centre anomérique et la génération du glycosyl donneur. La deuxième étape consiste en un transfert du glycosyl à l'accepteur avec un contrôle de la configuration anomérique (inversion ou rétention).

Présentement il y a plusieurs méthodes assez fiables pour la synthèse des glycosides *trans*-1,2 moyennant une assistance anchimérique en position 2. En présence des groupes non-participant, ce sont les glycosides *cis*-1,2 qui prédominent. En principe les glycosides *cis*-1,2 présentent un grand défi en synthèse stéréocontrôlée.

Chapitre 2

Synthèse des glycosides basée sur le concept d'activation à distance

(Remote activation concept)

2.1 Introduction

La synthèse des oligosaccharides s'est toujours basée sur l'utilisation des O-glycosyls donneurs protégés. Subséquemment, la régiosélectivité de la glycosidation est généralement assurée par la différenciation entre les groupes hydroxyles au moyen des protections sélectives, libérant ainsi une seule position qui permettra d'effectuer la glycosidation. Par ailleurs, la notion de synthèse glycosidique en utilisant des donneurs non-protégés, peut avoir plusieurs applications intéressantes : par exemple, les O-glycosides non-protégés peuvent être plus réactifs que ceux protégés vue l'absence de l'effet électronique causé par les groupes protecteurs, et spécialement les esters qui désactivent le carbone anomérique.³⁷ De plus, il est possible de développer une synthèse en phase solide puisque les étapes de protections et déprotections sont épargnées.³⁸ En effet, la glycosidation avec des donneurs non-protégés peut présenter des grands défis pour le chimiste synthétique, citons à titre d'exemple que la réaction de glycosidation doit être applicable à une grande variété d'alcools ainsi qu'aux saccharides comme accepteurs. En plus, le glycosyl donneur non-protégé doit réagir seulement avec l'hydroxyle de l'accepteur afin d'éviter une autocondensation. En outre, la configuration anomérique doit être bien contrôlée en l'absence d'un groupe participant en position C₂.

Il faut noter que peu d'exemples de synthèse glycosidique de type non-Fischer existent dans la littérature employant des glycosides donneurs non-protégé. Ferrier^{15a} a utilisé le phénylthio β -D-glucopyranoside comme glycosyl donneur : sa réaction avec le 2-propanol en présence de l'oxyde de mercure pendant 96 heures, donne le 2-propyl α -D-glucopyranoside avec un rendement de 55%.

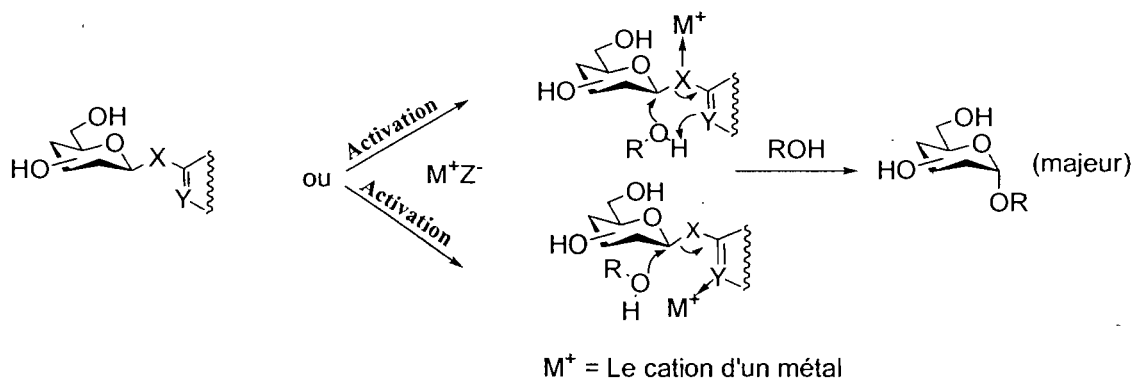
2.2 Le concept d'activation à distance

La glycosidation est généralement basée sur l'activation directe du substituant anomérique par un activateur. Cela permet la dissociation du glycoside de son groupe partant ainsi que la formation de la paire d'ions de l'ion oxocarbenium ou le

dioxocarbenium, comme intermédiaires non isolés, si le cas du groupe participant se présente. Une attaque du groupe hydroxyle du glycosyl accepteur sur le carbone anomérique permet d'avoir le glycoside désiré.

Le concept d'activation à distance est basé sur l'activation du groupe partant du glycosyl donneur en présence d'un activateur avec un atome qui n'est pas lié directement au carbone anomérique (Figure 3). Par suite, le substituant anomérique qui contient deux hétéroatomes X et Y peut être activé par l'atome Y, au moyen d'une espèce électrophile ou du cation d'un métal. L'intermédiaire réactif, la paire d'ion, peut être formé et par suite subir une attaque par l'hydroxyle de l'alcool (l'accepteur) de type S_N2 . Il en résulte ensuite la formation d'un lien glycosidique avec une inversion de configuration.

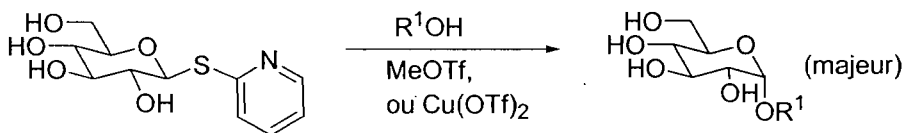
Figure 3 : Concept d'activation à distance.



Le 2-pyridylthio β -D-glucopyranoside est ainsi un donneur employé pour exploiter ce concept. Il réagit avec une diversité d'alcools en quelques minutes en présence de nitrate de mercure dans l'acétonitrile pour donner le produit désiré, l'alkyl α -D-glucopyranoside comme anomère majeur.³⁹ Il faut noter que ces réactions avec des phenylthio β -D-glucopyranoside généralement durent pendant plusieurs heures, ce qui met en valeur l'importance du groupe 2-pyridylthio comme groupe partant.

En 1980, le professeur S.Hanessian a montré que le 2-pyridylthio β -D-glucopyranoside s'active en présence de $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$, NBS, ou un monohalogénure d'alkyl, comme le 1-chloropentane pour réagir avec un accepteur et donner le produit désiré avec un bon rendement et une bonne sélectivité.⁴² Il faut noter que l'application la plus impressionnante de la synthèse O-glycosidique basée sur le 2-pyridylthio glycoside était dans le domaine des antibiotiques macrolides. Woodward et ses collaborateurs⁴⁰ ont réussi à compléter la synthèse totale de l'erythromycin en adoptant le concept d'activation à distance et en choisissant le 2-pyridylthio et le 2-pyrimidinylthio glycosides comme donneur pour l'attachement du D-desosamine et L-cladinose à l'aglycone de l'erythronolide A. La technologie du donneur 2-pyridylthio a été appliquée aussi dans la glycosidation de l'aglycone de l'avermectin B_{1a}.⁴¹

Schéma 16 : Méthode de 2-pyridyl thio β -D-glucopyranoside.



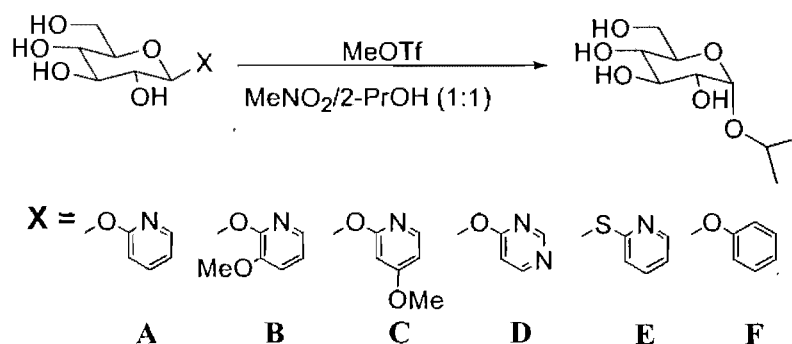
Par ailleurs, le 2-pyridylthio β -D-glucopyranoside a été aussi utilisé comme groupe partant dans la synthèse des O- et C-glycosides en cas des donneurs protégés avec des groupement benzyles éthers.⁴²

2.3 Le design, le concept, et le mécanisme d'activation

Après le succès établi dans la synthèse O-glycosidique à partir des donneurs 2-thiopyridyl glycosides non-protégés, un grand effort est mis dans l'exploration de nouvelles classes des groupes partants basés sur le même concept dans le laboratoire du professeur S.Hanessian, il y a de cela quelque années.^{37,39}

Par suite une série de groupes partants sous forme de substituant hétérocycliques a été examinée (Tableau I). Ainsi, plusieurs donneurs glycosyls non-protégés (A-F) ont été testés en présence d'une quantité catalytique de triflate de méthyle dans un mélange 1:1 de nitrométhane et de 2-propanol à température ambiante. Les résultats ont montré que le groupe 3-méthoxy-2-pyridyloxy (MOP) était classé comme groupe partant le plus réactif donnant le 2-propyl α -D-glucopyranoside avec une bonne sélectivité comparé aux autres hétérocycles.³⁹ Les donneurs E et F étaient non-réactifs dans ces conditions.

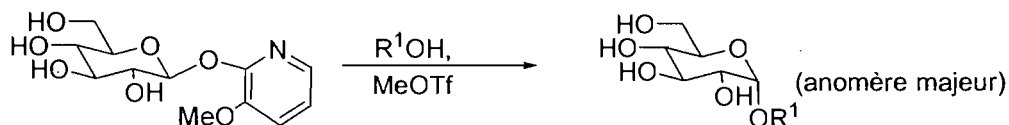
Tableau I : Divers groupes partants sous formes des substituants hétérocycliques.



X	equiv.(MeOTf)	Temps	α : β	Rendement
A	1.0	45 min	9:1	78%
B	1.0	< 5min	8:1	79%
C	1.0	2.5 h	8:1	88%
D	1.0	15 min	5:1	84%

Des études ultérieures ont montré que seulement une quantité catalytique de triflate de méthyle est nécessaire dans l'activation du groupe (MOP).

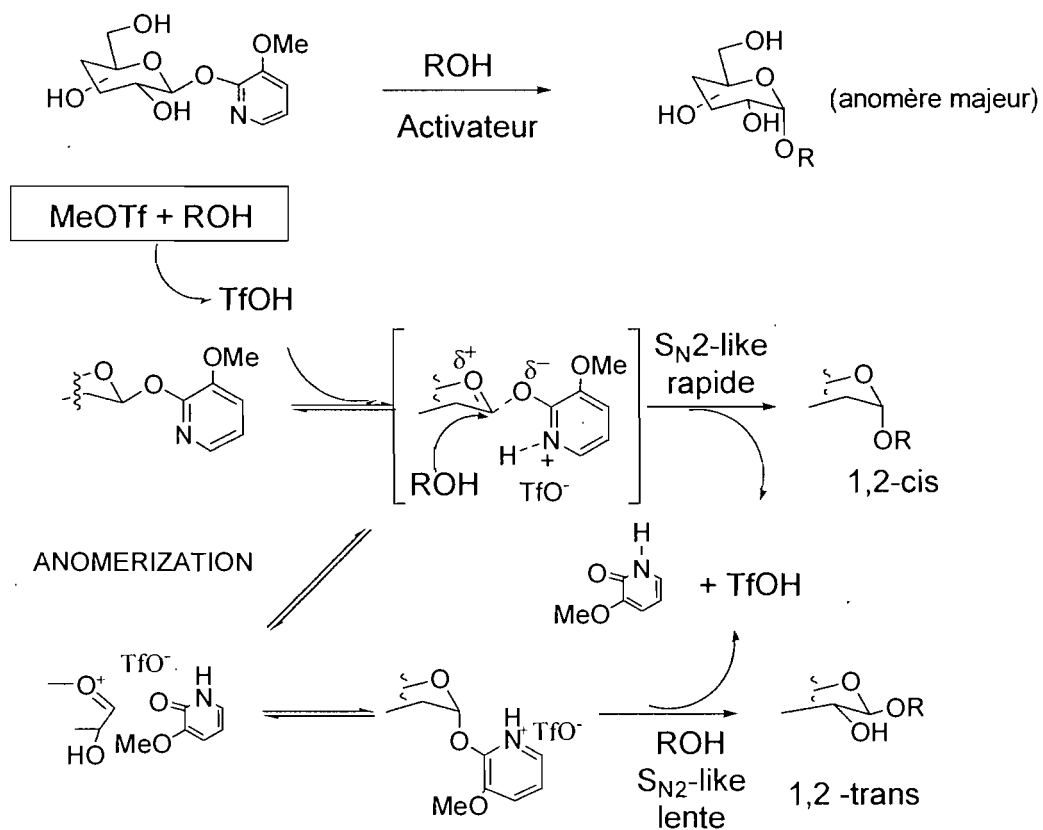
Schéma 17 : Méthode de MOP basée sur le concept d'activation à distance.



2.4 Le mécanisme d'activation des MOP glycosides

Comme on a déjà évoqué précédemment, l'activation du groupe partant MOP nécessite seulement une quantité catalytique de triflate de méthyle. Il s'est avéré que l'espèce responsable de cette activation est l'acide triflique généré *in situ* suite à la réaction de TfOMe avec l'excès d'alcool. Donc l'activation procède d'abord par une protonation de l'atome azote dans le cycle pyridine avec l'acide triflique, pour ensuite former la paire d'ions d'oxocarbenium avec le group MOP β -orienté, protégeant ainsi la face β de l'attaque de l'alcool. Une attaque de l'accepteur de type S_N2 se produit alors sur la face α -, dissociant la paire d'ions et permettant ensuite la libération de 3-methoxy-2-(1H)-pyridone (Schéma 18).³⁹

Schéma 18 : Mécanisme d'activation du MOP avec le triflate de méthyle.



Des travaux non publiés (S.Hanessian) ont démontré que l'anomère MOP α -réagit beaucoup plus lentement que son analogue β -^{39,43} Nous verrons plus en détail au chapitre 4 comment la présence de l'atome d'azote du cycle pyridyl guide la génération de nouveaux groupes partants avec différentes réactivités.

2.5 Conclusion

Comme nous venons de le voir, les glycosylations d'alcools avec le MOP glycoside non-protégé est une innovation dans le domaine de chimie des saccharides. En effet, plusieurs synthèses glycosidiques ont été basées sur le même concept et en utilisant le même groupe partant.⁴⁴

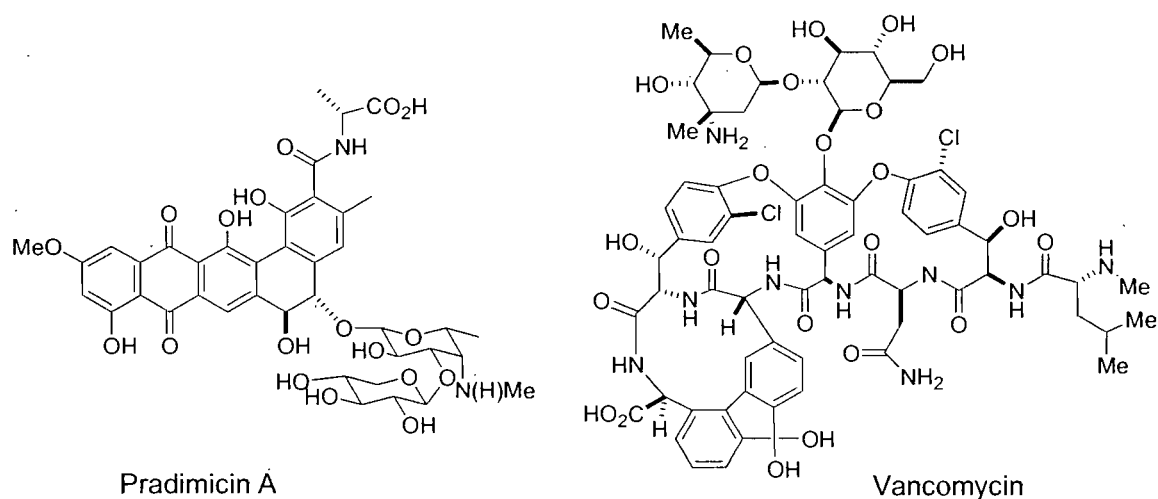
Chapitre 3

**Synthèse d'aryl glycosides basée sur le concept d'activation à distance
à partir des glycosyl donneurs non-protégés**

3.1 Les aryl glycosides et leurs activités biologiques

Les saccharides liés directement à un noyau aromatique moyennant une liaison C-O sont désignés comme des O-aryl glycosides. Ils sont abondamment présents dans la nature et leurs activités biologiques ainsi que leurs structures parfois complexes, en font des cibles intéressantes dans le domaine de la synthèse organique.⁴⁵

Figure 4 : Quelques exemples d'O-aryl glycosides



Antérieurement, la synthèse de ces O-aryl-glycosides s'exécutaient dans des milieu alcalins forts, ou bien moyennant à un chauffage sec des penta-O-acétyl D-glucopyranose avec des phénols.^{46,47} De part l'importance biologique de produits à liens O-aryl glycosides, comme la Chartreusin,⁴⁸ la Vancomycin,⁴⁹ et compte tenu de la complexité structurelle de ces molécules, il était nécessaire de développer des méthodes sur la formation des O-aryl glycosides dans des conditions douces. Citons également le rôle des O-aryl glycosides en tant qu'espaceurs assurant l'attachement des saccharides avec des polymères, par la partie aglycone.

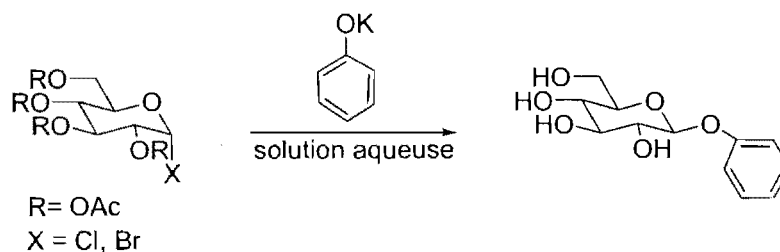
Due à la différence entre la réactivité des phénols et les alcools ordinaires, la synthèse des aryl glycosides par une glycosidation a souvent besoin d'un grand excès d'accepteur ainsi que d'activateur. Toutefois, et ceci malgré l'existence de divers méthodes de glycosidation classiques des phénols, elles ne permettaient pas d'avoir des *cis*-1,2 aryl glycosides avec de bon rendements.

3.2 Historique

3.2.1 À partir de chlorure ou bromure de glycosyl

En 1879, Micheal^{3b} a reporté la synthèse des aryl β -D-glucopyranosides par réaction du chlorure de tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl avec le phenoxide de potassium en solution aqueuse. Dans ces conditions, les groupes hydroxyles furent déprotégés (Schéma 19). Ceci fut la première synthèse d'un glycoside qui précéda celle de Fischer.

Schéma 19 : Méthode des milieux alcalins.

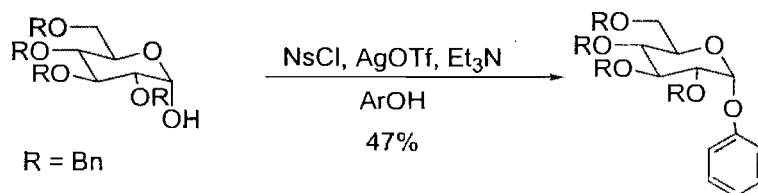


3.2.2 À partir d'hémiacétal

La glycosidation des phénols avec le 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranose en présence de chlorure p-nitrobenzenesulfonyl (NsCl), trifluoromethanesulfonate d'argent (AgOTf) et du triéthylamine (Et₃N) dans le dichloromethane permettait d'avoir

le 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranoside avec 47% de rendement après plusieurs heures.⁵⁰

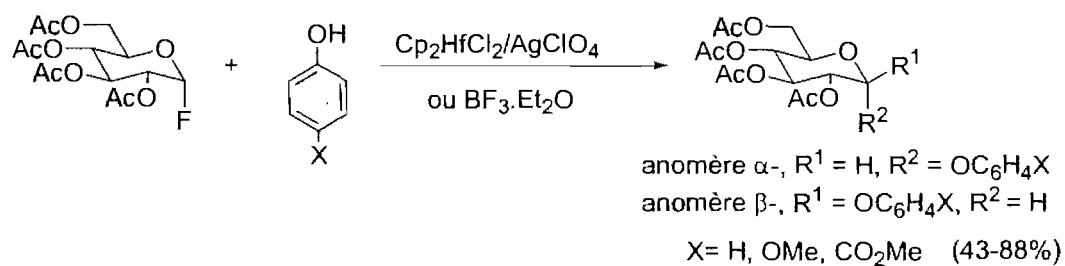
Schéma 20 : À partir d'hémiacétal.



3.2.3 À partir de fluorure de glycosyl

En 1989, Suzuki et ses collaborateurs, ont montré qu'il était possible de synthétiser des aryl glycosides avec un rendement de 82% (α/β 1/1.1) à partir des fluorures de glycosyls en présence d'une combinaison de Cp_2HfCl_2 - $AgClO_4$ comme activateur.⁵¹

Schéma 21 : Méthode de fluorure de glycosyl.

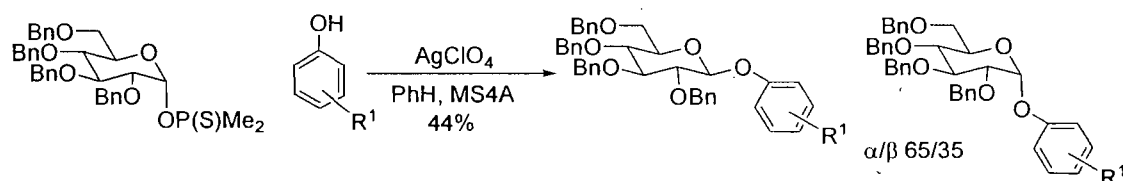


De plus, d'autres groupes⁵² ont montré que l'utilisation de $BF_3 \cdot Et_2O$ avec les mêmes donneurs donnent des *trans*-1,2 aryl glycosides (43-88%). L'addition d'une base comme 1,1,3,3-tétraméthylguanidine peut cependant augmenter la formation de l'anomère β - (Schéma 21).

3.2.4 À partir de diméthylphosphinothioate

Les glycosides diméthylphosphinothioates sont des donneurs stables.⁵³ Ils réagissent avec des accepteurs dans des conditions douces en présence d'une quantité équimolaire de perchlorate de cuivre comme activateur dans le benzène à température ambiante. Par suite, il est possible à partir de 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glycopyranosyl diméthylphosphinothioate comme donneur, de synthétiser des aryl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glycopyranosides, mais avec une sélectivité modérée (α/β : 65/35, 44%).

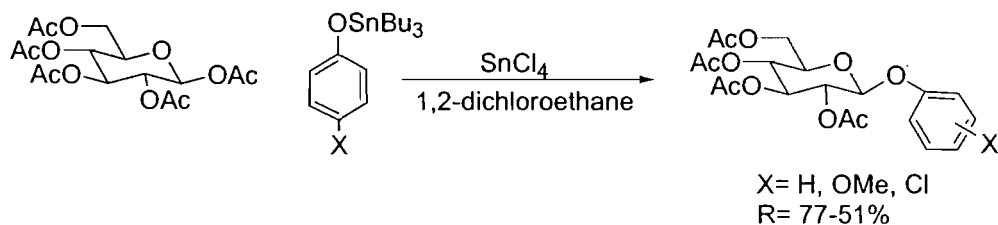
Schéma 22 : Méthode de diméthylphosphinothioate.



3.2.5 À partir de trialkylstannyl phénoxyde

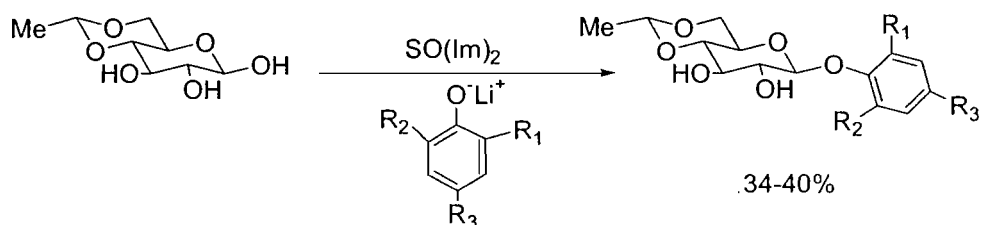
Les trialkylstannyl phénoxydes utilisés comme intermédiaires dans la synthèse glycosidique, rapporté par Mottadelli en 1994,⁵⁴ sont apparus très efficaces pour avoir des *trans*-1,2 aryl O-glycosides avec un bon rendement (77%) (Schéma 23). Les donneurs peracétylés ont été traités avec les trialkylstannyl phénoxydes en présence de tétrachlorure d'étain SnCl₄ (30% d'excès). Néanmoins, cette méthode se trouve limitée par les inconvénients de l'utilisation d'étain.

Schéma 23 : Méthode de trialkylstannyl phénoxyde.



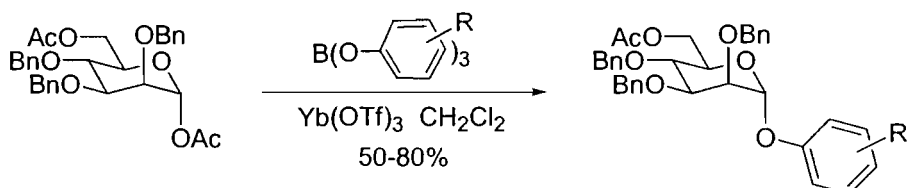
3.2.6 Autres méthodes

Le traitement des donneurs partiellement protégés ou complètement déprotégés en présence de N,N' -thionyl-diimidazole ($\text{SO}(\text{Im})_2$) et des phénoxydes de lithium donnent exclusivement des β -D-glycosides (Schéma 24).⁵⁵

Schéma 24 : Méthode de N,N' -thionyl-diimidazole.

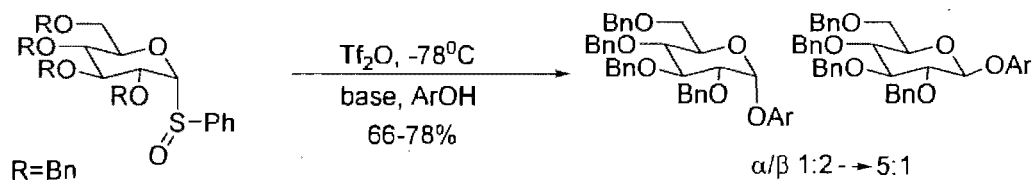
Par ailleurs, les triaryloxyboranes ont été utilisés pour compenser la faible nucléophilicité des phénols par rapport à celle des alcools ordinaires (Schéma 25).⁵⁶ Une quantité catalytique de trifluorométhanesulfonate d'ytterbium (III) est utilisée pour activer les peracétates en présence des triaryloxyboranes pour donner des *trans*-1,2 aryl-O-glycosides (50-80%).

Schéma 25 : Méthode de triaryloxyborane.



En 1989, les sulfoxides ont été utilisés comme donneurs dans la synthèse glycosidique des aryl glycosides en présence de l'anhydride triflique comme activateur (Schéma 26).⁵⁷

Schéma 26 : À partir de sulfoxide.



3.2.7 Conclusion

Traditionnellement, les aryl glycosides sont préparés à partir des donneurs O-protégés et des phénols comme accepteur. La stéréochimie du lien glycosidique est généralement assurée par une assistance anchimérique de la position C₂. De plus, l'utilisation des métaux, comme l'étain, permet de compenser la nucléophilicité des phénols pour ainsi obtenir des glycosidations avec un bon rendement. Dans le reste de ce chapitre, nous décrivons une méthode générale pour la synthèse des aryl α -D-hexopyranosides à partir des 2-(3-méthoxypyridyl) β -D-hexopyranosides donneurs non-protégés, ou avec l'hydroxyle primaire protégé sous forme d'un groupe éther de tert-butylidiphénylsilyl en se basant sur le concept d'activation à distance déjà évoqué au chapitre précédent.

3.3 Travaux réalisés

3.3.1 Introduction

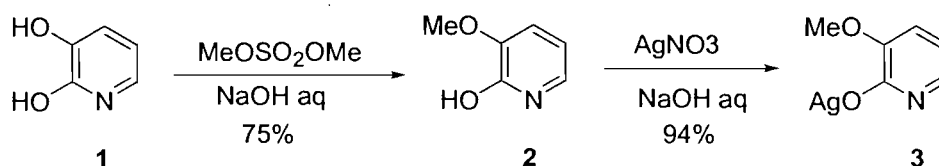
Les 2-(3-méthoxy pyridyl) β -D-héxopyranosides, que nous allons désigner comme MOP hexopyranosides, sont des excellents glycosyls donneurs avec ou sans protection des groupes hydroxyles. En effet, le MOP β -D-galactopyranoside ainsi que

son analogue MOP β -D-glucopyranoside peuvent être convertis en *cis*-1,2 glycosides et oligosaccharides par traitement avec un excès d'alcool, comme accepteur et en présence de triflate de méthyl en quantité catalytique comme activateur (Schéma 18).⁴⁴

3.3.2 Préparation de MOP et son sel d'argent

La première étape consiste à préparer le 3-méthoxy-2-(1H)-pyridone **2** par une méthylation sélective du 2,3-di-hydroxypyridine **1** en solution aqueuse à 0°C (Schéma 27).

Schéma 27 : Préparation de MOP et son sel d'argent.



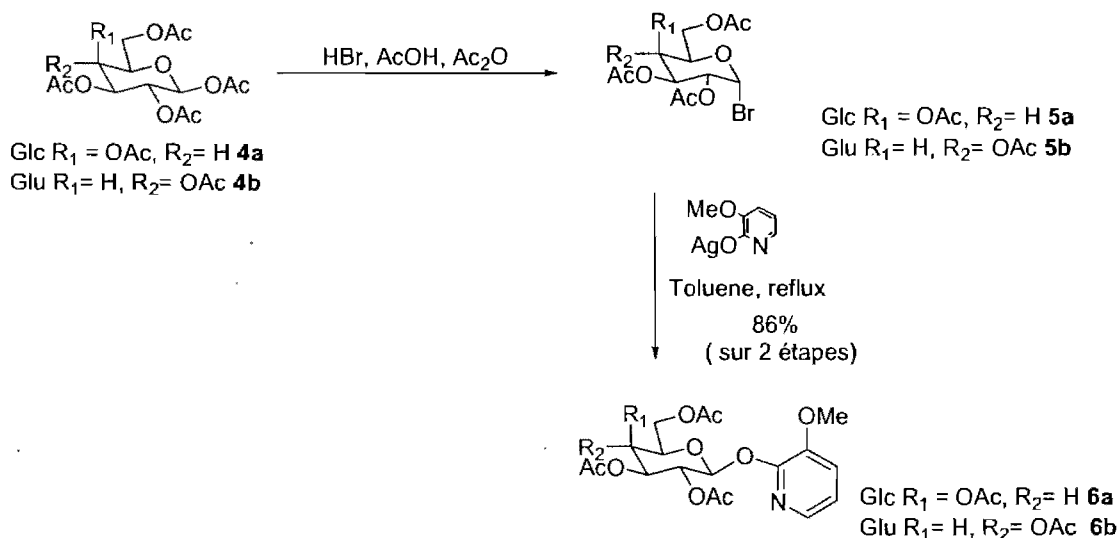
La deuxième étape est la formation du sel d'argent de MOP **3**, au moyen du nitrate d'argent en solution aqueuse avec un rendement de 94% (Schéma 27).

3.3.3 Préparation de MOP glycosides

Le MOP glycoside non-protégé peut être préparé en deux étapes. La première consiste à convertir le D-glucose pentaacétylé ou bien son analogue D-galactose pentaacétylé **4** en un bromure de glycosyl **5** en présence de HBr et d'acide acétique. On obtient la formation de l'anomère α -bromo préférentiellement.^{3,58} Le bromure de glycosyl est utilisé directement dans la réaction suivante sans aucune purification. Ainsi, le composé (**5a et 5b**) sont ensuite mis à réagir avec le sel de MOP dans le toluène à reflux (en utilisant un montage de Dean-Stark) pour une durée d'une heure. Alternativement, le MOP glycosyl peut être préparé en présence du 3-méthoxy-2-(1H)-

pyridone et un catalyseur de transfert de phase, comme le (n-hexyl)₄NHSO₄ ou bien Bu₄NBr dans un mélange de dichlorométhane et du NaOH aqueux.⁵⁹

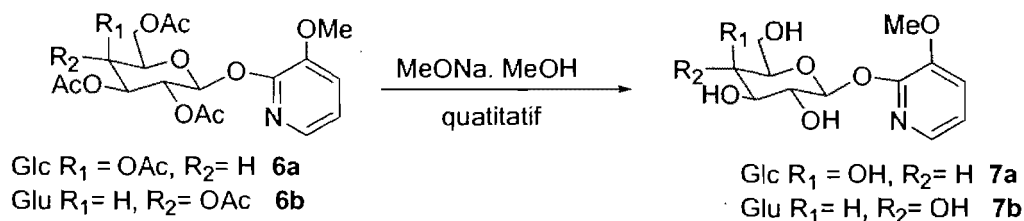
Schéma 28 : Préparation de MOP glycosides.



Une simple filtration sur Celite mouillée, permet d'avoir le MOP glycoside acétylé avec une configuration de *trans*-1,2 et un rendement de 86%. Le MOP β -D-galactopyranoside **7a** ainsi que le MOP β -D-glucopyranoside **7b** peuvent être obtenus après déprotection de leurs analogues acétylés **6a** et **6b** par méthanolyse alcaline dans le méthanol. Ensuite, après neutralisation de méthanolate de sodium avec une résine acide changeuse d'ions, les donneurs sont alors obtenus, après filtration en un rendement quantitatif.

À noter que la stabilité relative des MOP glycosides non-protégés leur permettent leur préparation sur une grande et petite échelle sans observer aucune décomposition ou dégradation du produit.

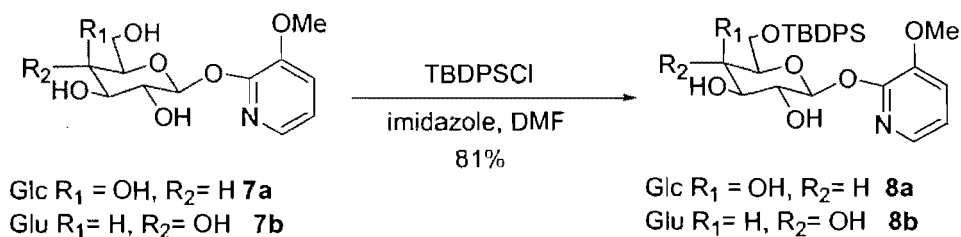
Schéma 29 : Préparation de MOP glycosides.



3.3.4 Glycosylation avec le 6-O-TBDPS MOP glycoside

Afin d'augmenter la solubilité aussi bien que la stéréosélectivité de glycosidation, nous avons protégé l'alcool primaire des donneurs MOP β -D hexopyranosides. Le traitement du MOP β -D-galactopyranoside **7a** avec le tert-butylphénylsilyl en présence d'imidazole dans le DMF anhydre, permet d'obtenir le 6-tert-butylidiphénylsilyl éther correspondant **8a** avec un rendement de 85% (Schéma 30).

Schéma 30 : Préparation de 6-O-TBDPS MOP glycosides.

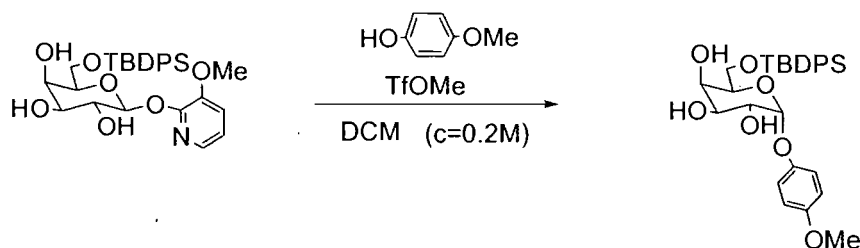


L'obtention de l'analogue β -D glucopyranoside **8b** suit la même procédure que celle de son analogue galactopyranoside.

Les glycosidations sont des réactions très sensibles à la trace d'humidité. Par conséquent, il est primordial de sécher les MOP glycosides avant de les faire réagir. La méthode la plus satisfaisante est de les codistiller avec du toluène afin d'éliminer toute trace d'eau (voir partie expérimentale).

Après plusieurs essais de glycosidations à rendement modeste, nous avons remarqué que la concentration du phénol a un effet capital sur le rendement de cette réaction. Comme le montre le tableau II le rendement double pratiquement en passant de 45% à 83% lorsqu'on augmente le nombre d'équivalents du phénol, alors qu'il reste constant lorsqu'on utilise plus que 10 équivalents de phénol. Ceci laisse à croire que la concentration effective du phénol influence grandement le déroulement de la réaction ainsi que son rendement. La proportion de l'anomère α - augmente légèrement avec l'excès du phénol (plus que 10 equiv.). Il faut noter que les anomères α - purs peuvent être obtenus, après acétylation, par purification (chromatographie éclair). De plus, l'activation nécessite uniquement une quantité catalytique de TfOMe.³⁹

Tableau II : Glycosylation avec le para-méthoxy phénol.

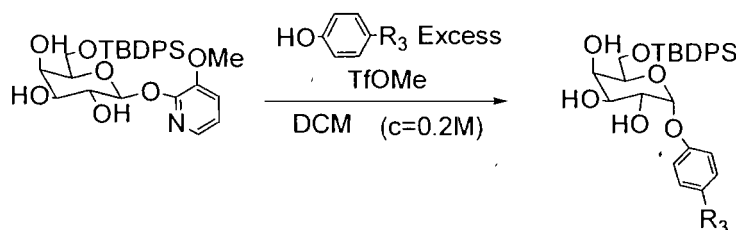


Entrée	Equiv. de phénol	Rendement	α/β^*
1	5	45%	5:1
2	10	83%	5:1
3	15	83%	6:1
4	20	86%	7.5:1

*Déterminé par RMN ^1H (à 400 MHz).

En se basant sur ces résultats, nous avons effectué d'autres glycosidations dans les mêmes conditions en utilisant d'autres phénols substitués (F, Cl, Br..) pour explorer l'effet de ces derniers sur la sélectivité ainsi que sur le rendement. Le tableau III résume les résultats trouvés lorsque nous avons traité plusieurs phénols avec le MOP β -D-galactopyranoside en présence de triflate de méthyl comme activateur.

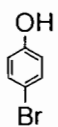
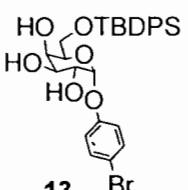
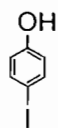
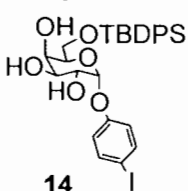
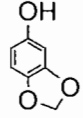
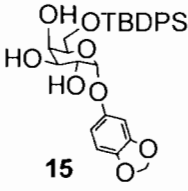
Tableau III : Glycosylation avec le 6-O-TBDPS MOP β -D-galactopyranoside.



Entrée	Phénol (Excess)	Temps	Rendement	Produit	(ratio α/β) ^{a,b}
1		15 min	83%		5/1
2		15 min	88%		7.5/1
3		15 min	82%		6/1
4		15 min	84%		6/1

a) Déterminé par RMN ¹H (à 400 MHz).

b) Les produits sont séparables après acétylation.

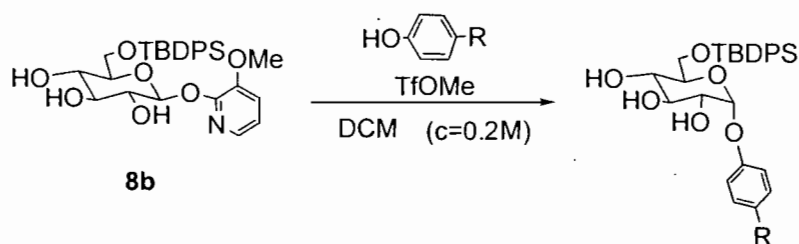
Entrée	Phénol (Excess)	Temps	Rendement	Produit	(ratio α/β) ^{a,b}
5		15 min	76%		6/1
6		25 min	65%		7/1
7		10 min	68%		6/1

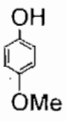
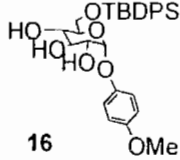

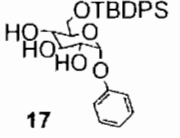
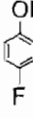
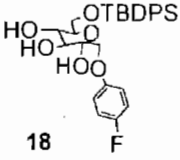
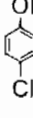
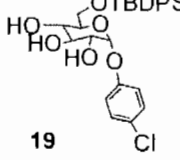
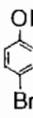
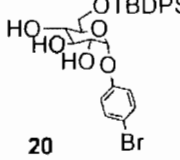
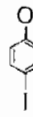
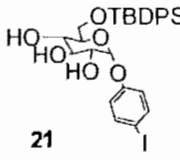
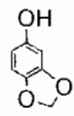
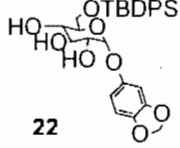
a) Déterminé par RMN ¹H (à 400 MHz).

b) Les produits sont séparables après acétylation.

Par ailleurs, la même série de phénols a été exploitée avec le 6-O-TBDPS MOP β -D-glucopyranoside. On trouve ci-dessous les résultats de glycosidation condensés dans le tableau IV.

Tableau IV : Glycosylation avec le 6-O-TBDPS MOP glucopyranoside.



Entrée	Phénol (Excess)	Temps	Rendement	Produit	(ratio α/β) ^{a,b}
1		1.30 → 2 h	67%	 16	4.5/1
2		1.30 → 2 h	78%	 17	5.5/1
3		1.30 → 2 h	72%	 18	4/1
4		1.30 → 2 h	73%	 19	4.5/1
5		1.30 → 2 h	60%	 20	4.5/1
6		1.30 → 2 h	57%	 21	4.5/1
7		1 h	74%	 22	4.5/1

a) Déterminé par RMN ¹H (à 400 MHz).

b) Les produits sont séparables après acétylation.

a) Discussion des résultats

Il faut noter que les glycosidations avec le MOP β -D-galactopyranoside avec des phénols para substitués se poursuivaient assez rapidement pour donner des O-aryl glycosides en un bon rendement et une bonne sélectivité. Ceci est à comparer à la méthode classique qui consiste à chauffer du penta-O-acétyl D-glucopyranose avec des phénols, en présence du chlorure de zinc à des températures élevées.⁴⁷

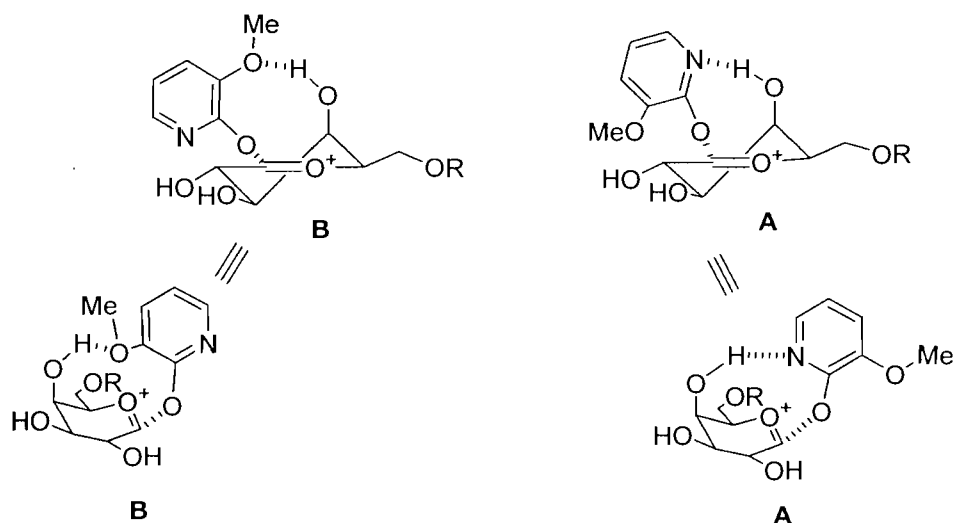
En outre, nous avons remarqué que la sélectivité est pratiquement indépendante des substituants sur les phénols en position para et meta. De plus, il faut noter que la majorité des réactions de glycosidations sont rapide sauf dans le cas du para-iodophénol (Tableau III, entrée 6).

L'effet stérique produit par le groupe tert-butyldiphénylsilyl contribue à l'obtention des *cis*-1,2 glycosides avec une bonne sélectivité en favorisant ainsi l'attaque sur la face α de l'ion oxocarbenium.

Une diminution de la sélectivité ainsi que de la réactivité est observé lorsqu'on change de configuration en C₄ du donneur, autrement dit lorsqu'on passe du MOP β -D-galactopyranoside à son analogue glucopyranoside. La raison pour cette différence de réactivité et stéréosélectivité, qui a aussi été observée dans le cas d'autres alcools, n'est pas claire.⁴³ En effet en allant d'une configuration D-galactose à D-glucose, on passe d'un groupement hydroxyl axial à équatorial. Donc un effet stérique ne peut être impliqué. Puisque les temps des réactions sont considérablement longs dans le cas du D-glucose, il est possible que la dissociation du groupe MOP dans ce cas ci soit plus lente par rapport au D-galactose. Il est aussi possible que des effet électroniques impliquant la stabilité de l'ion oxocarbenium soit plus prononcé dans le cas du D-galactose. Une possibilité existe dans l'éventuel formation d'un lien hydrogène entre l'hydroxyle et l'azote du noyau pyridinique (A) (Figure 5). L'alternative avec le groupement méthoxy donnerait un cycle à dix. Ces intermédiaires potentielles ne pourraient pas exister dans le cas du D-glucose. Il est à noter que les mêmes réactions

avec le 2-pyridyloxy β -D-galacto et β -D-glucopyranosides sont aussi divergentes ce qui nie l'implication du groupement méthoxy. Il serait intéressant d'étudier l'effet de concentration sur la vitesse de la réaction.

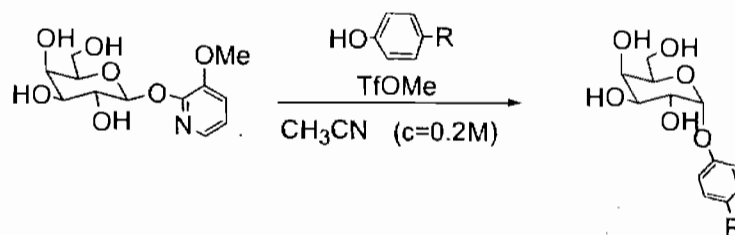
Figure 5 : Éventuel formation d'un lien entre l'hydroxyle et l'azote du noyau pyridinique



3.3.5 Glycosylations avec les MOP glycosides non-protégés

Les MOP β -D-hexopyranosides sont aussi de bon donneurs sans protection de l'hydroxyle en position C₆. Ainsi le MOP β -D-galactopyranoside peut être converti en un *cis*-1,2 aryl-glycoside par un traitement avec un excès de phénol, en présence d'une quantité catalytique de triflate de méthyl sans aucune autocondensation (Tableau V).

À signaler que dans le cas du MOP glycoside non-protégé, les réactions ont été fait à des températures plus élevées, vu la difficulté de dissolution de ces donneurs dans l'acétonitrile à température ambiante. Il résulte que les sélectivités sont légèrement moins bonnes. À noter encore une fois la grande vitesse de la réaction indépendamment de la nature du substituant para- sur le cycle phénol.

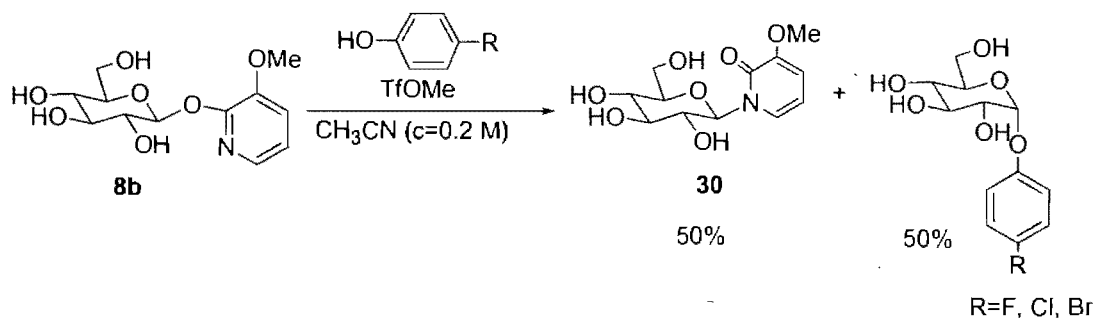
Tableau V : Glycosylation avec le MOP β -D-galactopyranoside.

Entrée	Phénol	Temps	Rendement	Produit ^a	(ratio α/β) ^{b,c}
1		<5 min	80%		3.5/1
2		<5 min	70%		4.5/1
3		< 5 min	66%		4.5/1
4		< 5 min	57%		4.5/1
5		< 5 min	75%		4/1
6		< 5 min	61%		5/1

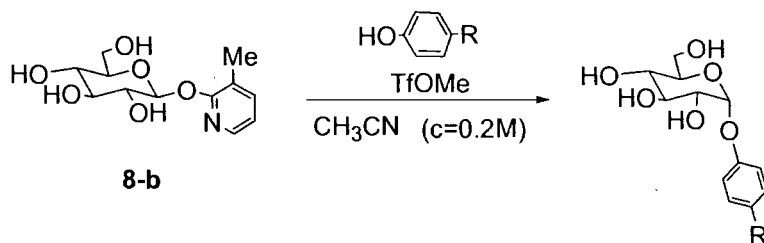
a) Les réactions sont faites à 45°C, b) le ratio est déterminé par RMN ¹H (à 400MHz).
 c) Les produits sont séparables après acétylation.

De plus, la glycosidation du MOP β -D-glucopyranoside avec la même série de phénols a été effectué en présence de triflate de méthyl comme activateur. Néanmoins, le produit O-aryl glycoside obtenu était contaminé par le produit **30** (dans le cas du 4-fluoro, chloro, et bromophénol), un produit qui résulte du réarrangement du MOP après activation. Ce réarrangement peut vraisemblablement être attribué à la faible réactivité du MOP β -D-glucopyranoside par rapport à celle de son analogue galactopyranoside, pour qui aucune réaction parasite n'a d'ailleurs été observée.

Schéma 31: Glycosylation avec le MOP β -D-glucopyranoside.



En effet l'utilisation de 3-méthyl 2-(1H) pyridone comme groupe partant, nous reviendrons plus en détails dans le chapitre 4, a permis de surmonter cet inconvénient. En effet la glycosidation du 2-(3-méthyl pyridyl) β -D-glucopyranoside comme donneur a permis d'avoir des *cis*-1,2 O-aryl glycosides en un bon rendement sans observer aucune réaction de réarrangement de groupe partant (Tableau VI).

Tableau VI : Glycosylation avec le MOP β -D-glucopyranoside.

Entrée	Phénol	Temps	Rendement	Produit ^a	(ratio α/β) ^{b,c}	Produit acétylé
1		<5 min	84%		2:1	
2		2 h	74%		2.5/1	
3		2 h	58%		4.5/1	
4		2 h	51%		3/1	
5		2 h	66%		4/1	

a) Les réactions sont faites à 45°C, b) le ratio est déterminé par RMN ^1H (à 400MHz).

c) Les produits sont séparables après acétylation.

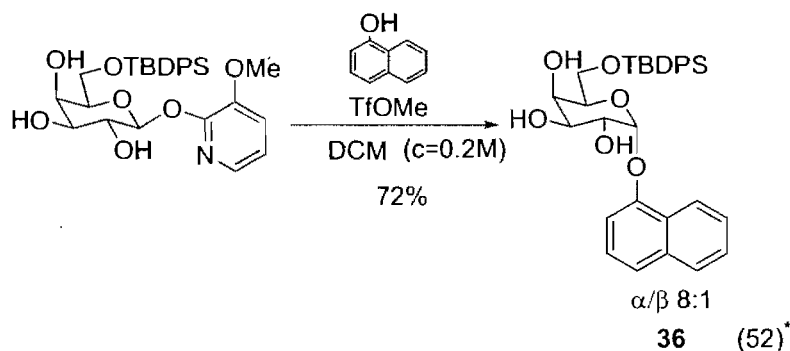
d) Les chiffres entre parenthèse sont des références.

Les réactions des MOP glycosides non-protégés avec des phénols donne une sélectivité α inférieure à celle trouvée dans le cas du MOP-glycosides portant un groupement tert-butyldiphénylsilyl en position primaire. La différence de sélectivité observée peut être attribuée à l'effet stérique causé par le groupement 6-OTBDPS et à la différence de polarité de solvants utilisés dans les deux cas. Par ailleurs, il est connu que la nature de solvant influence le ratio anomérique de glycosides résultants.¹⁵

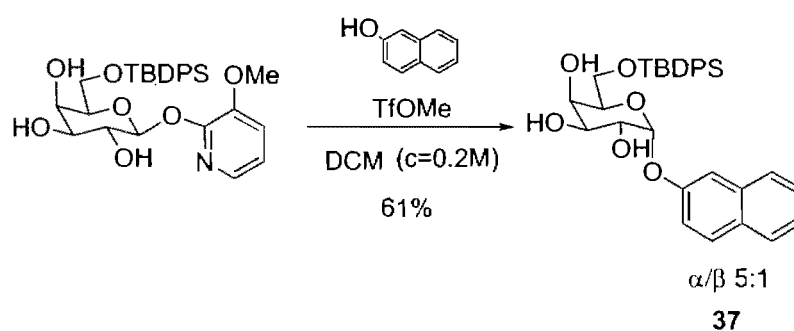
3.3.6 Glycosylation des naphthols avec de 6-O-TBDPS MOP β -D-galactopyranoside

Le MOP glycoside s'est avéré un bon donneur dans les réactions de glycosidation pour donner des *cis*-1,2 O-aryl glycoside. Pour élargir le domaine d'application de cette réaction, d'autres accepteurs phénoliques ont été testés. Ainsi, la glycosidation de MOP β -D-galactopyranoside avec le α - et β - naphthol dans le dichlorométhane comme solvant, et en présence de triflate de méthyl permet d'avoir des O-naphthyl glycopyranosides avec un bon rendement et avec une sélectivité intéressante (Schéma 32). Il faut noter que les anomères α - purs peuvent être obtenus, après acétylation, par purification (chromatographie éclair).

Schéma 32 : Glycosidation avec des naphthols.



*Le chiffre entre parenthèses est une référence



3.4 Conclusion

Lors de ce projet, nous avons synthétisé des O-aryl α -D-glycopyranosides à partir de MOP glycosides non-protégé ou encore à partir de donneurs qui portent un groupe O-tert-butyldiphénylsilyl en position primaire. Ces glycosidations sont basées sur le concept d'activation à distance en utilisant le groupe partant le 3-methoxy-2(1H)-pyridone (MOP), et une quantité catalytique de triflate de méthyl comme activateur. Le glycoside résultant montre ainsi une proportion élevée de α -D-hexopyranoside indiquant ainsi un processus de type S_N2 .

De plus des phénols possédant des groupes attracteurs d'électrons montrent ainsi une sélectivité α plus importante que ceux possédant des groupes donneurs sur le cycle aromatique.

Chapitre 4

Effet de substituant sur le noyau pyridine

4.1 Conception de la réactivité des groupes partants

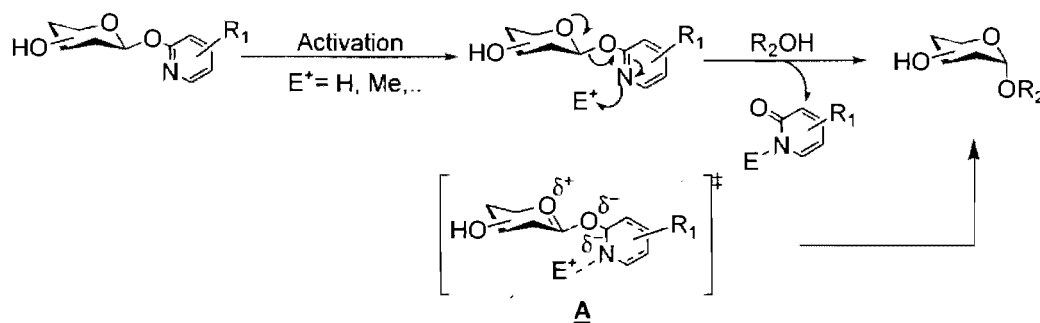
Lors de design des MOP β -D-hexopyranosides,³⁹ déjà discuté au chapitre 2, on a distingué une différence entre la réactivité de trois groupes partants : premièrement le pyridyloxy, le 4-méthoxy-pyridyloxy, et le 3-méthoxy-pyridyloxy. La glycosidation avec ces divers groupes partants basée sur le concept d'activation à distance, s'est avéré très dépendante de la présence du groupement pyridyl. De plus, la réactivité des groupes 2-pyridyloxy dépend de la présence des substituants présents sur le cycle.

La grande réactivité du groupe 3-méthoxy-2-pyridyloxy (MOP) comparé à celle de son analogue non-substitué pyridyloxy (moins réactif), ou à celle du groupe 4-méthoxy-pyridyloxy (moins réactif) ne peut pas être attribuée uniquement à la basicité relative de l'azote du cycle pyridyl. En effet, si on tient compte de la basicité de l'atome de l'azote, le groupe 4-méthoxy-pyridyloxy devrait être le plus réactif.³⁹

4.1.1 Étape d'activation

Pour mieux comprendre la notion de la réactivité de ces groupes partants, nous avons décidé de regarder de plus près l'étape d'activation du groupe pyridyloxy. Lors de cet étape, nous distinguons la formation possible d'une charge négative au niveau de l'atome d'oxygène ou d'azote (Schéma 33).

Schéma 33: Activation du MOP donneur.

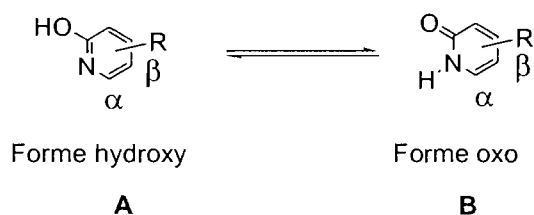


Comme déjà évoqué au chapitre 2, l'activation du groupe pyridyloxy commence d'abord par l'alkylation de l'atome d'azote, ensuite la formation de la paire d'ions oxocarbenium avec le groupe pyridyloxy β -orienté (Figure 3). Une augmentation de la densité électronique sur l'azote étant le site le plus basique devrait accélérer son alkylation dans le groupe partant et éventuellement l'activation du groupe pyridyloxy.

4.1.2 Effet de substituant sur la basicité du 2-pyridone

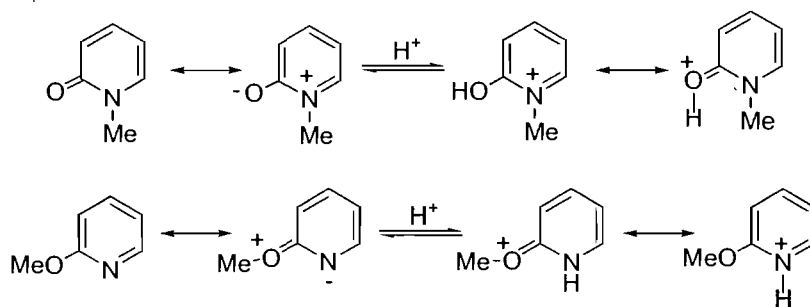
L'équilibre de tautomérie de pyridone est un équilibre entre deux formes : la forme hydroxy **A** et la forme oxo **B**. Cet équilibre peut être influencé par divers facteurs,⁶¹ tels que la position et la nature des substituants sur le cycle pyridine.

Schéma 34: Tautomérie du 2-pyridone.



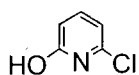
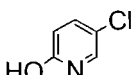
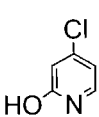
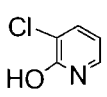
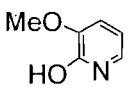
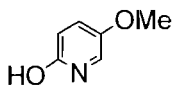
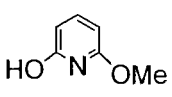
Katritzky⁶² a démontré que la protonation de la pyridone peut être considérée comme une protonation d'un ion phénolate substitué dont le substituant est le groupement NR^+ (Figure 6).

Figure 6 : Protonation des dérivés N-et O-méthyl du 2-pyridone.



Le calcul des valeurs de pK_a des dérivées O-méthyl et N-méthyl 2-pyridones, ainsi que celle de K_T de leurs analogues, sont résumé sous forme d'un tableau (Tableau VII).⁶² À partir des valeurs de K_T , il est claire que la position du substituant a une grande influence sur la tautomérie du 2-pyridone. Elle peut ainsi déplacer l'équilibre dans un sens ou un autre favorisant ainsi une forme sur une autre. En effet, des groupements attracteurs d'électrons comme substituant en position 6, ont tendance à augmenter l'acidité de la forme NH **B** de la forme pyridone (Schéma 35) et par suite affaiblir la basicité de l'atome d'azote de la forme hydroxy pyridine.

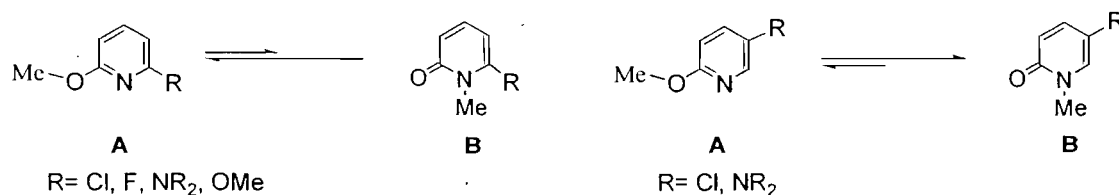
Tableau VII : Les valeurs calculées de pK_a des dérivés N-et O-méthyl de 2-pyridone.⁶²

Groupes pyridyls	pK_a des dérivés N-méthylés	pK_a des dérivés O-méthylés	$\text{Log}_{10}K_T^a$	La forme favorisée
	-0.56	-0.83	-0.3	hydroxy
	-0.26	1.06	1.3	oxo
	-0.56	1.89	2.5	oxo
	-0.36	1.06	1.4	oxo
	0.34	2.54	2.2	oxo
	0.54	2.54	2.0	oxo
	0.06	1.24	1.3	hydroxy

^a $K_T = [\text{forme oxo}]/[\text{forme hydroxy}]$

Ainsi, l'équilibre a tendance à se déplacer en faveur de la forme hydroxy pyridine. Cependant, des substituants en position 5 affectent les valeurs du pK_a des deux formes approximativement de la même manière. Ainsi, des substituants se trouvant en position 6 de l'atome d'azote ont un effet très significatif sur la basicité de la forme-NH **B** (Schéma 35) : le chlore, le fluore, un groupement amine et le groupement méthoxy ont tendance à déplacer l'équilibre de tautomérie en faveur de la forme hydroxy.⁶³ Cependant, des groupements chlore, amino ou bien nitro en position 5 ont plutôt tendance à favoriser la forme oxo.

Schéma 35: Équilibre de tautomérie des dérivés N- et O-méthyl du 2-pyridone.



4.1.3 Effet de la position de l'azote sur la tautomérie du 2-pyridone

La position relative de l'atome d'azote par rapport au groupement hydroxyle joue également un rôle important dans l'équilibre de pyridone. De fait, les paramètres qui contrôlent l'équilibre de 4-hydroxy pyridine sont différents de ceux de 2-hydroxy pyridine.⁶³

4.1.4 Corrélation entre l'équilibre de 2-pyridone et la réactivité de groupe partant

Comme nous l'avons déjà évoqué, lors de l'activation du groupe pyridyloxy, nous avons distingué une charge négative se développant sur les atomes d'oxygène et d'azote. Une corrélation entre le mécanisme d'activation des groupes partants et l'équilibre existant des pyridones, pourrait nous guider à expliquer la réactivité du centre anomérique, via la réactivité du groupe partant. En effet, une densité électronique favorisée sur l'atome d'azote permet d'accélérer l'alkylation de groupe

partant ensuite son activation. À l'inverse des substituants, qui affaiblissent la basicité de l'atome d'azote, déplacent la densité électronique plutôt vers l'atome d'oxygène. L'alkylation de l'atome d'azote est ainsi moins favorisé entraînant ainsi activation plus lente. Il semble que les études effectuées par Katritzky permettent d'expliquer la réactivité de la majorité des groupes partants (sauf le cas du 4-méthoxy-2-hydroxypyridine).

4.2 Conception d'analogues de pyridyls β -D-hexopyranosides

Suite à cette étude, nous avons décidé d'effectuer la préparation de quelques analogues de pyridyl β -D-hexopyranosides comme donneurs, en diversifiant les substituants sur le cycle pyridyl, dans le but de modifier la réactivité du groupe partant et aussi celle du donneur.

Figure 7 : Analogues de pyridyl β -D-hexopyranosides.

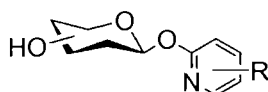


Tableau VIII : Prédiction de la réactivité de pyridyl β -D-hexopyranosides

R = Substituants	Réactivité prédite selon Katritzky
6-Cl	Lente
6-Br	Lente
5-Cl	Rapide
5-Br	Rapide
3-CO ₂ Me	Rapide
6-OMe	Lente

En se basant sur les valeurs de Katritzky, nous prévoyons que les substituants (Br, Cl, OMe) en position 6 diminueront la vitesse du rupture de la liaison entre le groupe

partant et le donneur, ainsi la réaction total de formation de glycoside. En positions 5 et 3, les substituants (Br, Cl, OMe) ont moins d'effet sur la basicité d'azote et par suite la vitesse de la glycosylation et prédite de procéder rapidement. Ces prédictions seront plutard comparées à la vitesse observée expérimentalement (voir Tableau XIII).

Chapitre 5

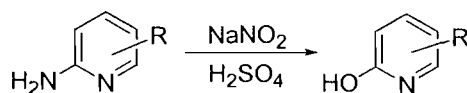
**Design et synthèse de nouvelles classes de groupe pyridyls avec
différentes réactivités**

5.1 Préparation de la série I

En premier lieu, nous avons décidé de préparer la première série des dérivés des donneurs avec des groupes partants qui portent des atomes attracteurs d'électron en position 5 et 6 par rapport à l'atome d'azote du cycle pyridyl. Pour explorer l'effet de ces substituants sur la basicité de l'atome de l'azote, nous avons choisi de synthétiser des donneurs présentant un atome de chlore ou de brome en position 5 et 6.⁶⁴

La première étape consiste en la préparation du 5-bromo et le 6-bromo-2-hydroxy pyridine. Pour ce faire, le 5-bromo-2-amino pyridine ainsi que son analogue le 6-bromo ont été traité en présence d'acide sulfurique et de nitrite de sodium à 0°C pour donner respectivement les deux dérivés, **38b** et **39b** (Tableau IX).

Tableau IX : Préparation des dérivés **38b** et **39b** pour la série I.



X 2-amino pyridine	Rendement	Produit	X 2-amino pyridine	Rendement	Produit
	96%			53%	
38a		38b	39a		39b

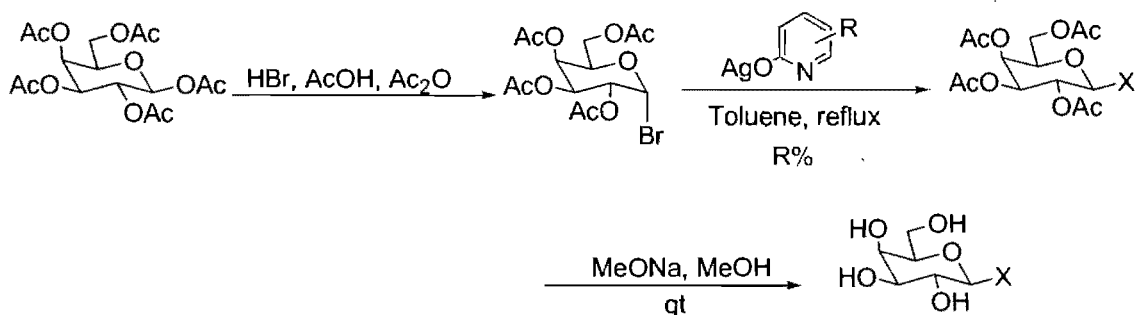
La deuxième étape consiste en la préparation des sels d'argents des groupes partants en suivant la même procédure que celle du sel de 3-méthoxy 2-(H) hydroxy pyridine. Ainsi, le 6-chloro, le 5-chloro, le 5-bromo, et le 6-bromo 2-hydroxy pyridine ont été traités en milieu aqueux en présence de nitrate d'argent pour donner respectivement les composé **41b**, **40b**, **39c**, et **38c** (Tableau X).

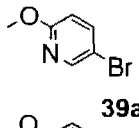
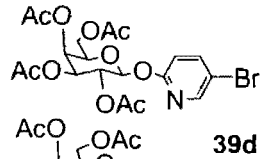
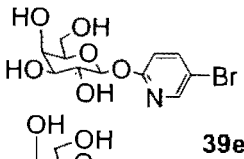
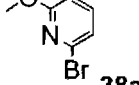
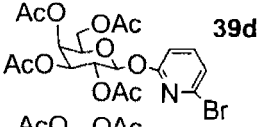
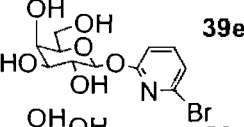
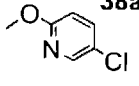
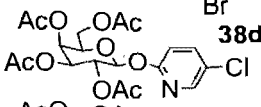
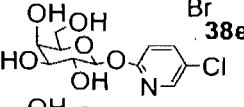
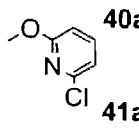
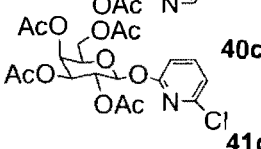
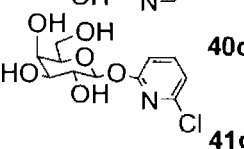
Tableau X : Formation des sels d'argent.

X 2-hydroxy pyridine	Rendement	Produit	X 2-hydroxy pyridine	Rendement	Produit
	99%			53%	
	83%			88%	

Dans l'étape suivante, le β -D-galactopyranose peracétylé est transformé en son analogue bromure de glycosyl en présence de HBr et d'acide acétique. Sans aucune purification ultérieure, ce dernier est mis à réagir avec les sels des composés **41b**, **40b**, **39c**, et **38c**, pour donner respectivement les dérivés **41c**, **40c**, **39d**, et **38d**. La déprotection de ces derniers avec une quantité catalytique de méthanoate de sodium dans le MeOH permet d'avoir les donneurs non-protégés **41d**, **40d**, **39e**, et **38e** avec un rendement quantitatif.

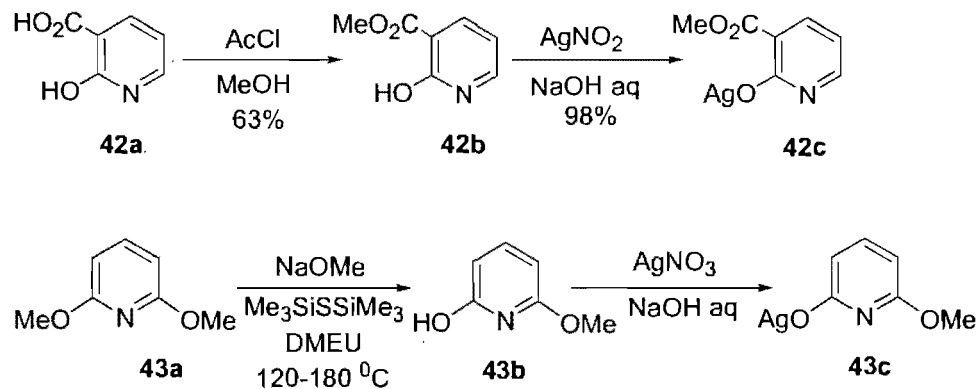
Tableau XI : Préparation de la série I.



Groupe partant	Rendement	Donneurs acétylés	Donneurs non-protégés
 39a	76%	 39d	 39e
 38a	71%	 38d	 38e
 40a	75%	 40c	 40d
 41a	70%	 41c	 41d

Par suite, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'autres groupes partants portant des groupements fonctionnels différents. La synthèse de l'ester méthylique de l'acide 2-hydroxy nicotinique **42a** se fait dans le méthanol en présence de chlorure d'acyle avec un rendement de 63% (Schéma 38). Une fois l'estérification effectuée, on synthétise le sel d'argent correspondant **42c** à l'aide de nitrate d'argent (98% de rendement).

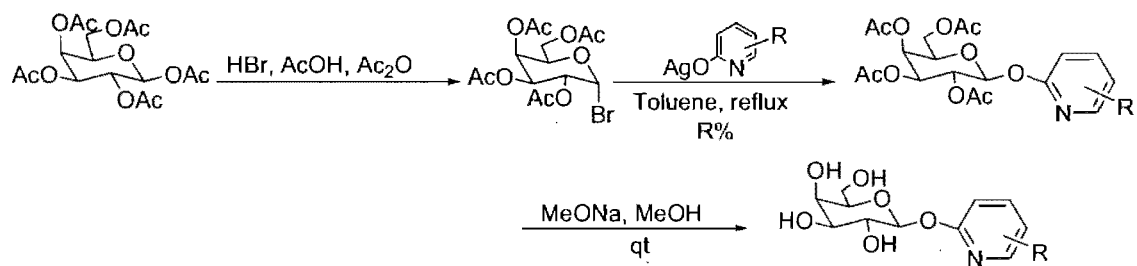
Schéma 36 : Préparation des dérivés **42c** et **43c** pour la série I.

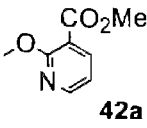
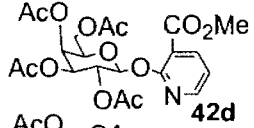
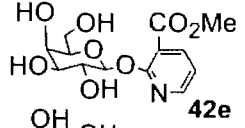
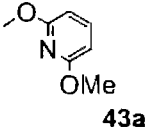
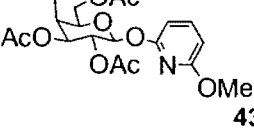
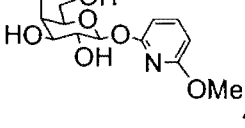


La déméthylation sélective du 2,6-diméthoxy pyridine **43a**, en présence de hexamethyldisilathiane et le 1,3-diméthyl-2-imidazolidinone (DMEU) comme solvant à 120-180 °C, permet d'obtenir le 2-méthoxy 6-hydroxypyridine avec un rendement de 56%.

Le traitement du bromure de glycosyl avec les sels d'argent **42c**, **43c** en solution dans le toluène une heure à reflux donne les composés **42d**, **43d** (Tableau XII). Ces derniers sont déprotégés par méthanolyse alcaline dans le méthanol pour donner enfin le 3-méthyl ester et le 6-méthoxy-2-pyridyloxy β -D-galactopyranoside avec des rendements quantitatifs.

Tableau XII : Préparation des donneurs **42e** et **43e**.



Groupe partant	Rendement	Donneurs acétylés	Donneurs non-protégés
 42a	76%	 42d	 42e
 43a	85%	 43d	 43e

5.2 Étude de la réactivité des glycosyls donneurs

Notre approche de quantification de la réactivité des glycosyls donneurs est basée sur des essais de compétition directe entre les différents donneurs. Pour ce faire,

nous avons choisi comme accepteur le 2-propanol, et comme activateur une quantité catalytique de triflate de méthyl avec le nitrométhane comme solvant (Tableau XIII).

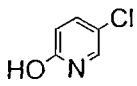
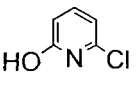
Tableau XIII : Étude de la réactivité des différents donneurs.

X = groupes partants	Temps	α/β	Rendement
	24 h	4/1	98%
	18 h	5.5/1	98%
	1 h	5/1	98%
	< 5min	3/1	98%
	< 5 min	5.5/1	98%
	18 h	4/1	98%
(MOP)	5 min	3/1	98%

En comparant les deux groupes issus comme groupes partants, soit 6-chloro-2-hydroxy pyridine et son analogue 5-chloro-2-hydroxy pyridine, on remarque que la réaction avec le premier groupe est beaucoup plus lente qu'avec le deuxième. De plus, les groupes 6-methoxy et 6-chloro-2-hydroxy pyridine présentent une réactivité similaire.⁶⁴ L'effet du chlore en position 6 de l'azote, soit de ralentir la réaction, est plus prononcé comparativement à la position 5. Le comportement des analogues 5- et

6-bromés suit la même tendance, sauf que la réaction du 5-bromé est beaucoup plus rapide que son analogue 5-chloré mais avec une légère diminution de sélectivité " α/β ".

Tableau XIV : Valeurs calculées de pK_a des dérivés N-et O-méthyl de 2-pyridone.

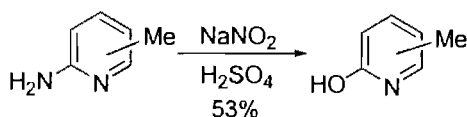
Groupes pyridyls	pK_a des dérivés N-méthylés	pK_a des dérivés O-méthylés	$\text{Log}_{10}K_T$	La forme favorisé
	-0.26	1.06	1.3	oxo
	-0.56	-0.83	-0.3	hydroxy


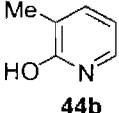
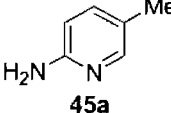
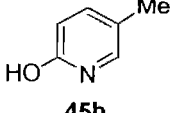
Par ailleurs, on remarque que le dérivé 6-méthoxy-2-hydroxy pyridyl est nettement moins rapide que le MOP. Ici il est possible que la protonation de l'azote soit plus lente (à cause de l'effet stérique du méthoxy), néanmoins il devrait augmenter la basicité par effet donneur. Le 3-méthoxycarbonyl-2-hydroxypyridyl glycoside est similaire au MOP glycoside, agissant comme un groupe activant possiblement en stabilisant la forme O-hydroxylé par un point hydrogène.

Malheureusement nous n'avons pas étudiés le comportement des analogues substitués en C_4 (i.e para à l'azote, ce qui devrait en principe augmenter la basicité et le taux de protonation et par suite l'activation).

5.3 Préparation de la série II

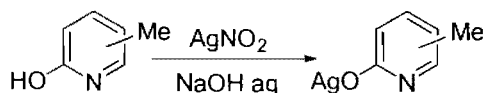
Toujours pour mieux comprendre l'effet de substituant des groupes pyridyls sur la réactivité du donneur, d'autres groupes partants avec des substituants alkyl (méthyl) ont été synthétisés. Le 3-méthyl 2-hydroxy pyridine ainsi que le 5-méthyl 2-hydroxy pyridine ont été préparé selon la procédure illustrée dans le tableau XV.

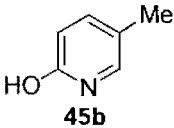
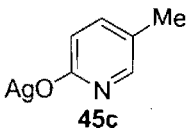
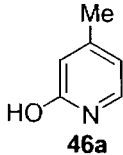
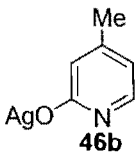
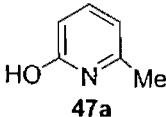
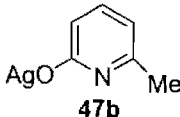
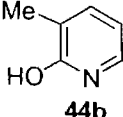
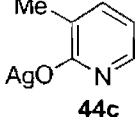
Tableau XV : Préparation des dérivés **44b** et **45b**.

X 2-amino pyridine	Rendement	Produit	X 2-amino pyridine	Rendement	Produit
	96%			96%	
		44b			45b

Ensuite, les dérivés **44b**, et **45b** ont été traité par le nitrate d'argent en milieu aqueux pendant une heure pour donner respectivement les sels d'argents **44c** et **45c** avec un bon rendement. Les composés **46b** et **47b** ont été préparés en suivant la même méthode (Tableau XVI).

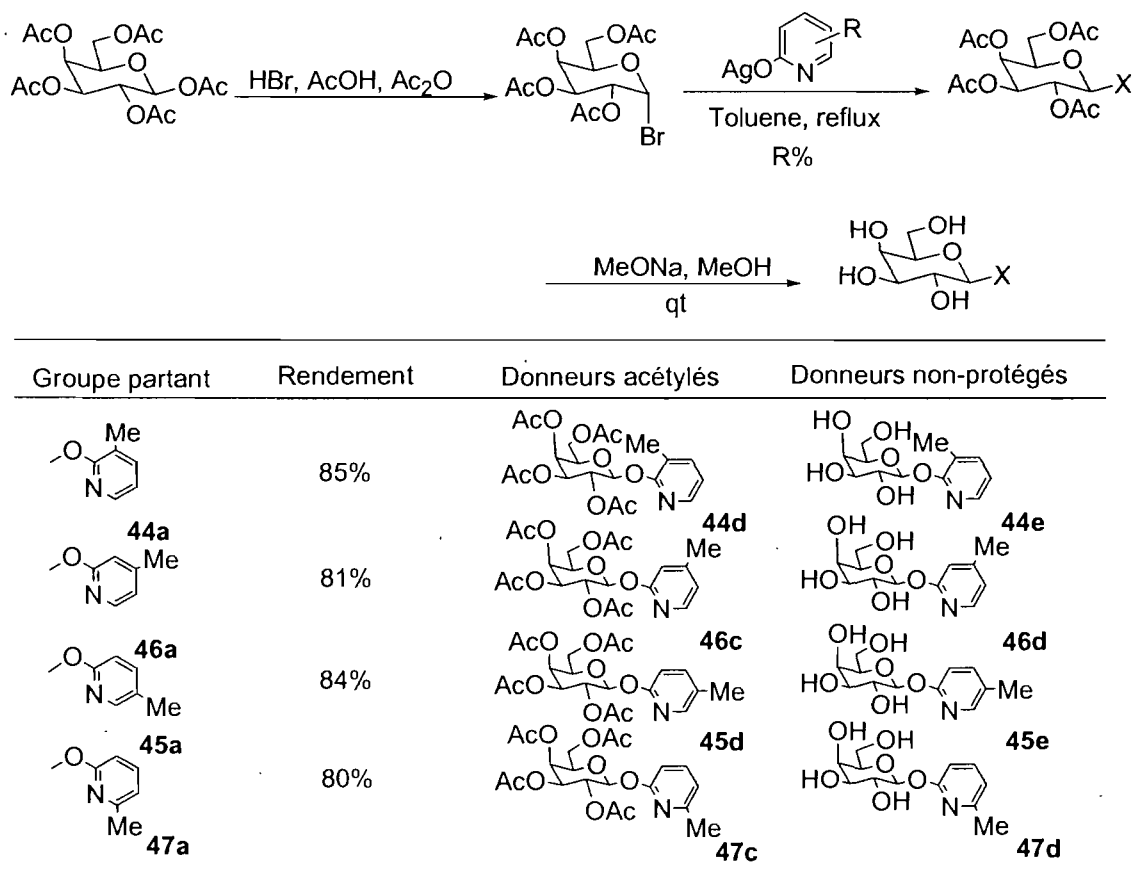
Tableau XVI : Préparation des sels d'argents pour la série II.



X 2-hydroxy pyridine	Rendement	Produit	X 2-hydroxy pyridine	Rendement	Produit
	98%			98%	
		45c			46b
	98%			98%	
		47b			44c

Ensuite, le β -D-galactopyranose pentacétate, transformé en bromure de glycosyl, a été traité avec les différents sels d'argents dans le toluène à reflux. Les divers donneurs **44d**, **46c**, **45d**, et **47c** ont été déprotégé par méthanolyse alcaline pour donner respectivement les donneurs non-protégés **44e**, **46d**, **45e**, et **47d** avec un bon rendement.

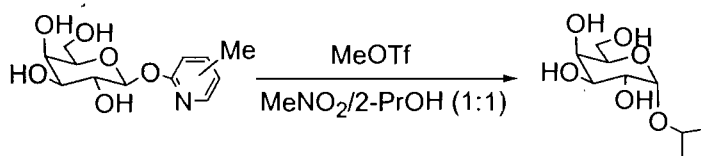
Tableau XVII : Préparation des donneurs de la série II.

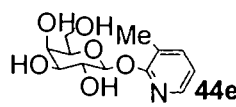
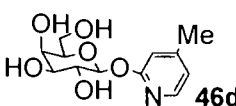
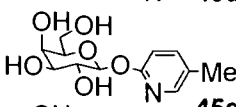
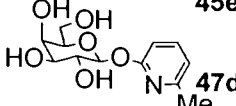


5.4 Étude de la réactivité des méthyl 2-pyridyl β -D-galactopyranosides

La réactivité des donneurs ainsi préparés a été testé dans un mélange de 2-propanol et nitrométhane (1:1) en présence d'une quantité catalytique de triflate de méthyl comme activateur. Le tableau XVIII illustre les résultats obtenus.

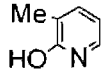
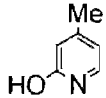
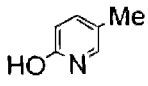
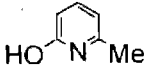
Tableau XVIII : Étude de la réactivité des donneurs de la série II.



Donneurs	Temps	α/β	Rendement
	< 5 min	6/1	98%
	< 5 min	7/1	98%
	< 5 min	7.5/1	98%
	< 5 min	7/1	98%

D'après les résultats ci-dessus, on remarque que la position du substituant méthyl par rapport à l'atome d'azote sur le cycle pyridyl n'a aucune influence sur la réactivité du groupe partant. Les différents donneurs avec des groupes partants portant un substituant méthyl ont une réactivité similaire à celle du MOP β -D-galactopyranoside. De plus, la valeur de $\text{Log}_{10} K_T$ du groupe 3-méthoxy 2-hydroxy pyridine est de l'ordre de celle des groupes méthylés (Tableau XIX), ce qui explique la réactivité comparable des groupes partants **44e**, **46d**, **45e**, et **47d** à celle du 3-méthoxy-2-hydroxy pyridine (MOP). Enfin, la glycosidation avec les donneurs **44e**, **46d**, **45e**, et **47d** donne un ratio " α/β " très intéressant en faveur de l'anomère α .

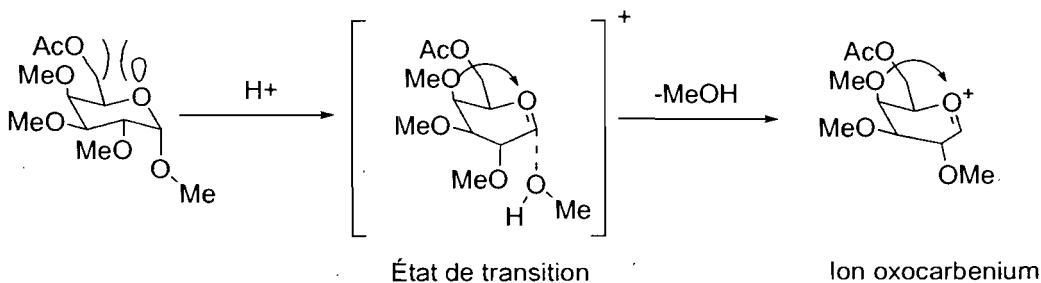
Tableau XIX : Valeurs calculées de pK_a des dérivés N-et O-méthylés de 2-pyridone.

Groupes pyridyloxy	pK_a des dérivés N-alkylés	pK_a des dérivés O-alkylés	$\text{Log}_{10}K_T$	La forme favorisé
	0.64	3.54	2.9	oxo
	0.64	3.54	2.9	oxo
	0.44	4.13	3.7	oxo
	0.44	4.09	3.6	oxo

5.5 Effet de la structure du donneur sur la réactivité anomérique

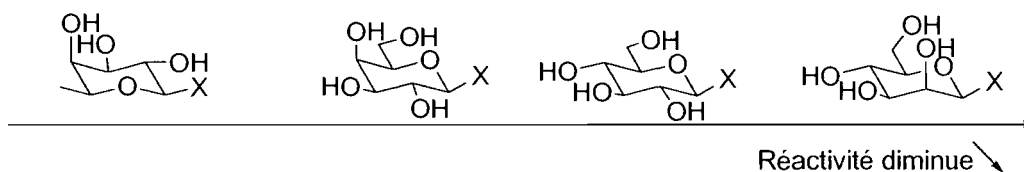
En 1999, Wong a rapporté que la réactivité anomérique d'un monosaccharide dépend grandement de la stéréochimie de ses hydroxyles : par exemple entre le galactose et le glucose.^{5a,65} Cette différence de réactivité est due vraisemblablement au caractère électrodonneur fort du substituant en position C_4 , axialement orienté, vers l'ion oxocarbenium lors de sa formation. Cet effet, qui se considère comme effet déstabilisant dans le cas du D-galactopyranoside dans sa forme neutre, dû à la répulsion électronique 1,3-*syn*-diaxial entre le substituant électronégative en position C_4 et le doublet libre de l'oxygène du cycle, devient un facteur très stabilisant lors de la formation de l'entité oxocarbenium. Dans ce cas, le surcroît de la vitesse de la réaction dans le cas du D-galactopyranoside est expliquée par la déstabilisation du produit de départ et la stabilisation de l'état de transition qui ressemble à l'ion oxocarbenium. Dans le cas du D-glucopyranoside l'acétal du produit de départ n'est pas déstabilisé et son état de transition correspondante n'est pas stabilisé, et par suite la réaction est moins rapide que celle du D-galactopyranoside.⁶⁵

Schéma 37: Stabilisation de l'ion oxocarbenium.



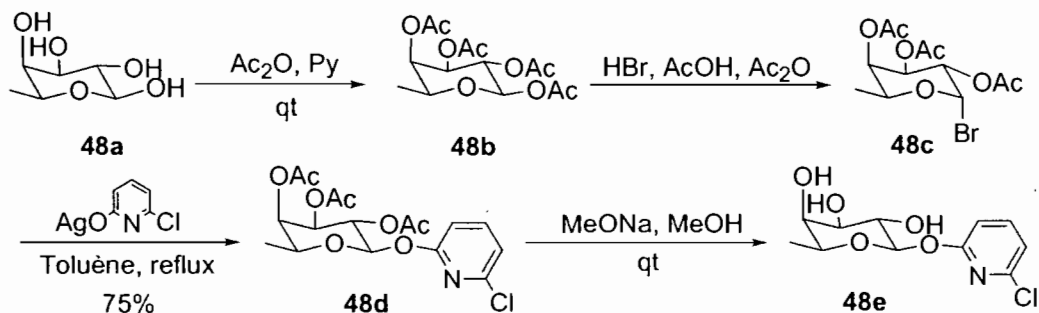
Le fucose est considéré comme étant le monosaccharide le plus réactif. Cette réactivité peut être expliquée par la présence du groupement méthyl (CH_3), qu'est plus électrodonneur que le groupement CH_2OH .⁶⁴ Ainsi, l'ordre de la réactivité des différents monosaccharides se présente tel que suivant, fucose, galactose, glucose, et mannose, du plus réactif au moins réactif.

Figure 8 : Comparaison de la réactivité des monosaccharides



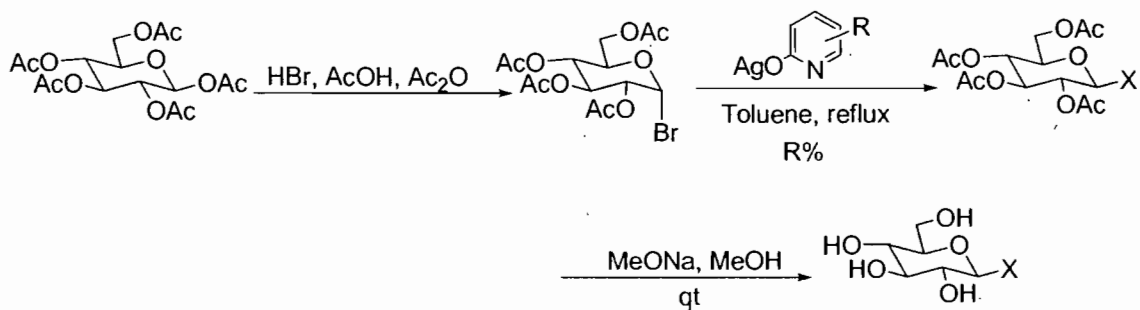
La réactivité totale du donneur doit être basée d'une part sur la réactivité du donneur, avec sa propre stéréochimie, et d'autre part sur la réactivité du groupe partant (toujours pour explorer de nouvelles réactivités du centre anomérique). Ainsi, combiner un donneur intrinsèquement peu moins réactif, avec un groupe partant réactif devrait améliorer la réactivité totale du centre anomérique du donneur par rapport à celle du monosaccharide. Par contre, un monosaccharide réactif lié à un groupe partant désactivé doit montrer une réactivité affaiblie par rapport au monosaccharide.

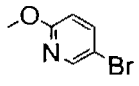
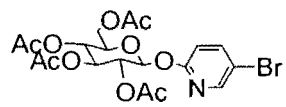
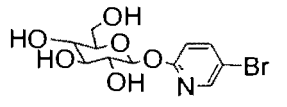
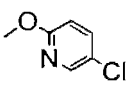
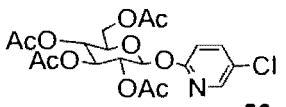
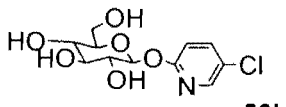
Ultérieurement, nous avons décidé de synthétiser quelques dérivés de donneurs pour vérifier cette théorie, et le composé **48** a été synthétisé selon la procédure développée pour les MOP donneurs.

Schéma 38 : Préparation du donneur **48**.

L'acétylation du D-fucose par la méthode classique (anhydride acétique dans la pyridine en présence d'une quantité catalytique de DMAP) permet d'obtenir le D-fucopyranoside polyacétylé. Celui-ci est transformé en dérivé bromé pour le faire réagir avec les sels d'argent de 6-chloro 2(1H) pyridine dans le toluène à reflux (75% de rendement sur 3 étapes). Le donneur **48d** a été déprotégé avec une quantité catalytique de NaOMe dans le méthanol pour donner le donneur **48e** avec un rendement quantitatif.

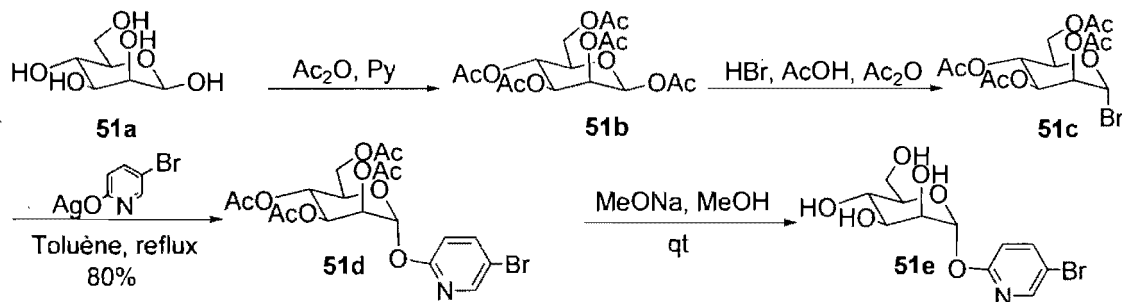
Différents monosaccharides et groupes partants ont été combinés pour diversifier le type de donneur (Tableau XX).

Tableau XX : Préparation des donneurs **49b** et **50b**.

Groupe partant	Rendement	Donneurs acétylés	Donneurs non-protégés
	76%	 49a	 49b
	75%	 50a	 50b

Le D-glucopyranose pentaacétate est transformé en son analogue bromure de glycosyl avec un rendement quantitatif. Ce dernier est traité avec le sel d'argent **39c** dans le toluène à 125°C pour donner le dérivé **51d** dans un rendement de 76%. Le donneur peracétylé est déprotégé avec du MeONa dans le méthanol pour donner le donneur **51e** (schéma 39).

Schéma 39 : Préparation du donneur **51e**.



5.6 Étude de l'effet de la structure du donneur

La réactivité des nouvelles combinaisons des donneurs a été testé dans un mélange de nitrométhane et de propanol (1:1) en présence d'une quantité catalytique de triflate de méthyl.

Tableau XXI : Étude de l'effet de la structure du donneur.

Groupes partants	Donneurs	Temps	α/β	Rendement*
	 41d	24 h	4/1	98%
	 48e	16 h	5/1	97%
	 40d	1 h	5/1	98%
	 50b	12 h	5/1	97%
	 39e	< 5min	3/1	98%
	 49b	1h	5/1	97%
	 51e	3 h	2/3	97%


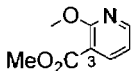

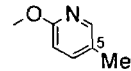
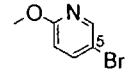
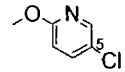
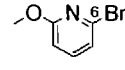
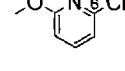
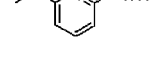
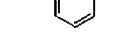
*Rendement calculé pour les deux anomères

D'après les résultats ci-dessus, on constate que la nature du monosaccharide influence grandement la réactivité du centre anomérique. En effet la réactivité du 6-chloro-2-pyridyl α -L-fucopyranoside dépasse celle du 6-chloro-2-pyridyl β -D-galactopyranoside, et le 5-bromo-2-pyridyl mannopyranoside est remarquablement moins réactif que le 5-bromo-2-pyridyl β -D-galactopyranoside. En plus, le 5-chloro-2-pyridyl β -D-galactopyranoside est considérablement plus réactif que son analogue glucopyranoside.

5.7 Discussion

Ce projet, a permis la synthèse des séries d'analogues de MOP hexopyranosides qui ont montré des réactivités différentes dans les mêmes conditions d'activation. Les données de Katritzky nous ont aidé à expliquer la majorité de la réactivité des donneurs et ainsi la modifier selon le besoin. Les études réalisées ont montré que la réactivité du centre anomérique des donneurs est essentiellement contrôlée par celle du groupe partant. Celle-ci est par ailleurs fonction du substituant sur le cycle pyridyl.

Tableau XXII : Comparaison entre la réactivité trouvées expérimentalement et celles prédites.

X= Groupes partants	Trouvé	Prédit (Forme favorisée)*
	< 5 min	Rapide (Oxo)
	< 5 min	Rapide (Oxo)
	< 5 min	Rapide (Oxo)
	< 5 min	Rapide (Oxo)
	< 5 min	Rapide (Oxo)
	~ 1h	Rapide (Oxo)
	18 h	Lent (Hydroxy)
	24 h	Lent (Hydroxy)
	18 h	Lent (Hydroxy)
	< 5 min	Rapide (Oxo)

*Selon les données des tableaux VII et XVII

La présence des substituants (Br, Cl, OMe) en position 6, α à l'azote, augmente l'acidité de la forme NH et diminuent la basicité de l'atome d'azote et par suite l'activation du groupe partant (Tableau XXI). La substitution en position 5, β à l'azote, par contre a moins d'effet sur la basicité de l'atome d'azote. La protonation du groupe partant est moins affectée par des groupements à cette position. La présence des groupements alkyls sur le groupement pyridyl n'a aucune influence sur la basicité d'atome azote et par suite sur la vitesse de la glycosylation. Ceci a aussi été observé dans les études faites par Katritzky dans le cas de l'équilibre de 2-pyridone.

Les données tirées de la littérature permettent d'expliquer la réactivité de la majorité des groupes partants en point de vue d'effet des substituants sur la basicité de l'atome d'azote du groupement pyridyl. Il se peut que l'équilibre de 2-pyridone a une influence sur la réactivité des glycosyls donneurs, cependant il ne peut être considéré que dans le cas d'ions oxonium pyridoxyde. Il semble qu'il reste beaucoup à découvrir sur la réactivité des pyridyls, comme groupes partants.

Chapitre 6
Conclusion

6.1 Conclusion

Lors de la réalisation de ce projet, il a été possible de développer une méthode générale pour la synthèse des aryl α -D-hexopyranosides à partir des 2-(3-méthoxy-pyridyl) β -D-hexopyranosides donneurs non-protégés. Ainsi, le groupement 2-hydroxy-3-méthoxy-pyridine a été utilisé comme groupe partant dans la glycosylation des phenols et naphthols substitués avec des MOP donneurs en se basant sur le concept d'activation à distance. Dans certains cas, nous avons utilisé des donneurs dont la position primaire a été protégé sous forme d'un groupement de tert-butyldiphénylesilyl ether. En effet, l'effet stérique produit par ce groupement participe à l'obtention des *cis*-1,2 glycosides avec une bonne sélectivité en favorisant ainsi l'attaque sur la face α de l'ion oxocarbenium.

Guidé par les études de Katritzky, nous avons pu mieux comprendre la réactivité du MOP donneurs ainsi du centre anomérique. Ensuite, nous avons adapté la réactivité du groupe partant et il a été possible de préparer des séries d'analogues de pyridyl β -D-hexopyranosides avec différentes réactivités dans les mêmes conditions d'activation, en se basant toujours sur le même principe d'activation à distance. Les études réalisées ont montré que la réactivité du centre anomérique des donneurs peut être dirigées par celle du groupe partant. Celle-ci est par ailleurs fonction du substituant sur le cycle pyridyl (Chapitre 5).

Chapitre 7
Partie expérimentale

7.1 Notes générales

A) Instrumentation

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés avec un appareil Büchi. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 241. Seule la longueur d'onde de la lampe de sodium à 589 nm a été utilisée.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été pris en solution dans les tubes de Pyrex et furent enregistrés sur un des six appareils suivant : Varian VXR-300, Bruker ADX-300, Bruker ARX-400, Bruker AV-300, Bruker AV-400 ou Bruker 600 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) selon l'échelle δ et référés au solvant utilisés : 7.27 ppm pour le CDCl_3 , 3.30 ppm pour le CD_3OD ou 4.80 ppm pour le D_2O . Les valeurs des constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz). Le symbolisme employé pour la description des signaux est le suivant : s : singulet, d : doublet, t : triplet, m : multiplet, dd : doublet de doublet, l : large.

Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre Kratos MS-50 TCTA ou VG-autospec-C1 par les techniques de bombardement atomique rapide (FAB). Seuls les fragments moléculaires en haute résolution ont été attribués.

B) Chromatographie

La plupart des produits ont été purifiés par chromatographie de type éclair avec du gel de silice Kieselgel 60 (Merck no 9385, 200-400 mesh). Les solvants utilisés sont préalablement distillés.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de verre commerciales enduites de gel de silice pour suivre la progression de la réaction (0.25 mm d'épaisseur, Merck, Kieselgel 60F₂₅₄).

C) Les révélateurs généraux.

Les révélateurs chimiques utilisés en chromatographie permettent de marquer les produits sur les plaques en rendant ces derniers visibles selon leurs divers groupements fonctionnels. Voici une liste des révélateurs employés :

1. Lumière ultraviolette (254nm)

Les produits possédant des chromophores absorbants dans l'ultraviolet sont facilement détectés en chromatographie sur couche mince.

2. Molybdate d'ammonium et sulfate de cérium aqueux

Les plaques de CCM sont immergées dans une solution de molybdate d'ammonium, $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, (25g) et sulfate de cérium, CeSO_4 (10g) dans une solution d'acide sulfurique concentré-eau (1 : 9, 1L) et ensuite chauffées ; la plupart des composés forment une tache bleu.

3. Détection des groupements aminés

Les fonctions amines sont révélés par l'action de la ninhydrine (2g) dans du n-butanol (600ml) et l'acide acétique (18ml). Les plaques de CCM sont chauffées et vaporisées pour donner des taches jaunâtres ou rougeâtres dépendant de l'amine (primaire, secondaire ou tertiaire).

D) Solvants des réactions

L'acétate d'éthyle, le dichlorométhane et l'hexane sont distillés avant usage. Pour des réactions qui requièrent des conditions anhydres, les réactifs sont séchés selon les méthodes suivantes ou en utilisant un système de « *Solvent Delivery System* » De Glasscontour Inc.

Produit	Agent desséchant
CH ₂ Cl ₂	CaH ₂
Et ₂ O	Na/benzophénone
THF	Na/benzophénone
Toluène	CaH ₂
Et ₃ N	CaH ₂
MeOH	CaH ₂
CH ₃ NO ₂	CaH ₂

Tous les autres solvants ont été achetés anhydres, de qualité spectroscopique et utilisés comme tels.

E) Codistillation avec toluène

Les saccharides sont connus pour s'hydrater facilement lorsqu'ils sont traités en milieu aqueux. Puisque certaines réactions sont sensibles à toute trace d'humidité, il est impératif de les sécher adéquatement. La méthode de séchage la plus efficace est la codistillation avec du toluène. Une millimole du composé hydraté est dissoute dans 30 mL de toluène et le solvant est évaporé sous pression réduite en chauffant à environ 35°C. Cette opération est répétée plusieurs fois. Le résidu obtenu est gardé sous vide (0.02-0.05 mm Hg) pendant la nuit. Finalement, le solide sec est conservé dans un dessiccateur jusqu'à utilisation.

F) Généralités

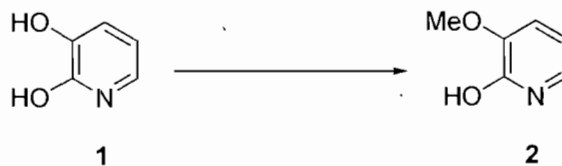
La nomenclature des composés fut déterminée à l'aide du programme Autonom® et selon : Favre, H. *Les fondements de la nomenclature pour la chimie organique*; l'ordre des chimistes du Québec; Montréal, 1996.

Les spectres RMN originaux, les spectres de masse et les spectres IR sont disponibles auprès du Professeur Stephen Hanessian au Département de chimie de l'Université de Montréal.

Le traitement habituel mentionné dans le protocole expérimental signifie que la solution organique est séchée avec du sulfate de magnésium ou du sulfate de sodium anhydre puis elle est filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite à l'aide d'un évaporateur de type Büchi.

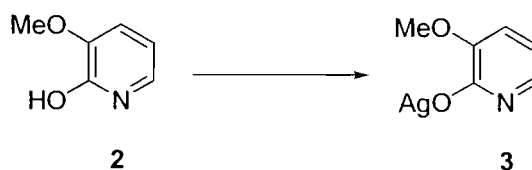
Lorsqu'on fait mention dans ce protocole expérimental qu'un résidu est chromatographié, ceci signifie alors qu'une chromatographie éclair est effectuée, que les solvants sont évaporés sous pression réduite et que le résidu obtenu est gradé sous vide (0.02-0.05 mm Hg) pendant plusieurs heures jusqu'à masse constante.

Dans le cas des réactions nécessitant des conditions anhydres, celles-ci sont effectuées sous atmosphère d'argon dans le verrerie séchée à la flamme ou bien à l'étuve (130⁰C) et purgée à l'argon alors qu'elle est encore chaude. Les additions de solvants ou de réactifs à l'intérieur des ballons munis de bouchons caoutchoutés (septa) sont faites à l'aide de seringues ou de canules doubles pointes séchées préalablement.



3-Méthoxy-2-(1H)-pyridone, 2: À une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium de 1.4 M à 0°C, le 2,3-dihydroxypyridine (100 g, 0.9 moles) est ajouté. Après 15 min, le diméthylsulfate (85.2 mL, 0.9 moles) est ajouté soigneusement à 0°C. Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 heures. Après neutralisation avec l'acide acétique jusqu'à pH 7, le résidu est extrait au chloroforme (10 × 1L). La concentration de la phase organique sous pression réduite donne le produit brute, qui après recristallisation donne **2** comme produit pure sous la forme d'un solide de couleur crémeuse (75%, p.f.118°C). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.04 (d, *J*_{ac} = 6.5 Hz, 1H, H-C), 6.76 (d, *J*_{ab} = 7.4 Hz, 1H, H-B), 6.23 (dd, *J*_{ab} = 7.4 Hz, *J*_{ac} = 6.5 Hz, 1H, H-A), 3.84 (s, 3H, OMe). RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 160.3 (CO-pyridyl), 149.6 (CO-pyridyl), 125.3 (CH-pyridyl), 114.7 (CH-pyridyl), 106.5 (CH-pyridyl), 55.7 (OMe). IR (film, cm⁻¹): 3402, 2915, 1655, 1617, 1563, 1458, 1423, 12545, 1015.

HR-FABMS calculée pour C₆H₇O₂N m/z : 125.04768; trouvée 125.04787.

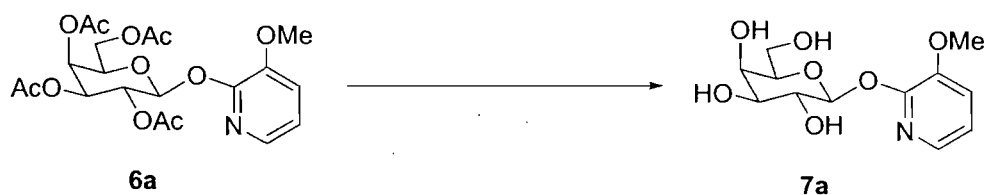


Sel d'argent de 3-Méthoxy-2-hydroxypyridine, 3: À Une solution d'hydroxyde de sodium (1.92g, 48 mmoles, 140 mL), on ajoute **2** (6 g, 48 mmoles). Une solution de nitrate d'argent est ajoutée (8.15 g, 48 mmoles) dans l'eau (70 mL), puis le mélange est agité à température ambiante pour une heure. Après filtration du mélange, le résidu est lavé avec l'eau (500 mL), méthanol (100 mL) et séché sous vide pour une nuit. Le produit ainsi obtenu est pulvérisé et la poudre est séchée sous vide pour une nuit pour donner le 3-méthoxy-2-(1H)-pyridoxyde comme une poudre de couleur argenté (10.5 g, 45 mmoles, 94 %).



3-Méthoxy-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranoside, 6a: À une solution d'acide bromhydrique (30% dans AcOH, 5 mL) dans l'acide acétique AcOH (10 mL) et l'anhydride acétique Ac₂O (0.5 mL), on ajoute le pentaacétate-β-D-galactopyranoside (4g, 10.25 mmoles). La solution est agitée à température ambiante pendant une heure sous atmosphère inerte. La solution rouge obtenue est versée dans un mélange eau-glace (5mL) et extraite avec du toluène (100mL). Cet extrait est alors lavé successivement avec un mélange eau-glace (15 mL), et une solution froide saturée d'hydrogencarbonate de sodium (20 mL). La phase organique est séchée (sulfate de sodium), filtrée et concentrée pour donner le bromure de glycosyl sous la forme d'un sirop de couleur jaune. Le dérivé bromé est dissous dans le toluène anhydre (36mL). Le sel d'argent **3** (2.8 g, 20% excès) est ajouté, et le système est porté à reflux sous agitation forte pour une heure. Le mélange est filtré sous Célite mouillé avec du toluène, et le filtrat est extrait avec une solution saturée d'hydrogencarbonate de

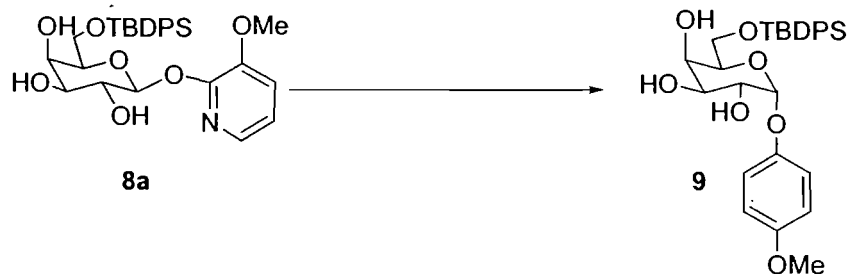
sodium (15 mL), séché (sulfate de sodium), concentré et purifié (chromatographie , EtOAc:hexanes 4:6) pour donner le 3-méthoxy-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tétra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranoside **6a** sous forme d'une mousse blanche (86% sur 2 étapes). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.70 (dd, 1H, $J = 1.3, 7.9$ Hz, PyCH), 6.94 (dd, 1H, $J = 4.9, 7.8$ Hz, PyCH), 6.21(d, H1, $J_{12} = 8.30$ Hz), 5.16 (dd, 1H, H-3), 4.13 (m, 3H, H-5, H-6A and H-6B), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 2.15 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), and 1.95 (s, 3H, CH_3CO). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):170.3, 170.2, 170.1 and 169.3 (CO), 151.5, and 144.1 (PyC), 136.6, 119.1, and 118.9 (PyCH), 93.8 (C_1), 71.1, 71.0, 68.3 and 66.9 (C_2 à C_5), 61.59 (C_6), 55.8 (CH_3O), 20.6, and 20.5 (CH_3CO).



3-Méthoxy-2-pyridyl β -D-galactopyranoside, 7a: Un mélange de **6a** (4.03 g, 8.8 mmoles) et de méthanoate de sodium (0.5 N, 0.2 mL) dans du méthanol (30 mL) est agité à température ambiante sous atmosphère inerte pendant 6 heures. La solution est neutralisée avec une résine d'Amberlite IRC-50S (H^+). La résine est filtrée et rincée avec du méthanol. La solution résultante est concentrée sous pression pour donner le 3-méthoxy-2(1H)-pyridyl β -D-galactopyranoside sous forme d'une mousse blanche avec un rendement quantitatif. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.16 (m, 1H, PyCH), 7.76 (m, 1H, PyCH), 7.06(m, 1H, PyCH), 6.96 (m, 1H, PyCH), 5.63 (d, H-1, $J_{1,2} = 8.0$ Hz), 3.94 (dd, 1H-4, $J_{4,3} = 3.3$ Hz), 3.84 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3} = 9.8$ Hz), 3.73-3.76 (m, 3H, H-5, H-6A et H-6B), et 3.62 (dd, 1H, H-3). RMN ^{13}C (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 164.0 (PyC), 147.8, 141.1, 119.7, et 112.5 (PyCH), 98.9 (C_1), 77.0, 74.9, 71.9, et 70.1 (C_2 à C_5), 62.3 (C_6).



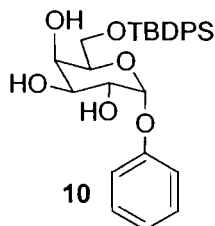
3-Méthoxy-2-pyridyl 6-*O*-tert-butylidiphenylsilyl- β -D-galactopyranoside, 8a: À Un mélange de **7-a** (1.42g, 5.52 mmoles) et d'imidazole (0.67 g, 11.04 mmoles) dans la diméthylformamide anhydre (20 ml), on ajoute le tert-butylidiphénylsilyl (1.58 ml, 6.07 mmoles) graduellement. Le mélange est agité à température ambiante pendant 5 heures. Le mélange est dilué avec l'acétate d'éthyl (150 mL), extrait avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium (20 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée (sulfate de sodium), filtrée et concentrée. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie (EtOAc:hexanes 6:4) pour donner **8** sous forme d'une mousse blanche (86% de rendement). Le produit ainsi obtenu est codistillé avec le toluène plusieurs fois et séché adéquatement sous vide pour plusieurs heures. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.66 (m, 4H), 7.33 (m, 6H), 7.07 (d, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.92 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.05$ Hz), 3.88-4.16 (m, 6H), 3.08(s, 3H, OMe), 1.00 (s, 9H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 152.9 (PyC₂), 144.8 (PyC₃), 137.43 (PhC), 136.06 (PyC), 136.00 (PhC) 133.53, et 133.44 (PhC), 130.13, et 128.08 (PhC), 119.14, et 119.03 (PyC, PhC), 96.95 (C₁), 75.40, 74.50, 71.80, et 69.20 (C₂ à C₅), 63.00 (C₆), 65.20 (CH₃O), 27.10, et 19.60 (q, SiC(CH₃)₃). MS m/z 527 (M⁺)



4-Méthoxyphenyl 6-*O*-tert-butyldiphenylsilyl- α -D-galactopyranoside, 9: À une solution de **8-a** (30 mg, 0.057 mmoles) et 4-méthoxy phénol (0.071mg, 0.57 mmoles) dans le dichlorométhane (0.3 mL), on ajoute le triflate de méthyl (3.3 μ L) à 0°C sous atmosphère inerte. Le mélange est agité à température ambiante pendant une demi heure. Des gouttes de pyridine sont ajoutées pour neutraliser l'acide triflique. La solution est concentrée et purifiée par chromatographie (EtOAc:hexanes 6:4) pour donner **9** sous forme d'une huile incolore (83%, α : β 5:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.65 (4H), 7.36 (6H), 7.01 (2H), 6.76 (2H), 5.44 (d, $J = 3.49\text{Hz}$, 1H- α), 4.72 (d, $J = 8.1$, 1H- β), 3.88-4.2 (5H), 3.76 (s, 3H, OMe), 1.01 (s, 9H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155.63 (q) (Ph-C), 150.02 (q) (PhC), 136.10, 136.06, et 135.97 (PhC-H), 133.37, et 133.23 (q) (PhC-Si), 130.29, et 130.26 (PhC-H), 128.19 (PhC-H), 118.96, et 115.21 (PhC-H), 99.13(C- α), 71.62, 71.06, 70.26, et 69.93 (C₂ à C₅), 64.24 (C₆), 56.04 (OCH₃), 27.20 et 19.56 (q) (Si-C(CH₃)₃).

$[\alpha]_{\text{D}} +72.3$ (c 0.01, CHCl_3)

MS m/z 525 (M^+)

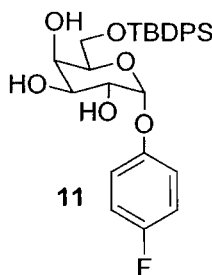


Phenyl 6-*O*-tert-butyldiphenylsilyl- α -D-galactopyranoside, 10: (88%, α : β 7.5:1, sous forme d'une huile incolore); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.68 (m, 4H, Ph-H), 7.4 (m, 6H, Ph-H), 7.28 (m, 2H, Ph-H), 7.08 (m, 2H, Ph-H), 5.6 (d, $J = 3.63$, 1H-

α), 4.88 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H- β), 3.8-4.2 (6H), 1.01 (s, 9H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 157.08 (q) (PhC-O), 136.11, 136.00, et 135.94 (PhC-H), 133.27, et 133.14 (q) (Ph-C-Si), 130.31, 130.02, et 129.92 (Ph-C-H), 128.22, et 128.19 (Ph-C-H), 123.15 (PhC-H), 117.47, et 117.31 (PhC-H), 98.09 (C- α), 71.62, 71.06, 70.26, et 69.93 (C₂ à C₅), 64.23 (C₆), 27.19, et 19.54 (q) (SiC(CH₃)₃).

$[\alpha]_{\text{D}} +76.7$ (c 0.01, CHCl_3)

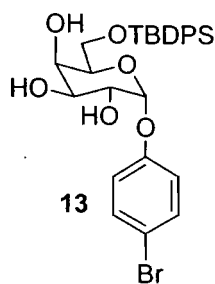
MS m/z 495 (M^+)



4-Fluorophenyl 6-O-tert-butyldiphenylsilyl- α -D-galactopyranoside, 11: (82%, α : β 6:1, sous forme d'une huile incolore); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.64 (m, 4H, Ph-C-H), 7.36 (m, 6H, PhC-H), 7.00(m, 2H, Ph-H), 6.89 (m, 2H), 5.44 (d, $J = 3.46\text{Hz}$, 1H- α), 4.73 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H- β), 3.88-4.2 (m, 6H), 1.01 (s, 9H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160.04, et 157.24 (q) (Ph-C-F), 153.18 (q) (PhC-O), 136.08, et 135.94 (PhC-H), 133.24, et 133.12 (q) (Ph-C-Si), 130.33, 128.22, et 128.20 (PhC-H), 118.96, 118.78, 116.56, et 116.16 (PhC-H), 102.37 (C- β), 98.86 (C- α), 71.53, 71.15, 70.26, et 69.83 (C₂ à C₅), 64.26 (C₆), 27.17, et 19.54 (q) (SiC(CH₃)₃).

$[\alpha]_{\text{D}} +67.9$ (c 0.01, CHCl_3)

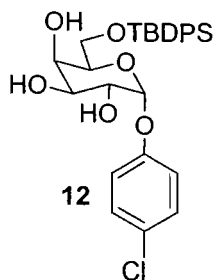
MS m/z 513 (M^+)



4-Bromophenyl 6-*O*-tert-butyldiphenylsilyl- α -D-galactopyranoside, 13: (76%, α : β 6:1, sous forme d'une huile incolore). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.64 (m, 4H), 7.36 (m, 8H), 6.92 (m, 2H), 5.44 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H- α), 4.84 (d, $J = 8$ Hz, 1H- β), 4-3.64 (m, 6H), 1.01 (s, 9H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 156.05 (Ph-C-O), 136.08, et 135.93 (Ph-H), 133.16, et 133.04 (Ph-Si), 132.88, et 132.80 (Ph-H), 130.39, et 130.38 (Ph-H), 128.25, et 128.22 (Ph-H), 119.16, et 119.04 Ph-H), 115.68 (Ph-H), 101.54 (C- β), 98.10 (C- α), 71.53, 71.08, 70.17, et 69.82 (C₂ à C₅), 64.23(C₆), 27.18, et 19.54 (q) (SiC(CH₃)₃).

$[\alpha]_{\text{D}} +76.3$ (c 0.01, CHCl_3)

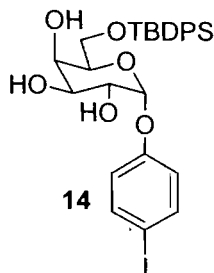
MS m/z 575 (M^+)



4-Chlorophenyl 6-*O*-tert-butyldiphenylsilyl- α -D-galactopyranoside, 12: (84%, α : β 6:1, sous forme d'une huile incolore). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.64 (m, 4H), 7.38 (m, 6H), 7.16 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 5.44 (d, $J = 3.75$ Hz, 1H- α), 4.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H- β), 4-3.66 (m, 6H), 1.01 (s, 9H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155.61 (q, PhC-O), 138.29, 136.03, 135.96, 133.12, 130.32, 129.85, 129.46, 128.65, 128.17, 128.02, 118.77, et 118.71 (Ph-C), 98.34 (C- α), 71.32, 70.42, 69.62, et 69.48 (C₂ à C₅), 63.82(C₆), 27.14, et 19.53 (q, SiC(CH₃)₃).

$[\alpha]_D +71.2$ (c 0.01, CHCl_3)

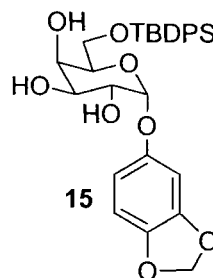
MS m/z 529 (M^+)



4-Iodophenyl 6-O-tert-butylidiphenylsilyl- α -D-galactopyranoside, 14: (65%, α : β 4.5:1, sous forme d'une huile incolore). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.2-7.65 (m, 12H, Ph-C-H), 6.75 (m, 2H), 5.5 (d, $J = 3.58$ Hz, 1H- α), 4.75 (d, $J = 7.80$ Hz, 1H- β), 3.75-4.15 (m, 6H), 1.01 (s, 9H). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 156.81, 156.81 (Ph-C-O), 138.87, 138.83, 136.08, et 135.93 (PhC-H), 133.14, et 133.03 (Ph-Si), 130.39, 128.25, et 128.22 (Ph-C-H), 119.62, 119.49, et 118.27 (Ph-C-H), 97.93 (C- α), 71.54, 71.05, 70.13, et 69.82 (C₂ à C₅), 64.23 (C₆), 27.18, et 19.54 (q) ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

$[\alpha]_D +76.6$ (c 0.01, CHCl_3)

MS m/z 621 (M^+)

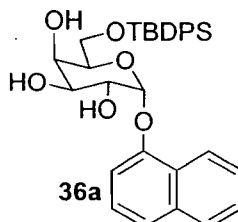


Sesamyl 6-O-tert-butylidiphenylsilyl- α -D-galactopyranoside, 15: (68%, α : β 6:1, sous forme d'une huile incolore). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.65 (m, 4H, Ph-H), 6.55 (m, 3H, Ph-H), 5.9 (s, 2H, O-CH₂-O), 5.4 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H- α), 4.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H- β), 4.2-3.8 (br, m, 6H), 1.01 (s, 9H). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 152.75, 152.26, et 148.54 (q) (Ph-C-O), 136.10 et 135.97 (pHC-H), 133.28, et 133.12 (Ph-C-Si), 130.35, 130.33, 128.24, et 128.22 (PhC-H), 109.76, 108.39, 101.76, 100.53 (Ph-C-H,

CH₂), 89.18(C- α), 71.66, 70.99, 70.15, et 70.00 (C₂ à C₅), 64.21 (C₆), 27.19, et 19.55 (q) (Si-C(CH₃)₃).

$[\alpha]_D +74.3$ (c 0.01, CHCl₃)

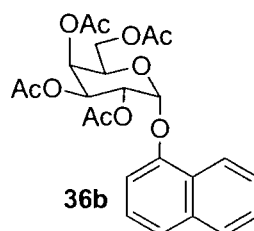
MS m/z 539 (M⁺)



1-Naphtyl 6-O-tert-butyldiphenylsilyl- α -D-galactopyranoside, 36a : À une solution de **8a** (80 mg, 0.152 mmoles) et 1-naphtol (0.4389 g, 3.04 mmoles) dans le dichloromethane anhydre (1.5 mL), on ajoute le triflate de méthyl (8.60 μ L). Le mélange est agité à une température ambiante pendant une heure. Des gouttes de pyridine sont ajoutées pour neutraliser l'acide triflique. La solution est concentrée, purifiée par une chromatographie (EtOAc:hexanes 6:4) pour donner **36** sous forme d'une huile incolore (72%, α : β 8:1). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.20 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.48 (m, 10H), 7.30 (m, 1H), 5.80 (d, 1H, J = 3.60 Hz), 5.00 (d, 1H, J = 7.70 Hz), 4.20(m, 3H), 3.90 (m, 3H), 1.00 (s, 9H). RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 152.50 (PhC-O), 131.00, 134.50, 133.00, 128.00, 127.00, 126.50, 126.00, 122.50, 122.00, et 107.75 (PhC), 98.00 (C- α), 72.00, 71.00, 70.50, et 70.25(C₂ à C₅), 64.00 (C₆), 27.25(CH₃), 19.50 (q, Si-C).

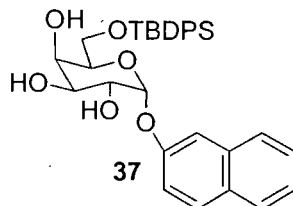
$[\alpha]_D +57.5$ (c 0.01, CHCl₃)

MS m/z 545 (M⁺)



1-Naphthyl 2,3,4,5,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-galactopyranoside, 36b : (quantitatif) Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.20 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.48 (m, 10H), 7.30 (m, 1H), 5.80 (d, 1H, $J = 3.60$ Hz), 5.44 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.92 (s, 9H). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.73, 170.69, 170.47, et 169.85 (CO), 159.94 (PyC-O), 152.50 (PhC-O), 131.00, 134.50, 133.00, 128.00, 127.00, 126.50, 126.00, 122.50, 122.00, et 107.75 (PhC), 98.78 (C- α), 77.88, 77.56, 71.75, et 71.35 (C₂ à C₅), 61.59 (C₆), 21.01, 20.96, et 20.89 (CH_3CO).

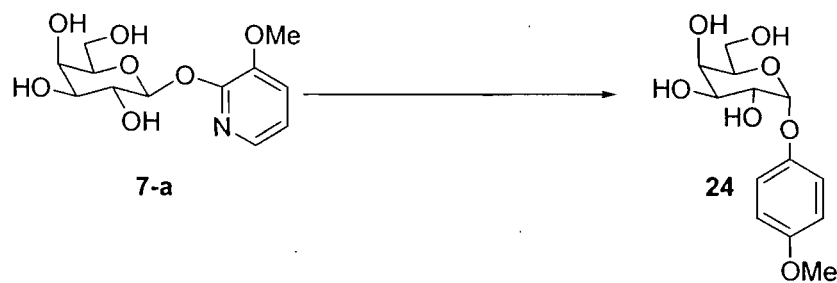
$[\alpha]_{\text{D}} +175$ (c 1.0, CDCl_3); Lit., +170.2 (c 1.273, chloroforme)⁵²
 p.f. 113°C; Lit., 114.5°C⁵²



2-Naphthyl 6-*O*-tert-butylidiphenylsilyl- α -D-galactopyranoside, 37: (61%, α : β 5:1, sous forme d'une huile incolore) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.68 (m, 6H), 7.36 (m, 11H), 5.76 (d, 1H, $J = 3.65$ Hz), 5.00 (d, 1H, $J = 7.71$ Hz), 4.22 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.92 (m, 3H), 1.00 (m, 9H). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155.00 (q, PhC-O), 136.00, 134.50, 133.00, 132.05, 130.00, 129.50, 127.50, 127.75, 126.75, 125.35, 119.00, et 127.00 (PhC), 98.24 (C- α), 72.04, 71.50, 70.75, et 70.40 (C₂ à C₅), 64.76 (C₆), 27.25 (CH_3), 19.61 (q, Si-C).

$[\alpha]_{\text{D}} +65.7$ (c 0.01, CHCl_3)

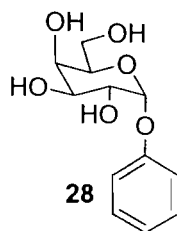
MS m/z 545 (M^+)



4-Méthoxyphenyl α -D-galactopyranoside, 24 : Le dérivé est dissous (30mg, 0.10 mmoles) dans l'acétonitrile à une température de 40°C et traité avec and 4-methoxy phenol (0.389 g, 3 mmoles). On ajoute le triflate de méthyl (6 μ L) sous agitation. Le mélange est agité pendant 15 min, et quelques gouttes de pyridine sont ajoutées. La solution est concentrée et purifiée par chromatographie (DCM:MeOH, 9:1) pour donner **24** sous forme d'une huile incolore (80%, α : β 3.5:1). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.16 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 5.4 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H- α), 4.72 (d, $J = 7.71$ Hz, 1H- β), 3.96 (br, m, 4H), 3.72 (m, 5H). RMN ^{13}C (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 155.58, et 151.85 (Ph-C-O), 118.84, et 114.45 (Ph-C-H), 103.06 (C- β), 99.81 (C- α), 71.95, 70.38, 69.91, et 69.07 (C₂ à C₅), 61.50 (C₆), 55.00 (OCH₃).

$[\alpha]_{\text{D}} +78.4$ (c 0.01, MeOH)

MS m/z 287 (M^+)

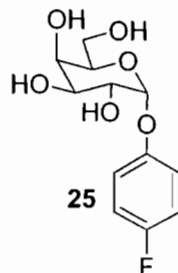


Phenyl α -D-galactopyranoside, 28: (75%, α : β 4:1, sous forme d'une huile incolore).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.2 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 5.4 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H- α), 4.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H- β), 3.9 (m, 4H), 3.6 (m, 2H). RMN ^{13}C (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 159.26 (Ph-O), 130.79 (Ph-H), 123.79 (Ph-H), 118.73 (Ph-H), 100.12 (C- α), 73.40, 72.69, 71.78, and 71.29 (C₂ à C₅), 62.85 (C₆).

$[\alpha]_{\text{D}} +77.6$ (c 0.01, MeOH)

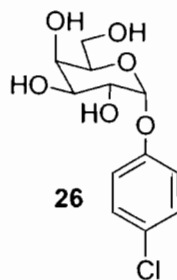
MS m/z 257 (M⁺)



4-Fluorophenyl α -D-galactopyranoside, 25: (70%, α : β 5:1, sous forme d'une huile incolore). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.16 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 5.4 (d, J = 3.46 Hz, 1H- α), 4.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H- β), 3.92 (m, 4H), 3.65 (m, 2H). RMN ¹³C (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 160.27, et 157.11 (Ph-F), 154.09 (Ph-O), 119.02, et 118.91 (Ph-H), 102.65 (C- β), 99.52 (C- α), 72.15, 70.31, 69.89, et 68.995 (C₂ à C₅), 61.52 (C₆).

$[\alpha]_D +64.4$ (c 0.01, MeOH)

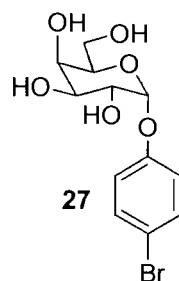
MS m/z 275 (M⁺)



4-Chlorophenyl α -D-galactopyranoside, 26: (66%, α : β 4.5/1, sous forme d'une huile incolore) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.25 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 5.48 (d, J = 3.4 Hz, 1H- α), 4.84 (d, J = 8.10 Hz, 1H- β), 3.92 (m, 4H), 3.68 (m, 2H). RMN ¹³C (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 156.53 (Ph-C-O), 129.29 (Ph-H), 127.29 (Ph-Cl), 118.83 (Ph-H), 98.96 (C- α), 72.28, 70.30, 69.83, et 68.89 (C₂ à C₅), 61.48 (C₆).

$[\alpha]_D +58.4$ (c 0.01, MeOH)

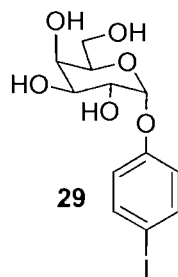
MS m/z 291 (M^+)



4-Bromophenyl α -D-galactopyranoside, 27: (57%, α : β 4.5/1, sous forme d'une huile incolore) RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.42 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 5.48 (d, $J = 3$ Hz, 1H- α), 4.84 (d, $J = 8$ Hz, 1H- β), 3.96 (m, 4H), 3.7 (m, 2H). RMN ^{13}C (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 156.96 (PhC-O), 132.33, 119.23, 118.78, et 114.55 (PhC-H), 98.79 (C- α), 72.10, 70.29, 69.96, et 68.85 (C_2 à C_5), 61.56 (C_6).

$[\alpha]_D +67.2$ (c 0.01, MeOH)

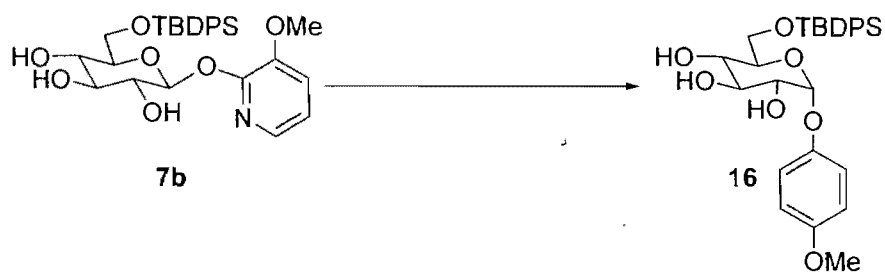
MS m/z 335 (M^+)



4-Iodophenyl α -D-galactopyranoside, 29: (61%, α : β 3/1, sous forme d'une huile incolore) RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.6 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 5.48 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H- α), 4.82 (d, $J = 7.00$ Hz, 1H- β), 3.94 (m, 4H), 3.7(m, 2H). RMN ^{13}C (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 157.64 (PhC-O), 138.41, 122.82, 119.63, et 119.19 (Ph-H), 98.57 (C- α), 71.97, 70.29, 70.05, et 68.84 (C_2 à C_5), 61.61 (C_6).

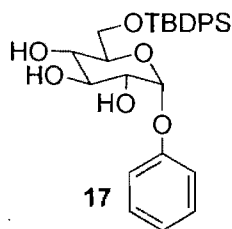
$[\alpha]_D +74.9$ (c 0.01, MeOH)

MS m/z 382 (M^+)



4-Méthoxyphenyl 6-*O*-tert-butyldiphenylsilyl- α -D-glucopyranoside, 16: À une solution de **7-b** (30 mg, 0.057 mmoles) et 4-méthoxy phenol (0.071mg, 0.57 mmoles) dans le dichlorométhane (0.3 mL), on ajoute le triflate de méthyl (3.3 μ L) à 0°C sous atmosphère inerte. Le mélange est agité à température ambiante pendant une demi heure. Des gouttes de pyridine sont ajoutés pour neutraliser l'acide triflique. La solution est concentrée et purifié par chromatographie (EtOAc:hexanes 6:4) pour donner **16** sous forme d'un solide blanc(67%, α : β 4.5/1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.64 (m, 4H), 7.36 (m, 6H), 6.96 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 5.38 (d, $J = 3.64$ Hz, 1H- α), 4.76(d, $J = 8.00$ Hz, 1H- β), 3.84 (m, 4H), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.68 (m, 2H), 1.01(s, 9H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155.63 (q) (Ph-C), 150.02 (q) (PhC), 136.10, 136.06, et 135.97 (PhC-H), 133.37, et 133.23 (q) (PhC-Si), 130.29, et 130.26 (PhC-H), 128.19 (PhC-H), 118.96, et 115.21 (PhC-H), 99.13(C- α), 71.62, 71.06, 70.26, et 69.93 (C₂ to C₅), 64.24 (C₆), 56.04 (OCH₃), 27.20 et 19.56 (q) (Si-C(CH₃)₃).

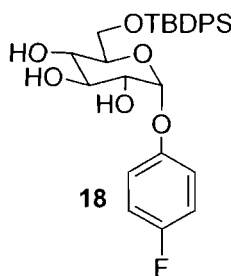
$[\alpha]_{\text{D}} +36.2$ (c 0.01, CHCl_3)



Phenyl 6-*O*-tert-butyldiphenylsilyl- α -D-glucopyranoside, 17: (78%, α : β 5.5/1, sous forme d'un solide blanc) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.65 (m, 4H), 7.3 (m, 8H), 7 (m, 3H), 5.49 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H- α), 4.90(d, $J = 8\text{Hz}$, 1h- β), 4-3.62 (m, 6H),

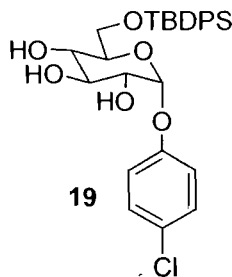
1.01 (s, 9H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 156.89 (PyC-O), 136.10, et 135.99 (Ph-C-H), 133.38, et 133.33 (q) (Ph-Si), 130.27, 130.02, et 129.96 (Ph-C-H), 128.21, et 128.16 (Ph-C-H), 123.24, et 117.38 (Ph-C-H), 100.84 (C- β), 97.63 (C- α), 74.94, 72.49, 72.08, et 71.5 (C₂ à C₅), 64.50 (C₆), 27.23, et 19.64 (q) (SiC(Me)₃).

$[\alpha]_{\text{D}} +51.3$ (c 0.01, CHCl_3)



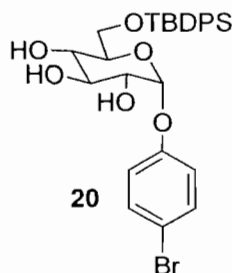
4-Fluorophenyl 6-O-tert-butyldiphenylsilyl- α -D-glucopyranoside, 18: (72%, α : β 4/1, sous forme d'un solide blanc) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.6 (m, 4H), 7.33 (m, 6H), 6.90 (m, 4H), 5.39 (d, $J = 3.66\text{Hz}$, 1H- α), 4.79 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H- β), 3.95-3.55 (m, 6H), 1.01 (s, 9H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160.49, et 157.30 (q) (Ph-F), 152.99 (Ph-O), 136.09, et 135.98 (Ph-H), 133.36, et 133.29 (Ph-Si), 130.32 (Ph-H), 128.22, et 128.17 (Ph-H), 118.93, 118.82, 116.59, et 116.28 (Ph-H), 101.64 (C- β), 98.36 (C- α), 73.83, 72.43, 72.08, et 71.96 (C₂ à C₅), 64.54 (C₆), 27.18, et 19.64 (q) (SiC(Me)₃).

$[\alpha]_{\text{D}} +48.6$ (c 0.01, CHCl_3)



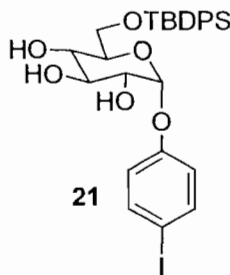
4-Chlorophenyl 6-*O*-tert-butyldiphenylsilyl- α -D-glucopyranoside, 19: (73%, α : β 4.5/1, sous forme d'un solide blanc) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.64 (m, 4H), 7.38 (m, 6H), 7.16 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 5.44 (d, $J = 3.75$, 1H- α), 4.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H- β), 4-3.66 (m, 6H), 1.01 (s, 9H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155.61 (q, PhC-O), 138.29, 136.03, 135.96, 133.12, 130.32, 129.85, 129.46, 128.65, 128.17, 128.02, 118.77, et 118.71(Ph-C), 98.34(C- α), 71.32, 70.42, 69.62, et 69.48(C₂ à C₅), 63.82(C₆), 27.14, et 19.53(q, SiC(CH₃)₃).

$[\alpha]_{\text{D}} +50.6$ (c 0.01, CHCl_3)



4-Bromophenyl 6-*O*-tert-butyldiphenylsilyl- α -D-glucopyranoside, 20: (60%, α : β 4.5/1, sous forme d'un solide blanc) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.64 (m, 4H), 7.36 (m, 8H), 6.92 (m, 2H), 5.44 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H- α), 4.84 (d, $J = 8$ Hz, 1H- β), 4-3.64 (br, m, 6H), 1.01 (s, 9H). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155.88 (Ph-O), 136.08, 135.96 (Ph-H), 133.34, et 133.28 (Ph-Si), 132.88 (Ph-H), 130.32 (PH-H), 128.22, 128.17 (Ph-H), 119.14, et 119.06 (Ph-H), 115.67 (Ph-Br), 10.94 (C- β), 97.70(C- α), 74.75, 72.32, 72.20, et 71.83 (C₂ à C₅), 64.10 (C₆), 27.22, et 19.64 (q) (SiC(Me)₃).

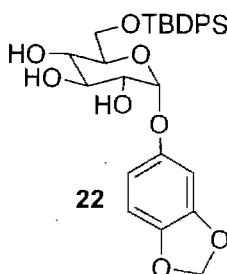
$[\alpha]_{\text{D}} +37.9$ (c 0.01, CHCl_3)



4-Iodophenyl 6-*O*-tert-butyldiphenylsilyl- α -D-glucopyranoside, 21: (57%, α : β 4.5/1, sous forme d'un solide blanc) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.6(m, 4H),

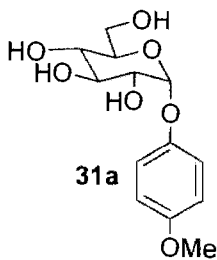
7.3(m, 8H), 6.75(m, 2H), 5.4(d, $J = 3.65\text{Hz}$, 1H- α), 4.8(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H- β), 3.95–3.55 (m, 6H), 1.01 (s, 9H). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 156.6 (Ph-O), 138.86, 136.08, et 135.96 (Ph-H), 133.34, et 133.28 (Ph-Si), 130.32, 128.22, 128.18, 119.58, et 119.52 (Ph-H), 100.75 (C- β), 97.53 (C- α), 74.76, 72.31, 72.19, et 71.84 (C₂ à C₅), 64.40 (C₆), 27.23, et 19.64 (q) (SiC(Me)₃).

$[\alpha]_{\text{D}} +46.2$ (c 0.01, CHCl_3)



Sesamyl 6-*O*-tert-butyl-diphenylsilyl- α -D-glucopyranoside, 22: (74%, $\alpha:\beta$ 4.5/1, sous forme d'un solide blanc) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.63 (m, 4H), 7.35 (m, 6H), 6.53 (m, 3H), 5.85 (s, 2H, O-CH₂-O), 5.33 (d, $J = 3.71$ Hz, 1H- α), 4.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H- β), 3.83-3.62 (m, 6H), 1.01(s, 9H). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 152.09, 148.52, et 143.60 (Ph-O), 133.41, 133.32 (Ph-H), 133.41, et 133.32 (Ph-Si), 130.29 (Ph-H), 128.22, et 128.17 (Ph-H), 109.93, et 108.50 (Ph-H), 101.75 (O-CH₂-O), 100.83 (Ph-H), 98.81 (C- α), 74.88, 72.44, 72.05, et 71.93 (C₂ to C₅), 64.53 (C₆), 27.23, et 19.60 (q) (Si-C(Me)₃).

$[\alpha]_{\text{D}} +47.3$ (c 0.01, CHCl_3)

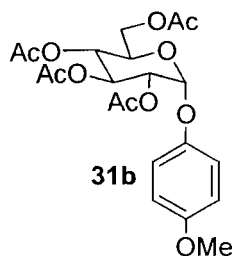


4-Méthoxyphenyl α -D-glucopyranoside, 31a : (84%, $\alpha:\beta$ 2:1, sous forme d'une huile incolore). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.16 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 5.4 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H- α), 4.72 (d, $J = 7.71$ Hz, 1H- β), 3.96 (br, m, 4H), 3.72 (m, 5H).

RMN ^{13}C (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 155.58, et 151.85 (Ph-C-O), 118.84, et 114.45 (Ph-C-H), 103.06 (C- β), 99.81 (C- α), 71.95, 70.38, 69.91, et 69.07 (C₂ à C₅), 61.50 (C₆), 55.00 (OCH₃).

$[\alpha]_{\text{D}} +80.7$ (c 0.01, MeOH)

MS m/z 287 (M^+)

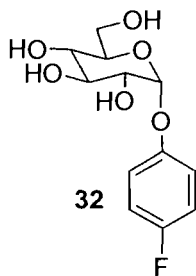


4-Méthoxyphenyl 2,3,4,5,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranoside, 31b : (quantitatif)

Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc de couleur. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.16 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 5.4 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H- α), 5.16 (dd, 1H, H-3), 4.13 (m, 3H, H-5, H-6A and H-6B), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 2.15 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), and 1.95 (s, 3H, CH₃CO). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.3, 170.2, 170.1 and 169.3 (CO), 118.84, et 114.45 (Ph-C-H), 93.8 (C₁), 71.1, 71.0, 68.3 and 66.9 (C₂ à C₅), 55.8 (CH₃O), 20.6, and 20.5 (CH₃CO).

$[\alpha]_{\text{D}} +167$ (c 1.0, CDCl_3); Lit., +158.9 (c 1.1, chloroforme)⁵²

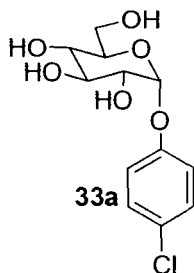
p.f. 81°C; Lit., 81-82°C⁵²



4-Fluorophenyl α -D-glucopyranoside, 32 : (74%, $\alpha:\beta$ 2.5/1, sous forme d'une huile incolore) RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.18 (m), 7.11 (m), 7.04 (m), 5.42 (d, J

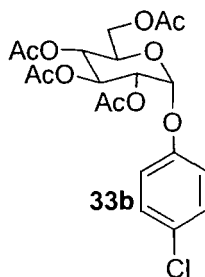
= 3.46 Hz, 1H- α), 4.84 (d, $J = 7.50$ Hz, 1H- β), 3.92 (m, 4H), 3.86 (m), 3.73 (m), 3.86 (m), 3.43 (m). RMN ^{13}C (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 160.43, et 156.78 (Ph-F), 154.20 (Ph-O), 119.43, et 119.01 (Ph-H), 102.95 (C- β), 99.52 (C- α), 72.36, 70.53, 69.99, et 69.03 (C₂ à C₅), 61.72 (C₆).

$[\alpha]_{\text{D}} +58.3$ (c 0.01, MeOH)



4-Chlorophenyl α -D-glucopyranoside, 33a : (58%, α : β 4.5/1, sous forme d'une huile incolore) RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.32 (m), 7.18 (m), 7.09 (m), 5.47(d, $J = 3.50$ Hz, 1H- α), 4.88 (d, $J = 7.41$ Hz, 1H- β), 4.50 (m), 3.89 (m), 3.75(m), 3.59 (m). RMN ^{13}C (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 157.58 (Ph-C-O), 129.29 (Ph-H), 127.29 (Ph-Cl), 118.83 (Ph-H), 98.96 (C- α), 72.28, 70.30, 69.83, et 68.89 (C₂ à C₅), 61.48 (C₆).

$[\alpha]_{\text{D}} +49.7$ (c 0.01, MeOH)

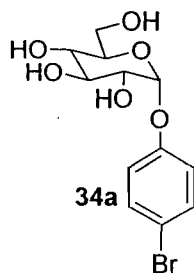


4-Chlorophenyl 2,3,4,5,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranoside, 33b : (quantitatif) Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.32 (m), 7.18 (m), 7.09 (m), 5.47(d, $J = 3.50$ Hz, 1H- α), 5.40 (m, 1H₂, 1H₄), 5.14 (dd, 1H, $J = 10.39$, $J = 3.41$ Hz), 4.08 (m, 1H₅, 2H₆), 2.08 (s, 3H, CH_3OH), 1.94 (s, 9H, CH_3CO). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.67, 170.49, 170.24, et 169, 29 (q,

CO), 159.23 (Ph-C-O), 129.89 (Ph-H), 128.79 (Ph-Cl), 119.13 (Ph-H), 98.46 (C- α), 72.78, 70.23, 69.93, et 69.29 (C₂ à C₅), 61.68 (C₆), 20.98, 20.95, et 20.88 (CH₃CO).

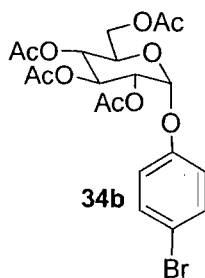
$[\alpha]_D +162$ (c 1.0, CDCl₃); Lit., +166 (c 1.5, chloroforme)⁵²

p.f. 100°C; Lit., 102°C⁵²



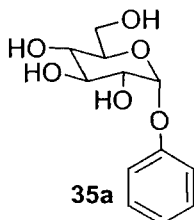
4-Bromophenyl α -D-glucopyranoside, 34a: (51%, α : β 3/1, sous forme d'une huile incolore) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.45 (m), 7.14 (m), 7.07 (m), 5.48 (d, J = 3.42 Hz, 1H- α), 4.89 (d, J = 7.17Hz, 1H- β), 4.25 (m), 3.86 (m), 3.75(m), 3.59(m). RMN ¹³C (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 158.26 (PhC-O), 132.33, 119.23, 118.78, et 114.55 (PhC-H), 98.79 (C- α), 72.10, 70.29, 69.96, et 68.85 (C₂ à C₅), 61.56 (C₆).

$[\alpha]_D +52.3$ (c 0.01, MeOH)

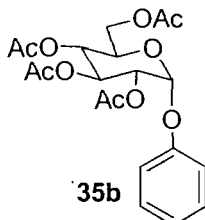


4-Bromophenyl 2,3,4,5,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranoside, 34b: (quantitatif). Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.45 (m), 7.14 (m), 7.07 (m), 5.48 (d, J = 3.42 Hz, 1H- α), 5.28(m, 2H, H₃ et H₄), 5.28 (t, H₃, $J_{3,4}$ = 9.72 Hz), 4.28 (dd, H₆), 4.08 (dd, H₆), 3.88 (m, H₅), 1.98 (s, 12H, CH₃CO). RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.00, 170.58, 169.82, et 169.75 (q, CO), 119.23, 118.78, et 114.55 (PhC-H), 98.79 (C- α), 73.38, 72.63, 71.08, et 68.42 (C₂ à C₅), 61.96 (C₆), 21.09 (CH₃).

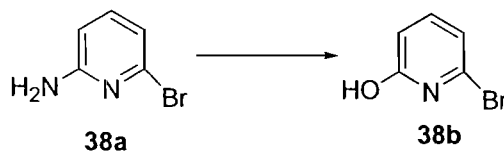
$[\alpha]_D +160.7$ (c 1.0, CDCl_3); Lit., $+159.6$ (c 1.505, chloroforme)⁶⁰
 p.f. 110°C ; Lit., 113°C ⁶⁰



Phenyl α -D-glucopyranoside, 35a : (66%, $\alpha:\beta$ 4/1, sous forme d'une huile incolore)
 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.29 (m), 7.18 (m), 7.02 (m), 5.50 (d, $J = 3.67$ Hz, 1H- α), 4.93 (d, $J = 7.63$ Hz, 1H- β), 3.89 (m), 3.73 (m), 3.59 (m), 3.48 (m). RMN ^{13}C (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 159.26 (Ph-O), 130.79 (Ph-H), 123.79 (Ph-H), 118.73 (Ph-H), 100.12 (C- α), 73.40, 72.69, 71.78, et 71.29 (C₂ à C₅), 62.85 (C₆).
 $[\alpha]_D +54.7$ (c 0.01, MeOH)

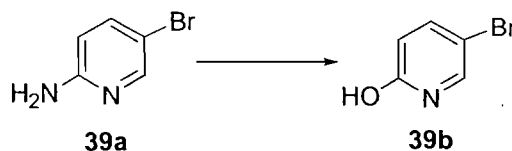


Phenyl 2,3,4,5,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranoside, 35b : (quantitatif). Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.29 (m), 7.18 (m), 7.02 (m), 5.50 (d, $J = 3.67$ Hz, 1H- α), 5.40 (m, 3H), 5.12 (dd, 1H₃, $J_{2,3} = 10.43$ Hz, $J_{3,4} = 3.21$ Hz), 4.12 (m, 1H₅, 2H₆), 2.05 (s, 3H, COCH_3), 1.92 (s, 9H, COCH_3). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.69, 170.53, 170.28, et 169.79 (q, CO), 160.06 (Ph-O), 131.39 (Ph-H), 124.15 (Ph-H), 119.01 (Ph-H), 99.72 (C- α), 73.30, 72.55, 71.04, et 68.39 (C₂ à C₅), 61.92 (C₆), 20.99 (CH_3).
 $[\alpha]_D -20.5$ (c 1.0, CDCl_3); Lit., -22.5 (c 2, chloroforme)^{47a}
 p.f. 126°C ; Lit., 125 - 126°C ^{47a}



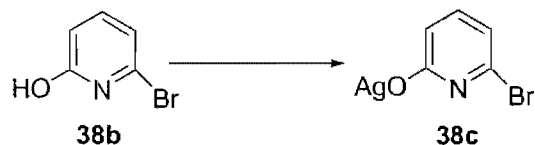
6-Bromo-2-(1H)-pyridone, 39a : À une solution de 2-amino-6-bromopyridine (2g, 11.56 mmoles) et acide sulfurique (5.61 mL) dans l'eau (55 mL), une solution de nitrite de sodium (4.91, 0.058 moles) dans l'eau (55 mL) est canulée graduellement pendant une heure sous agitation à une température de 0⁰C. La solution est neutralisée avec une solution d'hydroxyde de sodium jusqu'à pH 7, extraite au chloroforme (100 mL×3 fois). Après extraction, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL) et séchée (sulfate de sodium), filtrée et concentrée pour donner un solide de couleur crèmeuse (96%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.72 (d, 1H, *J* = 8.57 Hz), 6.84 (d, 1H, *J* = 7.40 Hz), 7.44 (t, 1H, *J* = 7.60 Hz). RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.65 (q, PyC-O), 142.48 (PyC-H), 132.18 (q, PyC-Br), 116.64, et 113.56 (PyC-H).

p.f. 116⁰C.

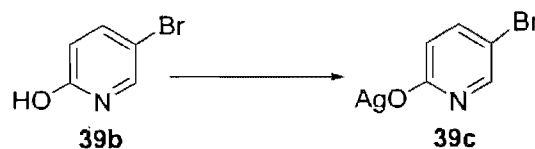


5-Bromo-2-(1H)-pyridone, 39b : À une solution de 2-amino-5-bromopyridine (10g, 57.80 mmoles) et acide sulfurique (28.06 mL) dans l'eau (140 mL), une solution de nitrite de sodium (24.56, 0.28 moles) dans l'eau (140 mL) est canulée graduellement pendant une heure sous agitation à une température de 0⁰C. La solution est neutralisée avec une solution d'hydroxyde de sodium jusqu'à pH 7, extraite au chloroforme (100 mL×3 fois). Après extraction, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL) et séchée (sulfate de sodium), filtrée et concentrée pour donner un solide de couleur crèmeuse (53%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.50 (m, 2H), 6.52 (d, 1H, *J* = 9.47 Hz). RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 145.15 (q, PyC-O), 145.55, 135.86, et 122.04 (PyC-H), 100.20 (q, PyC-Br).

p.f. 166 °C.



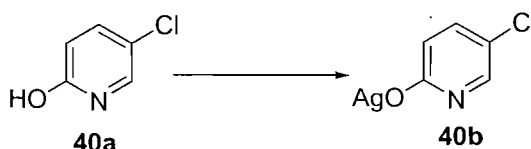
Le sel d'argent de 6-Bromo-2-hydroxypyridine, 38c : (98%) Le dérivé **38b** (1.5g, 8.6 mmoles) est dissous dans une solution d'hydroxyde de sodium (0.379 g, 9.4 mmoles) dans l'eau (5.7 mL). On ajoute le nitrate d'argent (1.61 g, 9.4 mmoles) sous une agitation forte. La réaction est agitée pour une heure. La réaction est filtré, et le résidu est lavé avec eau (30 mL), méthanol (10 mL) et séché sous vide pour une nuit. Le produit obtenu est pulvérisé, et la poudre est séchée sous vide pour plusieurs heures pour donner (2.38g, 98%).



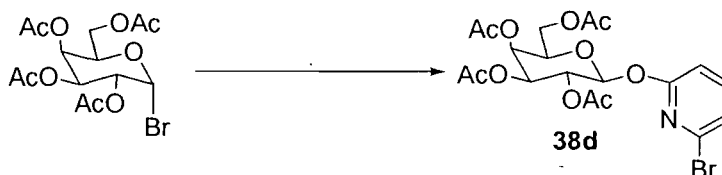
Le sel d'argent de 5-Bromo-2-hydroxypyridine, 39c : Le dérivé **39b** (3g, 17.24mmoles) est dissous dans une solution d'hydroxyde de sodium (0.759 g, 18.98 mmoles) dans l'eau (12 mL). On ajoute le nitrate d'argent (3.22 g, 18.7 mmoles) sous une agitation forte. La réaction est agitée pour une heure. La réaction est filtré, et le résidu est lavé avec eau (30 mL), méthanol (15 mL) et séché sous vide pour une nuit. Le produit obtenu est pulvérisé, et la poudre est séchée sous vide pour plusieurs heures pour donner (4.27 g, 88%).



Le sel d'argent de 6-Chloro-2-hydroxypyridine, 41b : Le dérivé **41a** (2 g, 15.44 mmoles) est dissous dans une solution d'hydroxyde de sodium (0.6 g, 15.44 mmoles) dans l'eau (10 mL). On ajoute le nitrate d'argent (2.62 g, 15.44 mmoles) sous une agitation forte. La réaction est agitée pour une heure. La réaction est filtré, et le résidu est lavé avec eau (20 mL), méthanol (10 mL) et séché sous vide pour une nuit. Le produit obtenu est pulvérisé, et la poudre est séchée sous vide pour plusieurs heures pour donner (83%).



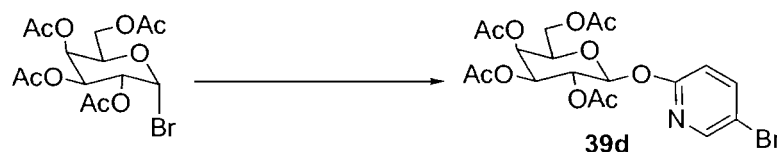
Le sel d'argent de 5-Chloro-2-hydroxypyridine, 40b : Le dérivé **40a** (5 g, 38.59 mmoles) est dissous dans une solution d'hydroxyde de sodium (1.71 g, 42.4 mmoles) dans l'eau (26 mL). On ajoute le nitrate d'argent (7.21 g, 42.4 mmoles) sous une agitation forte. La réaction est agitée pour une heure. La réaction est filtré, et le résidu est lavé avec eau (50 mL), méthanol (20 mL) et séché sous vide pour une nuit. Le produit obtenu est pulvérisé, et la poudre est séchée sous vide pour plusieurs heures pour donner (99%).



6-Bromo-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranoside, 38d : À une solution de pentaacétate β-D-galactopyranoside (5 g, 12.8 mmoles), l'anhydride acétique (0.61 mL) et l'acide acétique (12.5 mL), on ajoute l'acide bromhydrique (30%, 8.06 mL) à atmosphère inerte. La réaction est agitée pendant une heure. Une fois le bromure de glycosyl est obtenue, il est dissous dans le toluène anhydre (64 mL). Le sel d'argent est ajouté et le système est mis à reflux pendant une heure sous agitation forte.

Après filtration de la solution sur Célite, le filtrat est lavé avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium (50 mL), et une solution saturée de chlorure de sodium (20 mL), séchée (sulfate de sodium) filtré et concentré. Après purification sur chromatographie (EtOAc:hexanes 1:1) on obtient **38d** avec un rendement de 71%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.44 (t, 1H), 7.08 (d, 1H, $J = 7.97$ Hz) 6.70 (d, 1H, $J = 8.04$ Hz), 6.00 (d, 1H, $J = 8.29$ Hz), 5.40 (m, 1H₂, 1H₄), 5.14 (dd, 1H, $J = 10.39$, $J = 3.41$ Hz), 4.08 (m, 1H₅, 2H₆), 2.08 (s, 3H, CH_3OH), 1.94 (s, 9H, CH_3CO). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.67, 170.49, 170.24, et 169, 76 (q, CO), 161.13 (q, PyC-O), 141.63 (PyC), 138.65 (q, PyC-Br), 122.98, et 110.56 (PyC), 94.64 (C_1), 71.78, 71.32, 68.62, et 67.52 (C_2 to C_5), 61.64 (C_6), 20.98, 20.95, et 20.88 (CH_3CO).

$[\alpha]_{\text{D}} +29.9$ (c 0.01, CHCl_3)



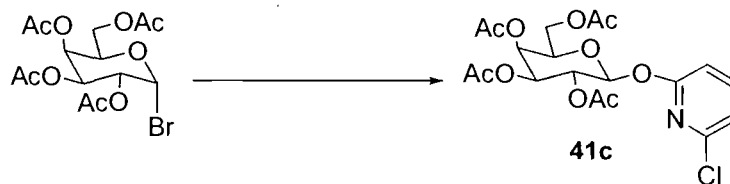
5-Bromo-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranoside, 39d: À une solution de pentaacétate β -D-galactopyranoside (5 g, 12.8 mmol), l'anhydride acétique (0.61 mL), et l'acide acétique (12.5 mL), on ajoute l'acide bromhydrique (30%, 8.1 mL) à atmosphère inerte. La réaction est agitée pendant une heure. Une fois le bromure de glycosyl est obtenue, il est dissous dans le toluène anhydre (64 mL). Le sel d'argent est ajouté et le système est mis à reflux pendant une heure sous agitation forte. Après filtration de la solution sur Célite, le filtrat est lavé avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium (50 mL), et une solution saturée de chlorure de sodium (20 mL), séché (sulfate de sodium) filtré et concentré. Après une purification sur chromatographie (EtOAc:hexanes 1:1) on obtient **39d** sous forme d'une mousse blanche avec un rendement de 76%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.08 (d, 1H, $J = 2.06$ Hz), 7.60 (dd, 1H, $J = 8.70$ Hz, $J = 2.38$ Hz), 6.64 (d, 1H, $J = 8.70$ Hz),

6.04 (d, 1H, $J = 8.27$ Hz), 5.40 (m, 3H), 5.12 (dd, 1H, $J = 3.36$ Hz, $J = 10.42$ Hz), 4.04 (m, 1H₅, 2H₆), 2.10 (s, 3H, CH₃CO), et 1.88 (s, 9H, CH₃CO). RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.00, 170.90, 170.50, et 169.50 (q, CO), 160.50 (q, PyC-O), 148.00, et 142.00 (PyC), 114.5 (q, PyC-Br), 114.00 (PyC), 94.50 (C₁), 72.00, 71.50, 68.75, et 67.50 (C₂ à C₅), 61.50 (C₆), 21.00 (CH₃CO).

$[\alpha]_D +26.9$ (c 0.01, CHCl₃)

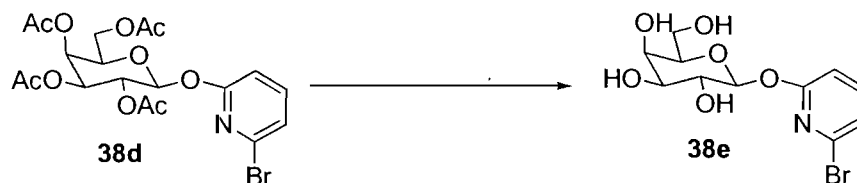


5-Chloro-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranoside, 40c: À une solution de pentaacétate β-D-galactopyranoside (25 g, 64.05 mmoles), l'anhydride acétique (3 mL), et l'acide acétique (62.3 mL), on ajoute l'acide bromhydrique (30%, 31.2 mL) à atmosphère inerte. La réaction est agitée pendant une heure. Une fois le bromure de glycosyl est obtenue, il est dissous dans le toluène anhydre (300 mL). Le sel d'argent **40b** est ajouté (16.70 g, 1.1. equiv.) et le système est mis à reflux pendant une heure sous agitation forte. Après filtration de la solution sur Célite, le filtrat est lavé avec une solution aqueuse d'hydrogencarbonate de sodium (20 mL), et une solution saturée de chlorure de sodium (10 mL), séché (sulfate de sodium) filtré et concentré. Après une purification sur chromatographie (EtOAc:hexanes 1:1) on obtient **40c** sous forme d'une mousse blanche avec un rendement de 75%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.98 (d, 1H_c, $J_{ac} = 2.61$ Hz), 7.50 (dd, 1H_a, $J_{ab} = 8.74$ Hz, $J_{ac} = 2.64$ Hz), 6.70 (d, 1H_b, $J_{ab} = 8.74$ Hz), 6.03 (d, 1H₁, $J_{1,2} = 8.29$ Hz), 5.38 (m, 2H), 5.10 (dd, 1H₃, $J_{3,4} = 3.43$ Hz, $J_{2,3} = 10.43$ Hz), 4.04 (m, 3H, 1H₅, 2H₆), 2.08 (s, 3H, COCH₃), 1.88 (s, 9H, COCH₃). RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.02, 170.97, 170.75, et 170.17 (q, CO), 160.46 (q, PyC-O), 145.71, et 139.88 (PyC), 126.66 (q, PyC-Cl), 113.17 (PyC), 94.45 (C₁), 71.33, 71.16, 68.47, et 67.16 (C₂ à C₅), 61.15 (C₆), 20.48 (CH₃CO). $[\alpha]_D +28.5$ (c 0.01, CHCl₃)



6-Chloro-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranoside, 41c : À une solution de pentaacétate β -D-galactopyranoside (10 g, 25.6 mmoles), l'anhydride acétique (1.21 mL), et l'acide acétique (25 mL), on ajoute l'acide bromhydrique (30%, 13 mL) à atmosphère inerte. La réaction est agitée pendant une heure. Une fois le bromure de glycosyl est obtenue, il est dissous dans le toluène anhydre (50 mL). Le sel d'argent **41b** est ajouté (3 g, 1.1 equiv) et le système est mis à reflux pendant une heure sous agitation forte. Après filtration de la solution sur Célite, le filtrat est lavé avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium (100 mL), et une solution saturée de chlorure de sodium (100 mL), séché (sulfate de sodium) filtré et concentré. Après une purification sur chromatographie (EtOAc:hexanes 1:1) on obtient **40c** sous forme d'une mousse blanche avec un rendement de 70%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.52 (t, PyCH), 6.96 (d, PyCH, $J = 7.58$ Hz), 6.68 (d, PyCH, $J = 8.1$ Hz), 6.04 (d, 1H_1 , $J_{1,2} = 8.27$ Hz), 5.40 (m, 3H), 5.12 (dd, 1H_3 , $J_{2,3} = 10.43$ Hz, $J_{3,4} = 3.21$ Hz), 4.12 (m, 1H_5 , 2H_6), 2.05 (s, 3H, COCH_3), 1.92 (s, 9H, COCH_3). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.69, 170.53, 170.28, et 169.79 (q, CO), 161.20 (q, PyC-O), 148.59 (q, PyC-Cl), 141.84, 119.07, et 110.25 (PyC), 94.58 (C_1), 77.88, 77.56, 71.75, et 71.35 (C_2 à C_5), 61.59 (C_6), 21.01, 20.96, et 20.89 (CH_3CO).

$[\alpha]_{\text{D}} +28.9$ (c 0.01, CHCl_3)



6-Bromo-2-pyridyl β -D-galactopyranoside, 38e: Un mélange de **38d** (2.63 g, 5.2 mmoles) et de méthanoate de sodium (0.5 N, 2.1 mL) dans du méthanol (10 mL) est agitée à température ambiante sous atmosphère inerte pendant 6 heures. La solution est

neutralisée avec une résine d'Amberlite IRC-50S (H^+). La résine est filtrée et rincée avec du méthanol. La solution résultante est concentrée sous pression pour donner le 6-Bromo-2-pyridyl- β -D-galactopyranoside sous forme d'un solide blanc avec un rendement quantitatif. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.60 (t, $1H_a$, $J = 7.82$ Hz), 7.20 (d, $1H_c$, $J = 7.56$ Hz), 6.88(d, $1H_b$, $J = 8.15$ Hz), 5.72(d, $1H_1$, $J_{1,2} = 7.99$ Hz), 3.93(d, $1H$, $J = 3.05$ Hz), 3.80(t, $1H$, 9.64 Hz), 3.70 (m, $1H_5$, $2H_6$), 3.62 (dd, $1H_3$, $J_{3,4} = 3.22$ Hz, $J_{2,3} = 9.72$ Hz). RMN ^{13}C (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 161.06 (q, PyC-O), 140.38 (PyC), 136.88 (q, PyC-Cl), 12.72, et 108.50 (PyC), 96.34 (C_1), 74.61, 72.38, 69.26, et 67.62 (C_2 à C_5), 59.69 (C_6).

$[\alpha]_D +33.7$ (c 0.01, MeOH)

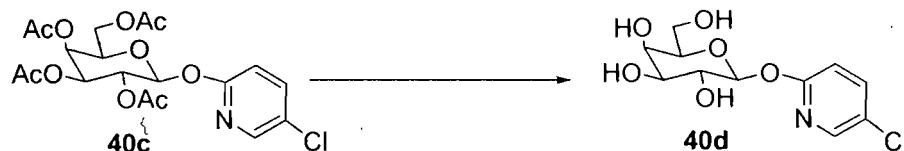
MS m/z 337 (M^+)



5-Bromo-2-pyridyl β -D-galactopyranoside, 39e: Un mélange de 39d (4.88 g, 9.7 mmoles) et de méthanoate de sodium (0.5 N, 3.8 mL) dans du méthanol (19 mL) est agitée à température ambiante sous atmosphère inerte pendant 6 heures. La solution est neutralisée avec une résine d'Amberlite IRC-50S (H^+). La résine est filtrée et rincée avec du méthanol. La solution résultante est concentrée sous pression pour donner le 5-Bromo-2-pyridyl- β -D-galactopyranoside sous forme d'un solide blanc avec un rendement quantitatif. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.22 (d, $1H_c$, $J_{ac} = 2.56$ Hz), 7.84(dd, $1H_a$, $J_{ab} = 2.58$ Hz, $J_{ab} = 8.79$ Hz), 8.81(d, $1H_c$, $J_{ab} = 8.81$ Hz), 5.68 (d, $1H_1$, $J_{1,2} = 7.99$ Hz), 3.95(d, $1H$, $J = 3.32$ Hz), 3.85(m, $1H$), 3.75(m, $3H$), 3.65(dd, $1H_3$, $J_{2,3} = 9.74$ Hz, $J_{3,4} = 3.38$ Hz). RMN ^{13}C (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 163.88 (q, PyC), 149.52, 144.27, et 115.09 (PyC), 114.97 (q, PyC-Br), 77.54, 75.32, 72.26, et 70.55 (C_2 à C_5), 62.63 (C_6).

$[\alpha]_D +32.7$ (c 0.01, MeOH)

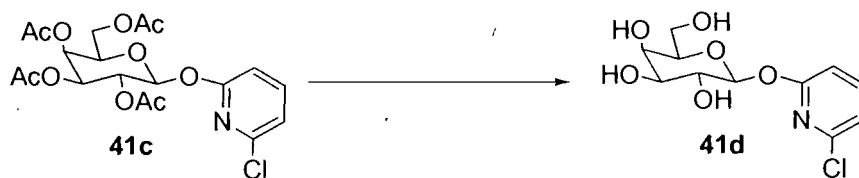
MS m/z 337 (M^+)



5-Chloro-2-pyridyl β -D-galactopyranoside, 40d: (quantitatif). Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.12 (d, 1Hc, $J_{ac} = 2.61$ Hz), 7.72 (dd, 1Ha, $J_{ab} = 8.82$ Hz, $J_{ac} = 2.69$ Hz) 8.81 (d, 1Hb, $J_{ab} = 8.81$ Hz), 5.68 (d, 1H1, $J_{1,2} = 7.99$ Hz), 3.92 (d, 1H, $J = 3.22$ Hz), 3.84 (m, 1H), 3.72 (m, 3H), 3.72 (d, 1H3, $J_{3,4} = 3.34$ Hz, $J_{2,3} = 9.69$ Hz). RMN ^{13}C (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 161,60 (q, PyC-O), 145,26, et 139,56 (PyC-H), 12,73 (q, PyC-Cl), 112.78 (PyC), 97.89 (C1), 76.14, 73.98, 70.87, et 69.20 (C2 à C5), 61.28 (C6).

$[\alpha]_D +32.1$ (c 0.01, MeOH)

MS m/z 292 (M^+)



6-Chloro-2-pyridyl β -D-galactopyranoside, 41d: (quantitative). Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.70 (dd, 1Hc, $J_{cb} = 8.15$ Hz, $J_{ac} = 7.60$ Hz), 7.05 (d, 1Ha, $J = 7.60$ Hz), 6.86 (d, 1Hb, $J = 8.16$ Hz), 5.68 (d, 1H1, $J_{1,2} = 7.99$ Hz), 3.92 (d, 1H, $J = 3.25$ Hz), 3.82 (m, 1H), 3.72 (m, 3H), 3.64 (m, 1H). RMN ^{13}C (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 162.67 (q, PyC-O), 148.41 (q, PyC-Cl), 142.18, 118.24, et 109.74 (PyC), 97.83(C1), 76.14, 73.92, 70.80, et 69.15 (C2 à C5), 61.24 (C6).

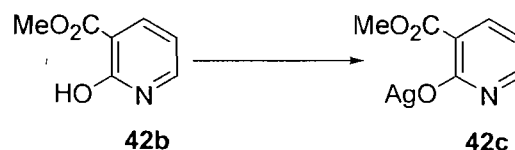
$[\alpha]_D +31.6$ (c 0.01, MeOH)

MS m/z 292 (M^+)

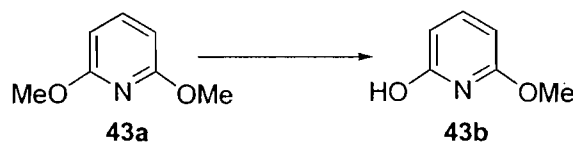


L'ester méthylique de l'acide nicotinique, 42b : À une solution de méthanol (140 mL) et le chlorure d'acyl (7.7 mL, 0.10 moles), on ajoute l'acide nicotinique **42a** (10 g, 71.88 mmoles). La réaction est agitée pour 18 heures. Évaporation du méthanol sous pression réduite, et recristallisation du produit obtenue dans l'éther permet de donner **42b** sous forme d'un solide d'une couleur crèmeuse en un rendement de 64%. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 38.28 (m, 1PyH), 7.68 (m, 1PyH), 6.42 (m, 1PyH), 3.82 (s, 3H, OMe). RMN ^{13}C (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 166.40 (q, PyC), et 163.20 (q, PyC), 146.12 (PyC), 142.71 (PyC), 118.8 (PyC), 106.52 (PyC), 51.36 (OMe).

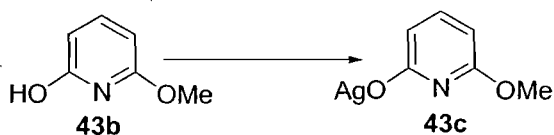
MS m/z 154 (M^+)



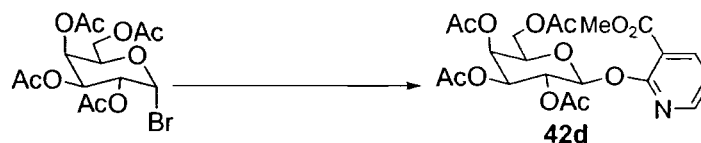
Le sel d'argent de 3-méthylester-2-hydroxypyridine, 42c : Le dérivé **42b** (3 g, 19.58 mmoles) est dissous dans une solution d'hydroxyde de sodium (0.86 g, 0.02 moles) dans l'eau (26mL). On ajoute le nitrate d'argent (3.66 g, 21.54 mmoles) sous une agitation forte. La réaction est agitée pour une heure. La réaction est filtré, et le résidu est lavé avec eau (30 mL), méthanol (10mL) et séché sous vide pour une nuit. Le produit obtenu est pulvérisé, et la poudre est séchée sous vide pour plusieurs heures pour donner (98%).



6-Méthoxy-2-(1H)-pyridone, 43b : Une solution de hexamethyldisilathiane (5.5 mL, 25.87 mmoles) et d'hydroxyde de sodium (1.16 g, 21.55 mmoles) et du 1,3-diméthyl-2-imidazolidinone (48 mL) est agitée pour une heure à température ambiante. Sous atmosphère inerte, la solution est ajoutée à 2,2-diméthoxypyridine (2 g, 14.37 mmoles) et la réaction est chauffée à 180 °C comme température pour une heure. La réaction est diluée avec de l'eau et une solution saturée de NH₄Cl à température ambiante. Après extraction à l'éther (3*50 mL), la solution est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après une purification sur chromatographie (EtOAc:hexanes 1:1) on obtient **43b** avec un rendement de 64%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.26(t, 1H, J = 8.37 Hz), 6.08(d, 1H, J = 8.67 Hz), 5.54(d, 1H, J = 7.68 Hz), 3.66(s, 3H, OMe). RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.41(PyC-O), 159.42(PyC-OMe), 143.32, 109.22, 88.18(PyC), 55.87(OMe).



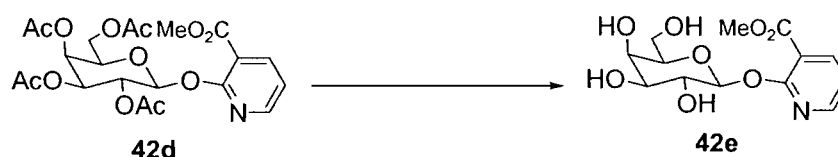
Le sel d'argent de 6-méthoxy-2-hydroxypyridine, 43c: Le dérivé **43b** (0.560 g, 4.47 mmoles) est dissous dans une solution d'hydroxyde de sodium (0.20 g, 4.92 moles) dans l'eau (3 mL). On ajoute le nitrate d'argent (0.84 g, 4.92 mmoles) sous une agitation forte. La réaction est agitée pour une heure. La réaction est filtré, et le résidu est lavé avec eau (10 mL), méthanol (5 mL) et séché sous vide pour une nuit. Le produit obtenu est pulvérisé, et la poudre est séchée sous vide pour plusieurs heures pour donner (77%).



3-Méthoxycarbonyl-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranoside, 42d : (76%). Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

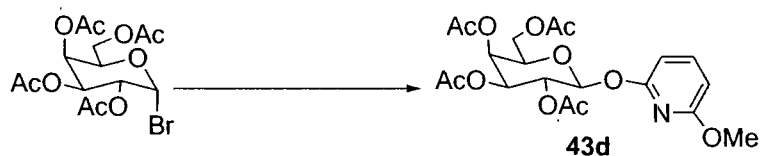
δ (ppm): 8,20 (dd, 1H_c, $J_{ac} = 1.92$ Hz, $J_{bc} = 4.84$ Hz), 8.10 (dd, 1H_a, $J_{ac} = 1.91$ Hz, $J_{ab} = 7.52$ Hz), 7.00 (dd, 1H_b, $J_{bc} = 4.88$, $J_{ab} = 7.51$ Hz), 6.05 (d, 1H₁, $J_{1,2} = 8.34$ Hz), 5.50 (dd, 1H₂, $J_{2,3} = 10.32$ Hz, $J_{1,2} = 8.36$ Hz), 5.30 (d, 1H₄, $J_{3,4} = 3.34$ Hz, $J_{4,5} = 0$ Hz), 5.10 (dd, 1H₃, $J_{3,4} = 3.34$ Hz, $J_{2,3} = 10.46$ Hz), 4.09 (m, 1H₅, 2H₆), 3.82 (s, 3H, OMe), 2.15 (s, CH₃CO), 1.99 (s, CH₃CO). RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.00, 169.00, 168.00 (q, CO), 165.50 (q, CO-OMe), 159.00 (q, PyC), 150.00, 140.18, et 118.05 (PyC), 115 (q, PyC), 94.50 (C₁), 70.15, 70.50, 68.00, et 67.00 (C₂ à C₅), 61.00 (C₆), et 52.50 (OMe), et 20.50 (COCH₃).

$[\alpha]_D +27.9$ (c 0.01, CHCl₃)



3-Méthoxycarbonyl-2-pyridyl- β -D-galactopyranoside, 42e: (quantitatif). Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.35 (dd, 1H_c, $J_{cb} = 4.84$ Hz, $J_{ca} = 1.91$ Hz), 8.20 (dd, 1H_a, $J_{ab} = 7.56$ Hz, $J_{ac} = 1.91$ Hz), 7.15(dd, 1H_b, $J_{ba} = 7.55$ Hz, $J_{bc} = 4.90$ Hz), 6.00 (d, 1H₁, $J_{1,2} = 8.03$ Hz), 3.98-3.88 (5H), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.66 (m, 1H). RMN ¹³C (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 167.06 (q, CO), 161.78 (q, 2-PyC), 151.94, 142.68, et 119.34 (PyC), 116.00 (q, 3-PyC), 98.21 (C₁), 77.15, 74.89, 71.72, et 70.17 (C₂ à C₅), et 62.22 (C₆), et 53.07 (OMe).

$[\alpha]_D +33.9$ (c 0.01, MeOH)

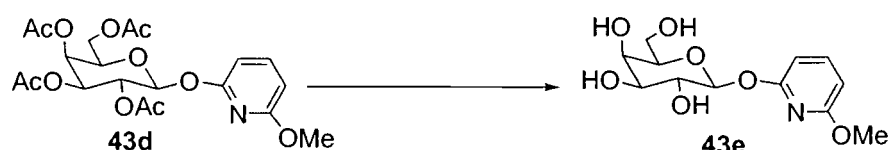


6-Méthoxy-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranoside, 43d: (85%).

Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ

(ppm): 7.49 (t, 1H_a, $J = 7.86$ Hz), 6.38 (dd, 1H_c, $J = 0.58$ Hz, $J = 7.98$ Hz), 6.34 (dd, 1H_b, $J = 0.57$ Hz, $J = 7.78$ Hz), 6.03 (d, 1H₁, $J = 8.35$ Hz), 5.46 (dd, 1 H₂, $J = 8.36$ Hz, $J = 10.40$ Hz), 6.02 (d, 1H₄, $J = 3.45$ Hz), 5.14 (dd, 1H₃, $J = 10.39$ Hz, $J = 3.48$ Hz), 4.11 (m, 1H₅, 2H₆), 3.86 (s, 3H, OMe). RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.13, 170.08, 169.93, et 169.27 (CO). 162.50 (q, PyC-O), 159.71 (PyC-OMe), 141.39, 103.66, et 102.12 (Py-C), 94.07 (C₁), 68.07, 67.62, 66.99, et 66.61 (C₂ à C₆), 61.28 (C₆), 53.13 (OMe), 20.47, 20.41, 20.39, et 20.20 (Me-CO).

$[\alpha]_D +29.8$ (c 0.01, CHCl₃)



6-Méthoxy-2-pyridyl β-D-galactopyranoside, 43e: (quantitatif). Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.60 (t, 1H, $J = 7.93$ Hz), 6.44 (d, 1H, $J = 7.80$ Hz), 6.40 (d, 1H, $J = 7.93$ Hz), 5.68 (d, 1H₁, $J_{1,2} = 8.07$ Hz), 3.90 (d, 1H₄, $J_{3,4} = 3.34$ Hz), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.83 (dd, 1H₂, $J_{1,2} = 8.08$ Hz, $J_{2,3} = 9.63$ Hz), 5.74 (m, 3H, 1H₅, 2H₆), 3.65 (dd, 1H₃, $J_{3,4} = 3.44$ Hz, $J_{2,3} = 9.68$ Hz). RMN ¹³C (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 164.38 (PyC-O), 162.64 (PyC-OMe), 142.73, 104.10, et 102.84 (PyC), 98.63 (C₁), 77.33, 75.04, 71.82, et 70.27 (C₂ à C₅), 62.35 (C₆), 53.94 (OMe).

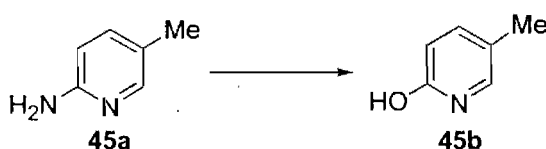
$[\alpha]_D +33.6$ (c 0.01, MeOH)

MS m/z 288 (M⁺)

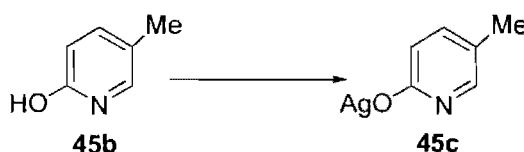


3-Méthyl-2-(1H)-pyridone, 44b: À une solution de 2-amino-3-picoline (2g, 18,45 mmoles) et acide sulfurique (9 mL) dans l'eau (90 mL), une solution de nitrite de sodium (7.84g, 5 equiv.) dans l'eau (90 mL) est canulée graduellement pendant une

heure sous agitation à une température de 0°C. La solution est neutralisée avec une solution d'hydroxyde de sodium jusqu'à pH 7, extraite au chloroforme (100 mL* 3 fois). Après extraction, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (20 mL) et séchée (sulfate de sodium), filtrée et concentrée pour donner un solide de couleur crèmeuse (84%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.40 (m, 2H), 6.65 (d, 1H, J = 9.12 Hz), 2.10 (s, 3H, Me). RMN ¹³C (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 164.23 (q, PyC-O), 146.02, et 133.86 (PyC-H), 119.11 (q, PyC-Me), 107.41 (PyC-H), 118.88 (PyC-H), 16.93 (Me).
p.f. 128°C.



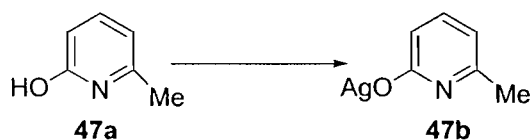
5-Methyl-2-(1H)-pyridone, 45b: (84%). Le produit est obtenu sous forme d'un solide de couleur crèmeuse. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.28 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 2.10 (s, 3H, Me). RMN ¹³C (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 166.36 (q), 139.87, et 132.73 (PyC-H), 129.64 (q, PyC-Me), 107.41 (PyC-H), 166.06 (Me).
p.f. 98°C.



Le sel d'argent de 5-méthyl-2-hydroxypyridine, 45c : (98%) Le dérivé (1.54 g, 14.11 mmoles) est dissous dans une solution d'hydroxyde de sodium (0.62g, 15.52 mmoles) dans l'eau (94 mL). On ajoute le nitrate d'argent (2.64g, 15.52 mmoles) sous une agitation forte. La réaction est agitée pour une heure. La réaction est filtrée, et le résidu est lavé avec eau (50 mL), méthanol (50mL) et séché sous vide pour une nuit. Le produit obtenu est pulvérisé, et la poudre est séchée sous vide pour plusieurs heures pour donner (2.72 g, 90%).



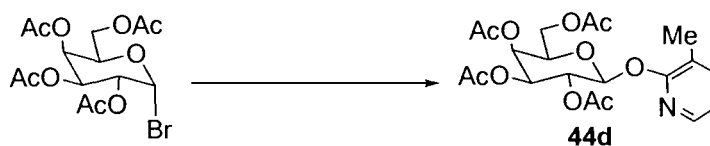
Le sel d'argent de 3-méthyl-2-hydroxypyridine, 44c : (98%) Le dérivé (2 g, 18.33 mmoles) est dissous dans une solution d'hydroxyde de sodium (0.81-g, 20.16 mmoles) dans l'eau (100 mL). On ajoute le nitrate d'argent (3.42 g, 20.15 mmoles) sous une agitation forte. La réaction est agitée pour une heure. La réaction est filtré, et le résidu est lavé avec l'eau (50 mL), méthanol (25 mL) et séché sous vide pour une nuit. Le produit obtenu est pulvérisé, et la poudre est séchée sous vide pour plusieurs heures pour donner **44c**.



Le sel d'argent de 6-méthyl-2-hydroxypyridine, 47b : (98%)



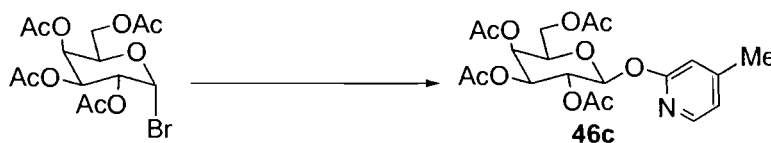
Le sel d'argent de 4-méthyl-2-hydroxypyridine, 46b : (98%) Le dérivé (2.19 g, 20.15 mmoles) est dissous dans une solution d'hydroxyde de sodium (0.883 g, 22.03 mmoles) dans l'eau (134 mL). On ajoute le nitrate d'argent (3.75 g, 20.15 mmoles) sous une agitation forte. La réaction est agitée pour une heure. La réaction est filtré, et le résidu est lavé avec eau (50 mL), méthanol (25 mL) et séché sous vide pour une nuit. Le produit obtenu est pulvérisé, et la poudre est séchée sous vide pour plusieurs heures pour donner **46b**.



3-Méthyl-2-pyridyl 2,3,4,5,6 tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranoside, 44d : À une solution de pentaacétate β -D-galactopyranoside (4.1 g, 10.5 mmoles), l'anhydride acétique (0.5 mL), et l'acide acétique (10.2 mL), on ajoute l'acide bromhydrique (30%, 5.1 mL) à atmosphère inerte. La réaction est agitée pendant une heure. Une fois le bromure de glycosyl est obtenue, il est dissous dans le toluène anhydre (53 mL). Le sel d'argent est ajouté et le système est mis à reflux pendant une heure sous agitation forte. Après filtration de la solution sur Célite, le filtrat est lavé avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium (20 mL), et une solution saturée de chlorure de sodium (10 mL), séché (sulfate de sodium) filtré et concentré. Après une purification sur chromatographie (EtOAc:hexanes 1:1) on obtient 3-méthyl-2-pyridyl 2,3,4,5,6 tetra-*O*-acetyl β -D-galactopyranoside sous forme d'une mousse blanche (85%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.96 (d, $J_{ab} = 4.45\text{Hz}$, 1H-A), 7.36 (d, $J_{bc} = 7.18\text{Hz}$, 1H-C), 6.84 (dd, $J_{ab} = 4.5\text{Hz}$, $J_{bc} = 7.18$, 1H-B), 6.08 (d, $J = 8.29$, 1H- β), 5.44 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.92(s, 9H). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.73, 170.69, 170.47, et 169.85 (CO), 159.94 (PyC-O), 144.24, 139.94 (PyC-H), 121.58 (PyC-Me), 119.12 (PyC-H), 94.36 (C- β), 71.45, 71.36, 68.76, et 67.41 (C₂ à C₅), 61.42 (C₆), 21.04 (Me).

$[\alpha]_{\text{D}} +29.2$ (c 0.01, CHCl_3)

MS m/z 440 (M^+)

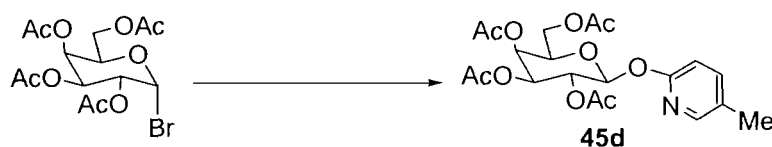


4-Méthyl-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranoside, 46c : (81%). Le produit est obtenu sous forme d'une mousse blanche. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ

(ppm): 7.94 (d, 1H, 4.45, 1H-A), 6.76 (d, $J_{bc} = 7.18$, H-C), 6.56 (dd, $J_{ab} = 4.5\text{Hz}$, $J_{bc} = 7.18\text{Hz}$, 1H-B), 6.16 (d, $J = 8.9$, 1H- β), 5.14 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.24 (s, 3H, CH₃), 1.92 (s, 9H, (CH₃)₃). RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.62, 170.59, 170.37, et 169,84 (CO), 161.96 (PyC-O), 151.24 (PyC-Me), 146.60, 120.61, et 112.22 (PyC-H) 94.17 (C- β), 77.57, 77.25, 71.46, et 68.80 (C₂ à C₅), 61.36 (C₆), 21.21, 21.03, 21.00, 20.96, et 20.92 ((CH₃)₄).

$[\alpha]_D +28.9$ (c 0.01, CHCl₃)

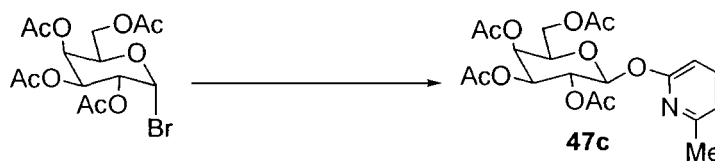
MS m/z 440 (M⁺)



5-Méthyl-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranoside, 45d: (84%). Le produit est obtenu sous forme d'une mousse blanche. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.88 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 8.34\text{Hz}$, 1H), 6.08 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H- β), 5.44 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.12 (s, 3H, Me), 1.96 (s, 9H, (Me)₃). RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.65, 170.62, 170.41, et 169,85 (CO), 159.90 (q) (PyC-O), 146.57, et 140.60 (PyC-H), 128.35 (Py-C-Me), 11.43 (Py-C-H), 94.29 (C- β), 71.47, 71.35, 68.80, et 67.37 (C₂ à C₅), 61.35 (C₆), 21.03, 20.99, 20.94, et 17.79 ((Me)₃).

$[\alpha]_D +29.9$ (c 0.01, CHCl₃)

MS m/z 440 (M⁺)



6-Méthyl-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranoside, 47c: (80%). Le produit est obtenu sous forme d'une mousse blanche. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ

(ppm): 7.42 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.16 (d, $J = 8.34$, 1H- β), 5.4 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.36 (s, 3H, Py-Me), 2.08 (s, 3H), 1.92 (s, 9H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.59, 170.57, 170.35, et 169.77 (CO), 161.01, 156.56 (Pyc) (q), 139.83, 118.25, et 108.49 (PyC-H), 94.00 (C- β), 71.39, 68.82, 67.48, et 61.53 (C₂ à C₅), 53.91 (C₆), 24.38 (Py-Me), 20.98, 20.96, 20.92, et 20.89 (Me-CO).

$[\alpha]_{\text{D}} +27.9$ (c 0.01, CHCl_3)

MS m/z 440 (M^+)



3-Méthyl-2-pyridyl β -D-galactopyranoside, 44e: (quantitatif). Le produit est obtenu sous forme d'une mousse blanche. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.98 (dd, $J_{ac} = 1.25$ Hz, $J_{ab} = 5.05$ Hz, H_a), 7.52 (dd, $J_{bc} = 7.17$ Hz, $J_{ac} = 1.25$ Hz, H_c), 6.92 (dd, $J_{bc} = 7.17$ Hz, $J_{ab} = 5.05$ Hz, H_b), 5.84 (d, $J = 8.03$ Hz, 1H- β), 3.98 (d, $J_{4,3} = 3.33$ Hz, H₄), 3.92 (dd, $J_{2,1} = 8.10$ Hz, $J_{2,3} = 9.67$ Hz, H₂), 3.62 (m, 3H, 2H₆ et H₅), 3.68 (dd, $J_{2,3} = 9.67$ Hz, $J_{3,4} = 3.36$ Hz, H₃), 2.24 (s, 3H, Me). RMN ^{13}C (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 160.95 (PyC-O), 143.83 (PyC-H), 139.99 (PyC-H), 122.03 (PyC-Me), 118.54 (PyC-H), 96.87 (C₁), 75.94, 74.14, 71.03, et 69.23 (C₂ à C₅), 61.31 (C₆), 14.99 (Me).

$[\alpha]_{\text{D}} +19.2$ (c 0.01, MeOH)

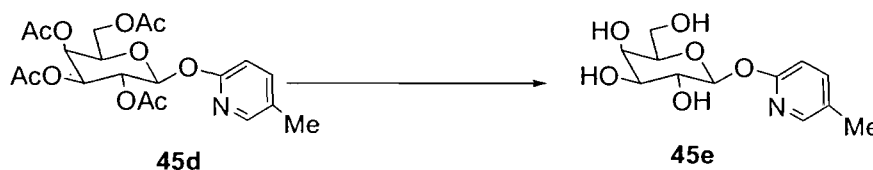
MS m/z 272 (M^+)



4-Méthyl-2-pyridyl β-D-galactopyranoside, 46d : (quantitatif). Le produit est obtenu sous forme d'une mousse blanche. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.00 (d, J_{ab} = 5.18 Hz, H_a), 6.92 (d, J_{ab} = 5.19 Hz, H_b), 6.76 (s, H_c), 5.56 (d, J_{1,2} = 7.94 Hz, 1H-β), 3.92 (d, J_{3,4} = 3.28 Hz, H₃), 3.88 (dd, J_{1,2} = 7.94 Hz, J_{2,3} = 9.69 Hz, H₂), 3.60 (dd, J_{3,4} = 3.28 Hz, J_{2,3} = 9.69 Hz, H₃), 3.72 (m, 3H, 2H₆ et H₅), 2.36 (s, 3H, Me). RMN ¹³C (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 161.00 (q, PyC-O), 152.07 (q, PyC-Me), 146.31 (PyC-H), 119.96 (PyC-H), 111.63 (PyC-H), 98.06 (C1), 76.06, 73.91, 70.92, et 69.17 (C₂ à C₅), 61.31 (C₆), 19.99 (Me).

[α]_D +24.7 (c 0.01, MeOH)

MS m/z 272 (M⁺)



5-Méthyl-2-pyridyl β-D-galactopyranoside, 45e: (quantitatif). Le produit est obtenu sous forme d'une mousse blanche. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.64 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.56 (d, J_{1,2} = 7.92 Hz; 1H-β), 3.92 (d, J_{3,4} = 2.96 Hz, H₄), 3.84 (dd, J_{1,2} = 7.92 Hz, J_{2,3} = 9.50 Hz, H₂), 3.72 (m, 3H, 2H₆ et H₅), 3.64 (dd, J_{2,3} = 9.50 Hz, J_{3,4} = 2.96 Hz, H₃), 2.40 (s, 3H, Me). RMN ¹³C (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 161.37 (q, PyC-O), 146.26 (q, PyC-Me), 140.84 (PyC-H), 128.19 (PyC-H), 110.95 (PyC-H), 98.23 (C1), 76.04, 73.97, 70.99, et 69.21 (C₂ à C₅), 61.34 (C₆), 16.34 (Me).

[α]_D +24.4 (c 0.01, MeOH)

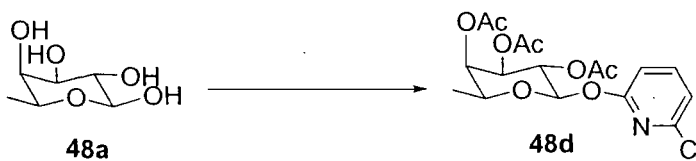
MS m/z 272 (M⁺)



6-Méthyl-2-pyridyl β -D-galactopyranoside, 47d : (quantitatif). Le produit est obtenu sous forme d'une mousse blanche. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.90 (dd, $J_{ac} = 1.20$ Hz, $J_{ab} = 5.01$ Hz, H_a), 7.50 (dd, $J_{bc} = 7.10$ Hz, $J_{ac} = 1.20$ Hz, H_c), 6.80 (dd, $J_{bc} = 7.10$ Hz, $J_{ab} = 5.01$ Hz, H_b), 5.78 (d, $J_{1,2} = 8.01$ Hz, $1\text{H-}\beta$), 3.70 (d, $J_{3,4} = 3.20$ Hz, H_4), 3.82 (dd, $J_{1,2} = 8.01$ Hz, $J_{2,3} = 9.50$, H_2), 3.82(m, 3H, 2H_6 et H_5), 3.68 (dd, $J_{2,3} = 9.67$ Hz, $J_{3,4} = 3.36$ Hz, H_3), 2.24 (s, 3H, Me). RMN ^{13}C (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 160.95 (q, PyC-O), 143.83 (q, PyC-Me), 139.99 (PyC-H), 122.03 (PyC-H), 118.54 (PyC-H), 96.87 (C_1), 75.94, 74.14, 71.03, et 69.23 (C_2 à C_5), 61.31 (C_6), 15.99 (Me).

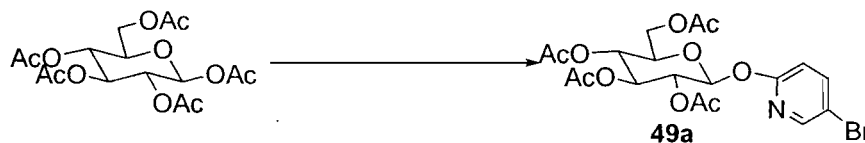
$[\alpha]_{\text{D}} +25.9$ (c 0.01, MeOH)

MS m/z 272 (M^+)



6-Chloro-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra-O-acetyl- β -D-fucopyranoside, 48d: (75% sur 3 étapes). Le produit est obtenu sous forme d'une mousse blanche. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.52 (t, H_5 , $J_{5,4} = 7.99$ Hz, $J_{5,3} = 7.72$ Hz), 6.96 (dd, H_4 , $J_{5,4} = 7.55$ Hz, $J_{4,3} = 0.46$ Hz), 6.72 (dd, $H_{3,4} = 0.46$ Hz, $J_{3,5} = 7.72$ Hz), 6.08 (d, H_1 , $J_{1,2} = 8.27$ Hz), 5.40 (dd, H_2 , $J_{1,2} = 8.27$ Hz, $J_{2,3} = 10.28$ Hz), 5.28 (d, H_3 , $J_{2,3} = 10.40$ Hz, $J_{3,4} = 2.68$ Hz), 5.12 (d, H , $J_{3,4} = 2.68$ Hz), 4.02 (m, H_5), 2.16 (s, 3H, CH_3CO), 1.98 (s, 6H, CH_3CO), 1.22 (d, 3H, H_6). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.40, 170.78, 170.30, et 171.89 (q, CO), 161.60 (q, PyC-O), 148.80 (q, PyC-Cl), 141.78, 118.96, 110.33 (PyC-H), 94.47 (C_1), 71.78, 70.59, 70.22, et 68.75 (C_2 à C_5), 21.09 ($\text{CH}_3\text{-CO}$), 16.39 (C_6).

$[\alpha]_{\text{D}} +44.8$ (c 0.01, CHCl_3)



5-Bromo-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranoside, 49a : (76% sur 2 étapes). Le produit est obtenu sous forme d'une mousse blanche. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.16 (d, H_6 , $J_{4,6} = 2.08$ Hz), 7.68 (dd, H_4 , $J_{3,4} = 8.71$ Hz, $J_{4,6} = 2.53$ Hz), 6.72 (d, H_3 , $J_{3,4} = 8.34$ Hz), 6.10 (d, H_1 , $J_{1,2} = 7.87$ Hz), 5.28 (m, 2H, H_3 et H_4), 5.28 (t, H_3 , $J_{3,4} = 9.72$ Hz), 4.28 (dd, H_6), 4.08 (dd, H_6), 3.88 (m, H_5), 1.98 (s, 12H, CH_3CO). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.00, 170.58, 169.82, et 169.75 (q, CO), 160.52 (q, PyC-O), 147.85, et 142.33 (PyC-H), 114.36 (q, PyC-Br), 113.75 (PyC-H), 94.03 (C_1), 73.38, 72.63, 71.08, et 68.42 (C_2 à C_5), 61.96 (C_6), 21.09 (CH_3).

$[\alpha]_{\text{D}} +29.7$ (c 0.01, CHCl_3)

MS m/z 505 (M^+)



5-Chloro-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranoside, 50a: (75% sur 2 étapes). Le produit est obtenu sous forme d'une mousse blanche. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.04 (d, H_6 , $J_{4,6} = 2.54$ Hz), 7.52 (dd, H_4 , $J_{4,3} = 8.73$ Hz, $J_{4,6} = 2.54$ Hz), 6.68 (d, H_3 , $J_{4,3} = 8.73$ Hz), 6.06 (d, H_1 , $J_{2,1} = 7.95$ Hz), 5.24 (m, H_3 , and H_2), 5.12 (t, H_4 , $J_{4,3} = 9.44$ Hz), 4.24 (dd, 1 H_6), 4.02 (dd, 1 H_6), 3.88 (m, H_5), 1.96 (s, 12H, CH_3CO). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.86, 170.45, 169.73, et 169.63 (q, CO), 160.03 (q, PyC-O), 126.54 (q, PyC-Cl), 113.08 (PyC-H), 94.04 (C_1), 73.30, 72.55, 71.04, et 68.39 (C_2 à C_5), 61.92 (C_6), 20.99 (CH_3).

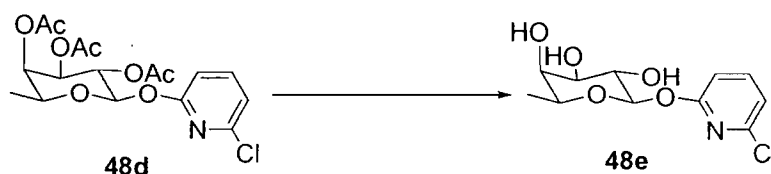
$[\alpha]_{\text{D}} +22.6$ (c 0.01, CHCl_3)



5-Bromo-2-pyridyl 2,3,4,5,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-mannopyranoside, 51d: (80% sur 3 étapes). Le produit est obtenu sous forme d'une mousse blanche. RMN ^1H (400 MHz,

CDCl₃) δ (ppm): 8.24 (d, H₅, $J_{4,5} = 2.47$ Hz), 7.76 (dd, H₄, $J_{3,4} = 8.70$ Hz, $J_{4,5} = 2.47$ Hz), 6.78 (d, H₃, $J_{3,4} = 8.69$ Hz), 6.40 (d, H₁, $J_{1,2} = 1.81$ Hz), 5.52 (dd, H₃, $J_{3,4} = 10.04$ Hz, $J_{2,3} = 3.44$ Hz), 5.42 (dd, H₂, $J_{1,2} = 1.81$ Hz, $J_{2,3} = 3.44$ Hz), 5.38 (d, H₄, $J_{3,4} = 10.04$ Hz), 4.24 (m, H₆), 4.12 (m, 2H, H₆ and H₆), 2.20 (s, 3H, CH₃), 2.04 (s, 9H, 3CH₃).
 RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.02, 170.43, 170.33, et 170.05 (q, CO), 159.79 (q, PyC-O), 148.28, 142.48 (PyC-H), 114.36 (q, PyC-Cl), 113.39 (PyC-H), 92.75 (C₁), 70.35, 69.32, 69.27, et 66.30 (C₂ à C₅), 62.59 (C₆), 21.25 (CH₃).

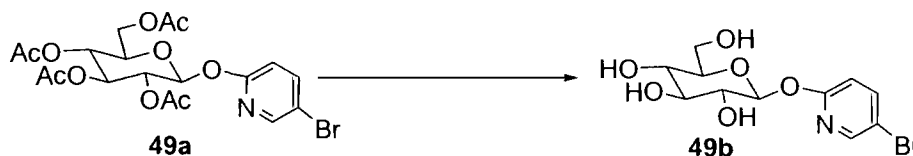
$[\alpha]_D +21.6$ (c 0.01, CHCl₃)



6-Chloro-2-pyridyl β -D-fucopyranoside, 48e: (quantitatif). Le produit est obtenu sous forme d'une mousse blanche. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.72 (dd, H₅, $J_{4,5} = 8.03$ Hz, $J = 7.75$ Hz), 7.08 (dd, H₃ = 7.56 Hz, $J_{3,5} = 0.40$ Hz, $J_{3,4} = 0.40$ Hz), 8.84 (dd, H₄, $J_{3,4} = 0.40$ Hz, $J_{4,5} = 8.13$ Hz), 5.68 (d, H₁, $J = 7.99$ Hz), 3.84 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 1.28 (d, H₆, $J_{6,5} = 6.46$ Hz, CH₃). RMN ¹³C (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 162.64 (q, PyC-O), 148.39 (q, PyC-Cl), 142.21, 118.22, et 109.78 (PyC-H), 97.58 (C₁), 74.07, 71.91, 71.61, et 70.55 (C₂ à C₅), 15.81 (CH₃).

$[\alpha]_D +33.6$ (c 0.01, MeOH)

MS m/z 276 (M⁺)

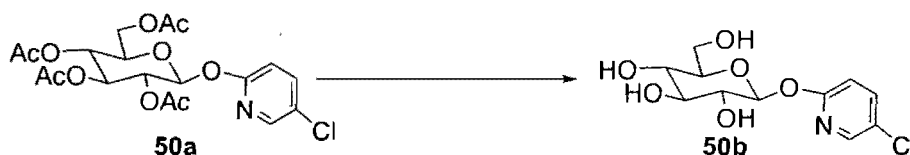


5-Bromo-2-pyridyl β -D-glucopyranoside, 49b : (quantitatif). Le produit est obtenu sous forme d'une mousse blanche. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.24 (d, H₅, $J_{4,5} = 2.42$ Hz), 7.84 (dd, H₄, $J_{3,4} = 8.77$ Hz, $J_{4,5} = 2.42$ Hz), 6.88 (d, H₃, $J_{3,4} = 8.78$ Hz),

5.72 (d, H₁, $J = 7.39$ Hz), 3.86 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.50 (m, 4H). RMN ¹³C (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 161.84 (PyC-O), 147.68, 142.43, et 113.39 (PyC-H), 113.37 (PyC-Br), 97.19 (C₁), 77.29, 76.98, 73.46, et 70.18 (C₂ à C₅), 61.41 (C₆).

$[\alpha]_D +34.9$ (c 0.01, MeOH)

MS m/z 337 (M⁺)



5-Chloro-2-pyridyl β -D-glucopyranoside, 50b: (quantitatif). Le produit est obtenu sous forme d'une mousse blanche. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.16 (t, H₆, $J_{4,6} = 2.16$ Hz, $J_{3,6} = 2.70$ Hz), 7.74 (dd, H₄, $J_{3,4} = 8.81$ Hz, $J_{4,6} = 2.70$ Hz), 6.92 (dd, H₃, $J_{3,4} = 8.79$ Hz, $J_{3,6} = 0.41$ Hz), 5.72 (d, H₁, $J = 7.92$ Hz), 3.84 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.46 (m, 4H). RMN ¹³C (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 160.10 (PyC-O), 145.28, 139.59 (PyC-H), 126.54 (PyC-Cl), 112.73 (PyC-H), 97.17 (C₁), 77.36, 77.05, 73.45, et 70.19 (C₂ à C₅), 61.42 (C₆).

$[\alpha]_D +37.9$ (c 0.01, MeOH)



5-Bromo-2-pyridyl β -D-mannopyranoside, 51e: (quantitatif). Le produit est obtenu sous forme d'une mousse blanche. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.24(d, H₅, $J_{4,5} = 2.46$ Hz), 7.84 (d, H₄, $J_{3,4} = 8.75$ Hz), 6.88 (d, H₃, $J_{3,4} = 8.77$ Hz), 6.24 (d, H₁, $J_{1,2} = 1.8$ Hz), 4.98 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.74 (m, 4H). RMN ¹³C (400 MHz, CD₃OD) δ

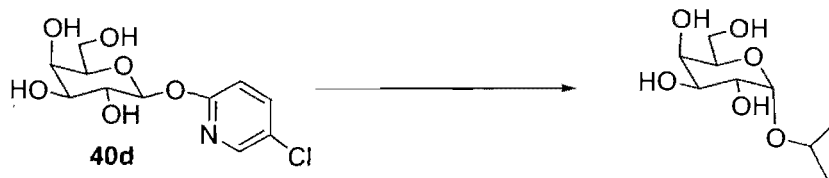
(ppm): 161.76 (PyC-O), 147.83, 142.46, et 113.31 (PyC-H), 113.21 (PyC-Br), 96.36 (C₁), 75.39, 71.34, 70.40, et 67.18 (C₂ à C₅), 61.68 (C₆).

$[\alpha]_D +31.6$ (c 0.01, MeOH)

MS m/z 337 (M⁺)

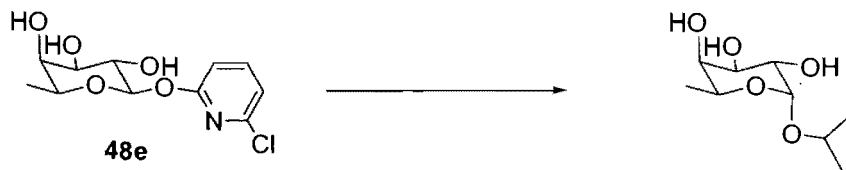
Procédure générale pour la glycosidation. À un mélange de nitrométhane anhydre et de propanol (1:1) (C 0.2 M) et le glycosyl donneur, on ajoute le triflate de méthyl (0.5 equiv.) à atmosphère inerte et à température ambiante. La réaction est suivie par TLC. Lorsque la réaction est finis, quelques gouttes de pyridine sont ajoutées, et le mélange est concentré et purifié par une chromatographie éclair (DCM:MeOH, 9:1) pour donner le produit désiré.

À partir de 5-Chloro-2-pyridyl- β -D-galactopyranoside comme glycosyl donneur :



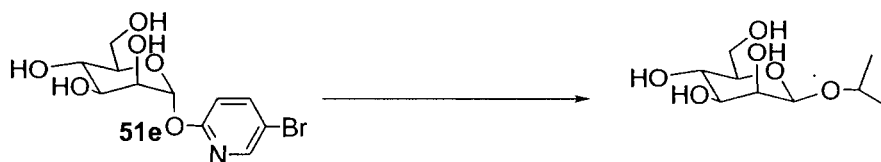
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 4.94 (d, $J_{1,2} = 2.57$ Hz, 1H- α), 4.32 (d, $J_{1,2} = 7.90$ Hz, 1H- β), 3.92 (m, 3H), 3.76 (m, 4H), 1.26 (d, 3H), 1.20 (d, 3H). RMN ¹³C (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 97.50, 70.97, 70.55, 70.31, 69.94, 69.13, 61.80 (C₆), 22.64, et 20.62 (Me)₂.

À partir de 6-chloro-2-pyridyl- β -D-fucopyranoside comme glycosyl donneur :



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 4.88 (d, $J_{1,2} = 3.46$ Hz, H_1), 4.26 (d, $J_{1,2} = 7.96$ Hz, H_1), 3.86 (m, 4H), 1.20 (m, 9H). RMN ^{13}C (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 97.58 (C_1), 74.07, 71.91, 71.61, et 70.55 (C_2 à C_5), 22.67, et 20.50 ($2\times\text{C}$), et 15.81 (CH_3).

À partir de 5-Bromo-2-pyridyl β -D-mannopyranoside comme glycosyl donneur :



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 4.88 (d, $J_{1,2} = 3.34$ Hz, H_1), 4.64 (d, $J_{1,2} = 7.85$ Hz, H_1), 3.20-4.04 (br, 7H). 1.11 (m, 6H). RMN ^{13}C (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 98.55 (C_1), 77.12, 73.55, 70.99, 67.68, 61.77 (C_6), 22.64, 20.97 (Me) $_2$.

À partir de 5-Chloro-2-pyridyl β -D-glucopyranoside comme glycosyl donneur :



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 4.90 (d, $J_{1,2} = 3.82$ Hz, $1\text{H-}\alpha$), 4.32 (d, $J_{1,2} = 7.82$ Hz, $1\text{H-}\beta$), 3.96 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.68 (m, 3H), 3.34 (m, 2H), 1.22 (m, 6H). RMN ^{13}C (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 97.22 (C_1), 74.10, 72.62, 72.46, 70.92, 69.86, 67.71 (C_6), 22.67, et 20.50 (Me) $_2$.

Chapitre 8

Références

8.1 Références

- 1) Hanessian S. in *Preparative Carbohydrate Chemistry*; Chemical Synthesis of O- and N-glycosyl compounds, and of oligosaccharides, Marcel Dekker, New York; **1997**, 263.
- 2) a) Toshima K. and Tatsuta K.; Recent progress in O-glycosylation methods and its application to natural products synthesis; *Chem Rev.* **1993**, *93*, 1503; b) Banoub J., Boullanger P., and Lafont D.; Synthesis of oligosaccharides of 2-amino-2-deoxy sugars; *Chem Rev.* **1992**, *92*, 1167; c) Hakomori S.; Aberrant glycosylation in tumors and tumor-associated carbohydrate antigens; *Adv. Cancer Res.* 1989, *52*, 257; d) Springer T.A. and Lasky I.A, Sticky sugars for selectins; *Nature* **1991**, *348*, 196.
- 3) a) Wulff G. and Röhle H.; Results and problems of O-glycoside syntheses; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 157; b) Paulsen H.; Advances in Selective Chemical Syntheses of Complex Oligosaccharides; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 155.
- 4) Koenigs W., E. Knorr; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 957.
- 5) a) Paulsen H.; Advances in selective chemical syntheses of complex oligosaccharides; *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 184-201; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 155; b) Paulsen H.; Synthesis of complex oligosaccharide chains of glycoproteins; *Chem. Soc. Rev.* 1984, *13*, 15-45.
- 6) Lemieux R., J. Hayami; The mechanism of the anomerization of the tetra-O-acetyl-D-glucopyranosyl chlorides; *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2162.
- 7) Mukaiyama T., Murai Y., Shoda S.; An efficient method for glucosylation of hydroxy compounds using glucopyranosyl fluoride; *Chem. Lett.* **1981**, 431.

- 8) a) Rosenbrook W., Riley D. A.; A new method for the synthesis of glucosyl fluorides; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3; b) Posner G. H., Haines S. R.; A convenient, one-step, high-yield replacement of an anomeric hydroxyl group by a fluorine atom using DAST; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5.
- 9) Olah G. A., Welch J. T., Vankar Y. D., Nojima M., Kerekes I., Olah J. A.; Synthetic methods and reactions.63. pyridinium poly(hydrogen fluoride), a convenient reagent for organic fluorination reactions; *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3872.
- 10) Mukaiyama T., Hashimoto Y., Shoda S.; Stereoselective synthesis of 1,2-*cis*-glycofuranosides using glycofuranosyl fluorides; *Chem. Lett.* **1983**, 935.
- 11) Araki Y., Watanabe K., kuan F.-H., Itoh K, Kobayachi N., Ishido Y.; A novel procedure for C-glycosylation involving Lewis acid-catalyzed coupling-reactions of glycosyl fluorides with enol trimethylsilyl ethers; *Carbohydr. Res.* **1984**, 127, C5
- 12) Kunz H., Sager W.; Stereoselective glycosylation of alcohols and silyl ethers using glycosyl fluorides and boron trifluoride etherate; *Helv. Chim. Acta*, **1985**, 68, 283.
- 13) Burkart M., Zhang Z., Hung S-C., Wong C-W.; A new Method for the synthesis of Fluoro-carbohydrates and glycosides using Slectfluor; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11743.
- 14) Nicolaou K. C., Dolle R. E., Papahatjis D. P., Randall J. L.; Practical Synthesis of oligosaccharides. Partial Synthesis of Avermectin B_{1a}; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4189.
- 15) Hashimoto S., Hayashi M., Noyori R.; Glycosylation using glucopyranosyl fluorides and silicon-based catalysts. Solvent dependency of the stereoselection; *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1379.

- 16) Nicolaou K. C., Chucholowski A., Dolle R. E., Randall J. L.; Reaction of glycosyl fluorides. Synthesis of O-, S-, and N-glycosides; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1155.
- 17) a) Matsumoto T., Maeta H., Suzuki K., Tsuchihashi G.; New glycosidation reaction 1; Combinational use of $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2\text{-AgClO}_4$ for activation of glycosyl fluorides and application to highly β -selective glycosidation of D-Mycinose; *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3567; b) Suzuki K., Maeta H., Matsumoto T., Tsuchihashi G.; New glycosidation reaction 2; Preparation of 1-fluoro-D-desosamine derivative and its efficient glycosidation by the use of $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2\text{-AgClO}_4$ as the activator; *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3571.
- 18) Schmidt R. R., Michel J.; Facile synthesis of α - and β -O-glycosyl imidates; Preparation of glycosides and disaccharides; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 731.
- 19) Schmidt R. R.; New methods for the synthesis of glycosides and oligosaccharides-are there alternatives to the Keonigs-Knorr Method?; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 212.
- 20) Helferich B., Schmitz-Hillebrecht E.; Eine neue Methode zur Synthese von Glykosiden der phenol; *Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, 66, 378.
- 21) a) Ferrier R., Hay R., Vethaviasar N.; A potentially versatile synthesis of glycosides; *Carbohydr. Res.* **1973**, 27, 55; b) Hanessian S., Bacquet C., Lehong N.; Chemistry of the glycosidique linkage. Exceptionally fast and efficient formation of glycosides by remote activation; *Carbohydr. Res.* **1980**, 80, C17; c) Nicolaou K. C., Seitz S. P., Papahatjis D. P.; A mild and general method for the synthesis of O-glycosides; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2430; d) Andersson F., Fuegedi P., Garegg P., Nashed M.; Synthesis of 1,2-*cis*-linked glycosides using dimethyl (methylthio) sulfonium triflate as promotor and thioglycosides as glycosyl donors; *Tetrahedron Lett.*

1986, 27, 3919; e) Veeneman G. H., van Boom J. H.; An efficient thioglycoside-mediated formation of α -glycosidic linkages promoted by iodonium dicollidine perchlorate; *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 275.

22) Tietze L. F., Fischer R., Guder J.; Einfache und stereoselektive synthese von α - und β -phenylglykosiden; *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4661.

23) Kahne D., Walker S., Chang Y., Van Engen D.; Glycosylation of unreactive substrates; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6881.

24) Garcia B. A., Poole J. L., Gin D. Y.; Direct glycosylations with 1-hydroxy glycosyl donors using trifluoromethanesulfonic anhydride and diphenyl sulfoxide; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7597.

25) Lemieux R., Levine S.; Synthesis of alkyl 2-deoxy- α -D-glycopyranoside and their 2-deuterio derivatives; *Can. J. Chem.* **1964**, 42, 1473.

26) Friesen R., Danishefsky S.; On the controlled oxidative coupling of glycals; a new strategy for the rapid assembly of oligosaccharides; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6656.

27) Thiem J., Karl H., Schwentner J.; Synthese α -verknüpfter 2'-deoxy-2'-iododisacchride; *Synthesis* **1978**, 696.

28) Jaurand G., Beau J., Sinay p.; Glycosyloxyselenation-deselenation of glycals : a new approach to 2'-deoxy-disaccharides; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 572.

29) Tatsuta K., Fujimoto K., Kinoshita M., Umezawa S.; A novel synthesis of 2-deoxy- α -glycosides; *Carbohydr. Res.* **1977**, 54, 85.

- 30) Vincent S., Burkart M., Tsai C., Zhang Z., Wong C.-H.; Electrophilic fluorination-nucleophilic addition reaction mediated by Selectfluor: mechanistic studies and new applications; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5264.
- 31) Halcomb R.; Danishefsky S.; On the direct epoxidation of glycals: application of a reiterative strategy for the synthesis of β -linked oligosaccharides; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6661.
- 32) Fraser-Reid B., Konradsson P., Mootoo D., Udodong U.; Direct elaboration of pent-4-enyl glycosides into disaccharides; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 823.
- 33) a) Hashimoto S., Honda T., Ikegami S.; A rapid and efficient synthesis of 1,2-trans- β -linked glycosides via benzyl- or benzoyl-protected glycopyranosyl phosphates; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 685; b) Kondo H., Ichikawa Y., Wong C.-H.; β -Sialyl phosphite and phosphoramidite: synthesis and application to the chemoenzymatic synthesis of CMP-sialic acid and sialyl oligosaccharides; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8748; c) Martin T. J., Schmidt R. R.; Efficient sialylation with phosphite as leaving group; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6123.
- 34) Lonn H., Stenvall K.; Exceptionally high yield in glycosylation with sialic acid synthesis of a GM₃ glycoside; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 115.
- 35) Ford M., Knight J., Ley S., Vile S.; Total synthesis of Avermectin B_{1a}: synthesis of the carbohydrate bis-oleandrose fragment and coupling to the Avermectin B_{1a} aglycone; *Synlett* **1990**, 331.
- 36) Fitz W., Wong C.-H. in *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Ed.: Hanessian S.), Marcel Dekker, New York, **1997**, pp. 485.
- 37) Hanessian S. in *Preparative Carbohydrate Chemistry*; Glycoside and oligosaccharide synthesis with unprotected glycosyl donors based on the remote activation concept; (Ed.: Hanessian S.); Marcel Dekker, New York, **1997**, pp.390.

38) a) Liang R., Yan L., Kahne D.; Parallel synthesis and screening of a solid phase carbohydrate library; *Science*, **1996**, *274*, 1520, b) Ando H., Manabe S., Nakahara Y., Ito Y.; Tag-reporter strategy for facile oligosaccharide synthesis on polymer support; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3848, c) Seeberger P., Haase W.; Solid-phase oligosaccharide synthesis and combinatorial carbohydrate libraries; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4349.

39) Hanessian S., Lou B.; Stereocontrolled glycosyl transfer reactions with unprotected glycosyl donors; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4443.

40) Woodward R. B.; Asymmetric total synthesis of erythromycin.3. Total synthesis of erythromycin; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3215.

41) a) Hanessian S., Ugolini A., Dubé D., Hodges P. J., et André C.; Synthesis of (+)-avermectin B_{1a}; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2776; b) Hanessian S., Ugolini A., Hodges P. J., Beaulieu P., Dubé D., et André C.; Progress in natural product chemistry by the Chiron and related approaches-synthesis of avermectin B_{1a}; *Pure Appl. Chem.* **1978**, *59*, 299; c) White J. D., Bolton G. L., Dantanarayana A. P., Fox C. M. J., Hiner R. N., Jackson R. W., Sakuma K., et Warriar U.S.; Total synthesis of the antiparasitic agent avermectin B_{1a}; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1908.

42) a) Mereyala H. B., Reddy G. V.; Stereoselective synthesis of α -linked saccharides by use of per-O-benzylated 2-pyridyl 1-thiohexopyranosides as glycosyl donors and methyl iodide as an activator; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6435; b) Stewart A. O., Williams R.M.; C-Glycosidation of pyridyl thioglycosides; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4289.

43) Lou B., Reddy G. V., Wang H., Hanessian S. in *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Ed.: S. Hanessian); Glycoside and oligosaccharide synthesis with unprotected glycosyl donors based on the remote activation concept; Marcel Dekker, New York, **1997**, pp. 389.

- 44) a) Hanessian S., Lu P., Ishida H.; One Step, Stereocontrolled synthesis of glycosyl 1-phosphates; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13296; b) Hanessian S., Mascitti V., Lu P.; One-step stereocontrolled synthesis of 2-anomeric carboxylic acid esters from unprotected glycosyl donors: A water-soluble Aspirin pro-drug analogue; *Synthesis*, **2002**, *14*, 1959.
- 45) a) Guido W. P., Carlton L., Neriifolin; An ester glucoside of benzene-1,2,4-triol; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1989**, 1215, b) Nicolaou K. C., Mitchell H., Delft F., RübSam F., Rodriguez R.; Expeditious routes to evernitrose and vancosamine derivatives and synthesis of a model Vancomycin aryl glycoside; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1871.
- 46) Brewster K., Harrison J. M., et Inch T. D.; Synthesis of aryl β -D-glucopyranosides and aryl β -D-glucopyranosiduronic acids; *Tetrahedron Lett.* **1979**, 5051.
- 47) a) Montgomery E. M., Richtmyer N. K., Hudson C. S.; The preparation and rearrangement of phenyl glycosides; *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 690, b) Trevelyan W. E.; Preparation of phenyl and p-nitrophenyl α -D-glucopyranosides for use in the assay of yeast maltase; *Carbohydr. Res.*, 1966, *2*, 418.
- 48) a) Eisenhuth W., Stamm O. A., et Schmid H.; Über die struktur des chartreusin II; *Helv. Chim. Acta.* **1964**, *47*, 1475.
- 49) b) Harris C. M., Kopecka H., et Harris T. M.; Vancomycin : structure and transformation to CDP-I; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6915.
- 50) Koto S., Morishima N.; α -Glucosylation of phenols with tetra-O-benzyl- α -D-glucose; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1895.

- 51) Matsumoto T., Katsuki M., Suzuki K.; Rapid O-glycosidation of phenols with glycosyl fluoride by using the combinational activator $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2\text{-AgClO}_4$; *Chem.Lett.* **1989**, 437.
- 52) Yamaguchi M., Horiguchi A.; Novel synthesis of aryl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranosides; *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1*, **1990**, 1079.
- 53) Yamanoi T., Inazu T.; New synthetic methods and reagents for complex carbohydrates. IX; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 1488.
- 54) Clerici F., Mottadelli S.; Glycosides. Part 1. New synthesis of 1,2-trans O-aryl glycosides, via tributyltin phenoxides; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 985.
- 55) Aouad M., Beaupere D.; A stereoselective O-aryl glycosylation procedure via 1,2-cyclic sulfite; *Tetrahedron Letters*, **1994**, 34, 6279.
- 56) Yamanoi T., Yamazaki I.; The catalytic synthesis of aryl O-glycosides using triaryloxyboranes; *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 4009.
- 57) Kahne D., Walker S.; Glycosylation of unreactive substrates; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6881.
- 58) Lumieux R.U.; *Methods in Carbohydrate Chemistry*, **1963**, II, 221.
- 59) a) Hanessian S.; Saavedra O. M., Zhan L.; Résultats non-publiés.
- 60) Hurd C. D., Bonner W. A.; The bromination of phenyl tetraacylglucosides; *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 1764.
- 61) a) Jakhontov L. N., Krasnokutskaya D., Peresleni E. M., Rubtsov M. .V.; The Tautomerism of 6-hydroxy-, 6-amino- and 6-acylamino- 7-azaindolines; *Tetrahedron*, **1996**, 22, 3233. b) Spinner E., Yeoh G. B.; Pyridone-pyridol tautomerism in 2-

hydroxypyridines with [5,6]-annelated rings and oxygen at the [6]-position : 2,3-dihydro-6-hydroxy-4-methylfuro[2,3-b] pyridine and 3,4-dihydro-7-hydroxy-5-methylpyrano-[2,3-b] pyridine; *J. Chem. Soc. (B)*, **1971**, 279. c) Chambers R. D., Hole M., Musgrave K. R., Storey R. A.; Polyfluoroheterocyclic compounds. Part IX. Tautomerism in polyfluorohydroxy-quinolines and -isoquinolines; *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 53. d) Jones R. A., Roney B. D.; Tautomeric equilibrium constants for 3-amino- and 3-nitro-4-pyridone; *J. Chem. Soc. (B)*, **1967**, 84. e) Spinner E., White J. C. B.; Spectral and ionization constant studies of substituted 2-hydroxy-pyridines (1,2-dihydro-2-oxopyridines), *J. Chem. Soc. (B)*, **1966**, 991.

62) Gordon A., Katritzky A. R., Roy S. K.; Tautomeric pyridines. Part X. Effects of substituents on pyridone-hydroxypyridines equilibria and pyridone basicity; *J. Chem. Soc. (B)*, **1968**, 556.

63) Spinner E., White J. C. B.; The spectra and structures of the cations and anions of substituted 2-hydroxypyridines (1,2-dihydro-2-oxopyridines); *J. Chem. Soc. (B)*, **1966**, 996. b) Katritzky A. R., Rowe J. D., Roy S. K.; Potentially tautomeric pyridines. Part IX. The effect of chlorine substituents on pyridone-hydroxypyridine tautomerism; *J. Chem. Soc. (B)*, **1967**, 758. c) Brignell P. J., Katritzky A. R., Tarhan H. O.; The kinetics and mechanism of electrophilic substitution of heteroaromatic compounds. Part XVII. The nitration of pyridones; *J. Chem. Soc. (B)*, **1968**, 1477.

64) Zhang Z., Ollmann I. R., Ye X. S., Wong C. H.; Programmable One-pot oligosaccharide synthesis; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 734.

65) Miljkovic M., Yeagley D., Deslongchamps P., Dory L. Y.; Experimental and theoretical evidence of through-space electrostatic stabilization of the incipient oxocarbenium ion by an axially oriented electronegative substituent during glycopyranoside acetolysis; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7597.