

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

SYNTHÈSE DE GLYCOMIMÉTIQUES SÉLECTIFS
AUX PROTÉINES SE LIANT AUX β -D-GALACTOPYRANOSIDES

MÉMOIRE PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE

PAR
JACQUES RODRIGUE

octobre 2010

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

« Why so Serious? »

« Souriez à la vie
et elle vous sourira en retour. »

REMERCIEMENTS

Ce mémoire est le résultat final de deux ans et demi de travail acharné m'ayant permis de développer mon savoir théorique et pratique de la chimie organique. Les travaux réalisés et présentés ci-dessous n'auraient pu être possibles sans le support et l'appui de plusieurs personnes que je tiens à remercier. Tout d'abord, le Pr. René Roy, qui a su me guider, me conseiller et me donner la liberté d'explorer des aspects de la chimie encore inconnus pour moi, durant ces deux années. Je vous serai toujours reconnaissant d'avoir vu en moi le potentiel que d'autres n'ont pas vu et de m'avoir fait confiance comme vous l'avez fait. Merci!

Je voudrais également remercier mes parents, Lucie et Michel, qui ont toujours été là pour m'aider à traverser toutes les épreuves de ma vie. À Lucie, je veux te remercier de m'avoir appris à toujours sourire et à toujours voir le côté positif des choses, tu ne sais pas à quel point cela m'est utile à chaque jour de ma vie. À Michel, tu es un exemple de persévérance. Grâce à toi, j'ai appris à toujours affronter les épreuves mises sur mon chemin, l'épaule en avant, et non pas à essayer de les contourner comme trop de gens font dans notre société aujourd'hui. Merci beaucoup! Je vous aime.

Ah! Diane, ma petite soeur, je veux te dire simplement ceci, si j'ai pu faire une maîtrise en chimie, je suis sûr que tu peux accomplir de grandes choses car tu as un potentiel inestimable et tu apprendras à le développer en vieillissant. Merci pour ces beaux moments frère-sœur que nous avons vécus et vivons encore aujourd'hui.

Je tiens également à remercier Angéline Desnoyers, qui sait apprécier tous les moments de folie que je peux lui faire vivre en une journée, pour ses encouragements constants dans les moments plus difficiles. Je t'aime de tout mon cœur et chaque moment passé avec toi est un trésor que je chérirai jusqu'à la fin de ma vie, peu importe ce que l'avenir me réserve. Tu es vraiment la meilleure personne avec qui j'ai partagé ma vie et j'espère pouvoir être à tes côtés le plus longtemps possible.

Je tiens à remercier toutes les personnes côtoyées pendant ces deux années de maîtrise: tout d'abord, Denis Giguère et Yoann Chabre, merci d'avoir accepté de débattre avec moi et d'avoir su répondre à tous les questionnements possibles que j'aie pu avoir, aussi stupides soient-ils. Alex Papadopoulos Subbash Rauthu et Milan Bergeron-Brlek, mes voisins de paillasse, merci d'être aussi fous que moi, tous ces moments burlesques vécus en votre compagnie étaient de purs délices. Merci à François Héroux pour m'avoir accueilli dans le laboratoire comme si j'y étais depuis trois ans déjà. « Damn It! » Je n'oublierai jamais les bons moments passés en ta compagnie: « You got a trust me on this one! ». À Chichi Shiao, merci pour ta patience à mon égard même si je ne suis toujours pas aussi organisé que tu ne le voudrais. Finalement, merci à tous les autres membres et anciens membres que j'ai côtoyé: Daniel, Marie-Christine, Amira, Rabi, Patrick, Alexandre, Rostand, Justin, Virginie et Sonia.

Finalement, ce projet a été réalisé avec le support du Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et Génie (CRSNG) pour une Chaire de Recherche du Canada en Chimie Thérapeutique décerné au Pr. René Roy.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	viii
LISTES DES TABLEAUX.....	xi
LISTE DES SCHÉMAS.....	xiii
LISTES DES ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES.....	xiv
RÉSUMÉ.....	xx
CHAPITRE I	
INTRODUCTION.....	1
1.1 Introduction à la glycobiologie.....	1
1.2 Lectines se liant à la sous-unité galactose.....	4
1.3 Objectifs principaux.....	31
CHAPITRE II	
SYNTHÈSE DE S-GLYCOMIMÉTIQUES PAR TRANSFERT DE PHASE COMME	
INHIBITEURS	POTENTIELS
DE	PA-
IL.....	32
2.1 La réaction de transfert de phase.....	32
2.2 Les S-galactosides: inhibiteurs des galectines.....	35
2.3 Modifications de l'aglycone et du glycoside.....	41
2.4 Modifications à la position O-3 du glycoside.....	45
CHAPITRE III	
SYNTHÈSE DE 2-DÉOXY-C-GALACTOPYRANOSIDES ET DE C-	
GALACTODENDRIMÈRES COMME INHIBITEURS POTENTIELS DE	
<i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> LECTINE A.....	
3.1 Effet dendritiques.....	55
3.2 Analyse rétrosynthétique et discussion.....	58
3.3 Évaluations biologiques.....	67

CHAPITRE IV	
DÉVELOPPEMENT D'UNE MÉTHODOLOGIE DE SYNTHÈSE DE PSEUDO C-DI ET -TRISACCHARIDES VIA UNE ALLYLATION STÉRÉOSÉLECTIVE SUR UN C-ALDÉHYDE IMPLIQUANT UN COMPLEXE TITANE-BINOL.....	
	70
4.1	La réaction d'allylation.....
	70
4.2	Analyse rétrosynthétique.....
	75
4.3	Synthèse et discussion.....
	78
4.4	Détermination de la stéréochimie des alcools homoallyliques via la méthode de Mosher par RMN ¹ H.....
	83
CHAPITRE V	
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	
	91
CHAPITRE VI	
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	
	93
6.1	Généralités.....
	93
6.2	Protocoles généraux.....
	96
6.3	Caractérisation des composés.....
	102

LISTE DES FIGURES

Figure 1:Présentation des différents glycoformes à la surface cellulaire.....	1
Figure 2: Reconnaissance moléculaire des saccharides à la surface cellulaire.....	2
Figure 3 : Type d'organisation structurale des galectines humaines.	9
Figure 4: Structure du virus HIV-1.....	11
Figure 5: Cycle de réplaciton de HIV type 1 à l'aide du récepteur CD4+ et de son corécepteur via Gal-1.	12
Figure 6: Quelques exemples d'inhibiteurs du VIH type 1.....	13
Figure 7: Structure d'inhibiteurs potentiels pour galectine-1.".....	14
Figure 8: Site actif du CRD de Gal-3 a) sans ligand b) avec le lactose.....	15
Figure 9: Domaines fonctionnels de Gal-3.	16
Figure 10: Représentations schématiques des classes de lectines végétales avec un exemple particulier pour chaque classes.	20
Figure 11: Représentation schématique de VVA Lectine type I avec son ligand naturel, le β -D-galactose.	23
Figure 12: a) Biofilm observé chez les patients atteint de fibrose kystique b) Bactéries pouvant coloniser les poumons des patients de CF.....	27
Figure 13 : Modélisation de la structure homotétramérique de PA-IL. Modélisé par Sylvain Rocheleau du laboratoire Roy.....	28
Figure 14: Interactions au niveau du site actif de PA-IL.....	28

Figure 15: Structures connues de différents inhibiteurs de PA-IL a) Thiodigalactoside; b) C-galactoside; c) trisaccharide Lewis a; d) glycodendrimères possédant des unité galactose et fucose en périphérie lui permettant d'inhiber PA-IL et PA-IIL.	30
Figure 16: Chemins réactionnels possibles impliqués dans la modification de la position anomérique.	33
Figure 17: Dérivés glycosidiques préparés par réaction de transfert de phase.	34
Figure 18: Modélisation du Naphtyl 1-thio- β -D-galactopyranoside dans le site actif de PA-IL effectuée par la Pr. Anne Imberty. Il est possible d'observer la cavité formée aux alentours de la position 3 du galactose.	37
Figure 19: Exemple de galactopyranosides dérivés en position <i>O</i> -3 fait par le groupe de Nilsson.	38
Figure 20: Modélisation du naphtyl 1-thio- β -D-galactopyranoside, propargylé en <i>O</i> -3, sur PA-IL.	38
Figure 21: Mécanisme de la réaction de Sonogashira.	39
Figure 22: Mécanisme de la réaction de Glaser.	40
Figure 23: Intéractions de l'inhibiteurs avec le site actifs. En rose : les donneurs de ponts hydrogènes : en bleu, les accepteurs de ponts hydrogènes et en vert, les interactions aromatiques.	41
Figure 24: Acides aminés impliqués lors de la liaison entre l'inhibiteur naturel et le site actif de PA-IL.	42
Figure 25 : RMN ^1H et COSY du produit 5	45
Figure 26: Spectres RMN ^1H des composés 5 (haut) et 19 (bas). On peut voir la différence de déplacement chimique de H^3 entre les deux spectres.	47

Figure 27: RMN ¹ H et COSY du produit 19 prouvant la propargylation sélective.	47
Figure 28: Spectre RMN ¹ H des produits 19 (spectre haut), 26 (spectre central) et 23 (spectre du bas).	50
Figure 29: Étude du potentiel inhibitoire de 14 , 17 et 18 par test ELLA. Le test a été effectué en triplicat utilisant 3 ug/mL de PA-IL et 2 mg/mL d'inhibiteur.....	51
Figure 30: Mesure ITC représentant les données brutes obtenues pour 14 et 18	54
Figure 31: Représentation de l'inhibition de FimH par effet dendritique.....	56
Figure 32: Molécules monovalente et dimérique actives contre Gal-1 et Gal-3.	57
Figure 33: Modélisation sur PA-IL : à gauche : inhibiteur 1 dans le CRD de PA-IL; à droite : acides aminés impliqués lors des interactions protéine-ligands.	57
Figure 34: Mécanisme de la réaction de déoxygénation de Barton-McCombie.	59
Figure 35: Différents coeurs dendritiques utilisés dans ce projet. Conditions de réactions: DIPEA. DCM, 0°C à t.p. 24 heures. Ces coeurs ont été synthétisés par le Dr. Yoann M. Chabre.	64
Figure 36: Spectres RMN ¹ H et spectres de masse haute résolution du composé 58	66
Figure 37: Structures des molécules aux entrées 5, 6 et 7 respectivement du tableau 1. La différence majeure entre les molécules de gauche et de droite est leur route synthétique. Celle de gauche a été synthétisée à partir du coeur tri-azoturé, tandis que celle de droite, à partir du coeur tri-propargylé. (voir figure 35)	69
Figure 38: Exemples de réactions sur la fonction carbonyle.	71
Figure 39: Représentation d'addition sur un carbonyle où 1) les deux faces sont équivalentes et 2) les deux faces sont différentes.	71
Figure 40: Représentation du modèle Felkin-Anh.	72

Figure 41: Représentation du modèle Cram-Chélate.....	73
Figure 42: Résumé de diverses allylations stéréosélectives.....	74
Figure 43: : État de transition proposé pour l'allylation de Keck : à gauche) par modélisation; à droite) état de transition proposé par E. J. Corey.	77
Figure 44: Cycle catalytique de l'allylation de Keck.....	78
Figure 45: Exemple de détermination des ratios par RMN ¹ H 600 MHz.....	83
Figure 46: Modèle proposé par le groupe de Mosher: assignation de la configuration absolue et signe attendu pour les $\Delta\delta^{SR}$. ¹³	85

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Fonctions de diverses lectines (adaptées de la référence 8).....	5
Tableau 2: Applications majeures des lectines (adaptées de la référence 8)	6
Tableau 3: Expression des galectines à la surface cellulaire.....	8
Tableau 4: Bactéries pathogènes utilisant les glycosides comme site d'attachement. ⁴⁹	24
Tableau 5: Propriétés inhibitrices pour différents inhibiteurs S-galactosides synthétiques.....	36
Tableau 6 : Résultats pour les molécules 5 à 18 synthétisées selon le schéma I	43
Tableau 7 : Produits résultant d'un couplage de type Sonogashira entre 19 et divers iodure d'aryle.	49

Tableau 8 : Résultats de 14 , 17 et 18 comme inhibiteurs de PA-IL, évalués par test ELLA.....	52
Tableau 9 : Données de microcalorimétrie obtenues pour 14 et 18 facent à PA-IL.	53
Tableau 10: Détermination des valeurs K_D et IC_{50} pour les dérivées monomérique et multivalents de 55	67
Tableau 11: Tableau d'optimisation pour l'allylation d'un α -C-aldéhyde du mannose. Travaux effectués par Philippe Cloutier.	76
Tableau 12: Résultats d'allylation avec divers acides de Lewis sur le β -C-aldéhyde galactopyranoside 65	79
Tableau 13: Résultats obtenus pour la réaction d'allylation stéréosélective de Keck. ...	82
Tableau 14: Différence de déplacement chimique ($\Delta\delta^{SR}$) de certains signaux RMN 1H des esters 73 et 74	88
Tableau 15: Différence de déplacement chimique ($\Delta\delta^{SR}$) de certains signaux RMN 1H des esters 75 et 76	88
Tableau 16 : Différence de déplacement chimique ($\Delta\delta^{SR}$) de certains signaux RMN 1H des esters 77 et 78	89

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1 : schéma de synthèse pour la dérivation en position anomérique de divers glycosides.	42
Schéma 2 : Synthèse de l'intermédiaire propargylé 19	46
Schéma 3 :Fonctionnalisation du Naphtyl-3- <i>O</i> -propargyl-2-, 4-, 6- <i>O</i> -acétyl-1-thio- β -D-galactopyranoside 19	48
Schéma 4: Analyse rétrosynthétique pour la synthèse d'un 2-déoxy-galactopyranoside.	58
Schéma 5: Synthèse du 2-déoxy-3, 4, 6- <i>Tri-O</i> -acetyl- <i>C</i> -allyl-galactopyranoside 51 . .	61
Schéma 6: Fonctionnalisation du composé 51 par métathèse et couplage de Heck. ...	62
Schéma 7: Synthèse du précurseur multivalent par couplage peptidique.	62
Schéma 8: Synthèse du glycocluster trivalent du composé 56 par chimie «Click».....	65
Schéma 9: Schéma rétrosynthétique de la synthèse de <i>pseudo C</i> -trisaccharides.....	75
Schéma 10: Synthèse du (2,3,4,6- <i>Tetra-O</i> -benzyl galactoyranosyl) acetaldehyde 65	79
Schéma 11: Schéma de synthèse pour le α - <i>C</i> -aldéhyde galactopyranoside	81
Schéma 12: Synthèse des esters de Mosher pour les 2 <i>C</i> -aldéhydes galactopyranoside.	87

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES

Ac	acétyl
AcCl	chlorure d'acétyle
Ac ₂ O	anhydride acétique
AcOH	acide acétique
ANN	réseau de neurone artificiel
Arg	arginine
Asn	asparagine
Boc	<i>t</i> -butoxycarbone
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -butyle
C	carbone
CF	Fibrose Kystique
CH ₂ Cl ₂	dichlorométhane
CI	Ionization chimique
CRD	domaine de reconnaissance pour le glycoside
CTP	catalyse par transfert de phase
CuI	iodure de cuivre
d	doublet

DCM	dichlorométhane
dd	doublet de doublets
ddd	doublet de doublets dédoublés
DIPEA	diisopropyléthylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	diméthylformamide
ELISA	« enzyme-linked immunosorbent assay »
eq.	équivalent(s)
ESI	« electrospray ionisation »
EtOAc	acétate d'éthyle
EtOH	éthanol
Et ₃ N	triéthylamine
Fig	figure
GA	Algorithme génétique
Gal	galactose
GalNAc	<i>N</i> -acétylgalactosamine

Glc	glucose
GlcNac	<i>N</i> -acetylglucosamine
Glu	glutamate
His	histidine
Hz	hertz
IC ₅₀	concentration requise pour 50% d'inhibition
ITC	« isothermal titration calorimetry »
kDa	kiloDalton
Lac	lactose
LacNac	<i>N</i> -acétyllactosamine
Lys	lysine
m	multiplet
M+	ion moléculaire parent
Me	méthyle
MeOH	méthanol
Min	minute(s)
mmol	millimolaire

mol	mole
PLS	« partial least square »
p.f.	point de fusion
py	pyridine
SM	spectrométrie de masse
<i>m</i> -CPBA	acide méta-chloroperoxybenzoïque
MW	masse moléculaire
<i>m/z</i>	ratio masse/charge
NIS	N-iodosuccinimide
NHS	<i>N</i> -hydroxysuccinimide
NMR	résonance magnétique nucléaire
O	oxygène
O.D.	densité optique
PCA	composant principal d'analyse
PCC	pyridinium chlorochromate
Ph	phényle

ppm	partie par million
<i>p</i> TSA	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
QSAR	relation entre la structure et l'activité
Quant.	quantitatif
TA	température ambiante
s	singulet
t	triplet
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBASH	hydrogénosulfure de tétrabutylammonium
TFA	acide trifluoroacétique
TfOH	acide trifluorométhanesulfonique
THF	tétrahydrofurane
TMSOTf	triflate de triméthylsilyle
CCM	chromatographie sur couche mince
VIH	virus d'immunodéficience humaine
VVA	<i>Vicia villosa</i> (lectine)

RÉSUMÉ

Les composés glycosidiques sont une classe de molécules organiques sous-estimée en chimie médicinale. En effet, la variété de protéines se liant à ce type de molécules est très grande et plusieurs de ces récepteurs sont impliqués dans des processus physiologiques importants tels que l'adhésion cellulaire, la régulation de la croissance, l'apoptose cellulaire et la xénotransplantation. Plusieurs maladies comme le cancer, la fibrose kystique, les infections virales et bactériennes utilisent les interactions glycoside-protéine dans le but d'envahir notre organisme. Le développement de molécules actives basé sur des glycomimétiques aurait l'avantage d'offrir une sélectivité accrue pour un récepteur en particulier selon la nature du glycoside greffé sur l'élément actif. La synthèse de ce type de molécules utilise des réactions de chimie organique moderne telles que des réactions catalysées par transfert de phase, des couplages au palladium (0) de type Sonogashira et Heck ainsi que des réactions spécifiques à la chimie des sucres comme la réaction de propargylation régiosélective impliquant un acétal d'étain. Deux classes d'inhibiteurs ont été synthétisées soient des *S*-galactosides et lactosides ainsi que des 2-désoxy-*C*-galactosides. De plus, le développement d'une méthodologie de synthèse de trisaccharides basée sur une réaction d'allylation stéréosélective impliquant un complexe titane-binol a été étudié. Les diverses études réalisées démontrent bien l'efficacité des molécules synthétisées face à divers récepteurs biologiques dont les galectines et la lectine PA-IL de *Pseudomonas aeruginosa*.

Mots clés : lectines, fibrose kystique, glycosides, glycomimétiques.

CHAPITRE I

INTRODUCTION

1.1 Introduction à la glycobiologie

Les résidus glycosidiques sont présents dans une multitude d'organismes vivants à la surface d'une cellule ou dans l'environnement de celle-ci sous la forme de glycolipides, glycoprotéines et protéoglycanes (figure 1).¹

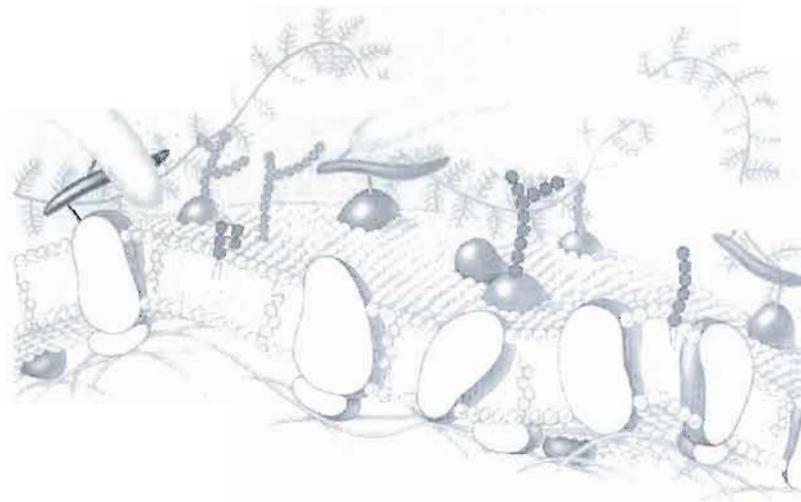


Figure 1:Présentation des différent glycoformes à la surface cellulaire.

La présence de ces divers glycoformes est essentiel au bon fonctionnement de plusieurs phénomènes biologiques important tels que l'adhésion cellulaire, la régulation de la croissance, divers processus internes, l'apoptose cellulaire et la xénotransplantation. Par contre, elles peuvent être des joueurs actifs lors d'infections

¹ Sharon, N. *Complex Carbohydrates. Their Chemistry, Biosynthesis and Function*, Addison-Wesley, Reading, MA, USA, 1975.

par différents pathogènes bactériens et viraux. Afin de permettre à tous ces processus de prendre place, les glycoformes se lient à différents types de récepteurs tels que les lectines, les virus, les bactéries, les anticorps, les toxines et peuvent intervenir dans la reconnaissance moléculaire et cellulaire (figure 2).²

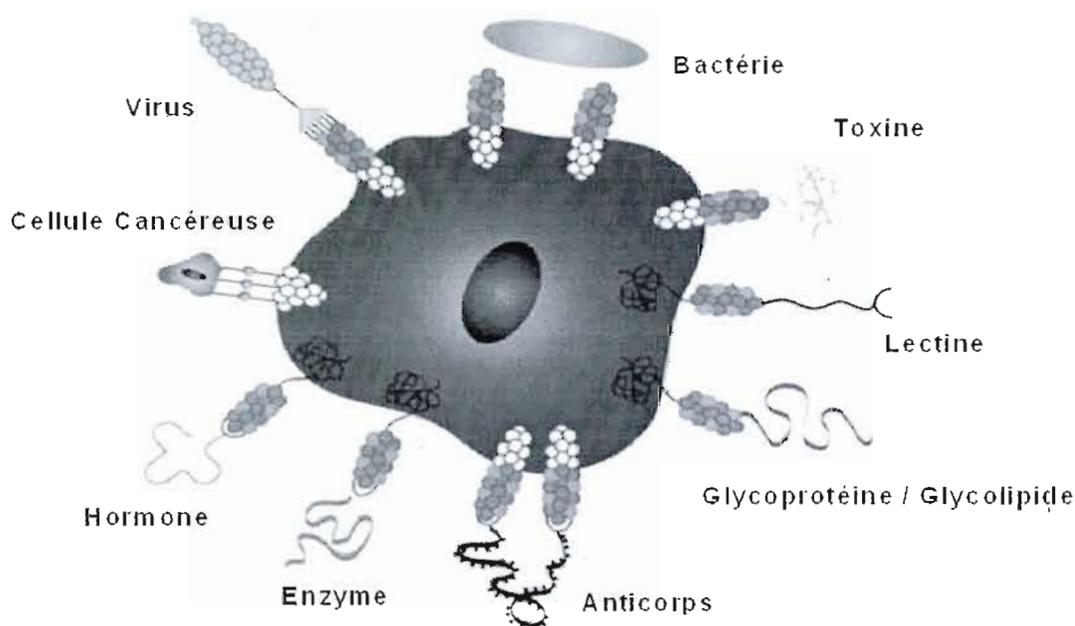


Figure 2: Reconnaissance moléculaire des saccharides à la surface cellulaire.

L'étude des interactions protéine-glucide a permis de déterminer que différents unités saccharidiques iront se lier à différents récepteurs dans le corps. Ces études ont ainsi permis de démarrer de nouveaux programmes de recherches étudiant les relations entre les divers récepteurs à glycoforme et leurs ligands spécifiques. Suite aux divers défis rencontrés lors de ces recherches, une toute nouvelle approche se concentrant sur l'étude des saccharides et les protéines auxquels ils se lient, en plus de leurs impacts

² a) Liang, P.-H.; Wu, C.-Y.; Greenberg, W. A. and Wong C.-H. *Curr. Opin. Chem. Bio.* **2008**, *12*, 86-92. b) Perillo, N. L.; Marcus, M. E. and Baum, L. G. *J. Mol. Med.* **1998**, *76*, 402-412.

³ L'image a été tirée du site internet de Wong, C.-H: <http://www.scripps.edu/chem/wong/>.

sur le bon fonctionnement d'un organisme vivant, a vu le jour. Une des difficultés lors de l'étude des interactions enzymes-saccharides est qu'elles peuvent être étudiées à travers les récepteurs de la même façon qu'une protéine sera étudiée par rapport aux gènes lui conférant son caractère unique. Le développement d'outils synthétiques comme des sondes biologiques, des inhibiteurs actifs et des sondes photoactivables, a permis d'outrepasser certains problèmes rencontrés et accélérer la compréhension des mécanismes d'actions de ces récepteurs se liant à des glycoformes en plus d'élucider divers rôles des saccharides en biologie moderne.⁴

L'implication de certains récepteurs dans le développement de plusieurs maladies tels que divers cancers, la fibrose kystique, l'infection par le virus HIV-1 ainsi que plusieurs infections bactériennes, a semé de nouvelles idées dans l'univers de la chimie médicinale. Pourrions-nous utiliser des unités glycosidiques synthétiques afin de bloquer certaines fonctions dans le corps permettant ainsi d'enrayer le développement de diverses maladies? En tant que sondes moléculaires, les composés synthétiques sont utilisés pour comprendre la base de la glycochimie, ce qui est indispensable pour la synthèse de bons inhibiteurs d'adhésions enzymatiques.⁵ Comme mentionné ci-haut, les récepteurs à glycoformes sont nombreux et occupent divers types de fonctions dans le corps humain. La construction de molécules biologiquement actives basée sur les glycosides pourrait fournir une sélectivité explicite pour un récepteur en particulier, selon la nature du saccharide en présence sur le principe actif. Malheureusement, la synthèse de médicaments basés sur des glycosides est peu populaire dû au manque de caractère «drug-like» des saccharides. L'objectif est donc de construire des molécules glycomimétiques afin d'augmenter ses caractéristiques et

⁴ Timmer, M. SM.; Stocker, B. L. and Seeberger, P. H. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 59-65.

⁵ Roy, R. in *Glycochemistry, Principles, Synthesis, and Application*, Eds P.G. Wang and C. R. Bertozzi, Marcel Dekker, Inc., New York, **2001**, 277.

répondre aux règles de Lipinski.⁶ Ce travail portera donc sur la synthèse de glycomimétiques stables et actives face à plusieurs lectines se liant à la sous unité β -D-galactopyranoside.

1.2 Lectines se liant à la sous-unité galactose

Les lectines, une classe de protéines se liant aux glycosides et causant l'agglutination des cellules, sont omniprésentes dans la nature. Des exemples de cette classe de protéines ont été retrouvés dans une multitude d'organismes vivants allant des virus aux humains. Malgré que l'on ait conféré le nom lectine vers la fin des années 1970, ces protéines étaient bien connues et observées de façon récurrentes dans la nature comme étant des protéines pouvant causer l'hémagglutination des cellules sanguines. Ainsi, pendant de nombreuses années, les lectines restèrent dans le noir et n'attirèrent que trop peu l'attention de la communauté scientifique. Cette attitude générale face aux lectines était en partie due au fait que l'on associait ces protéines au monde végétal puisqu'aucun exemple chez les humains n'avait été observé.⁷ Cette pensée générale s'estompa vers la fin des années 1960 lorsque plusieurs études démontrèrent leur utilité en tant qu'outils pour l'étude des glycosides présents à la surface cellulaire. Notamment, grâce à la capacité de ces dernières à modifier leur conformation en fonction de la malignité d'une cellule ainsi que leurs utilisations lors de l'isolation et la caractérisation de diverses glycoprotéines. Dans les années qui suivirent, les études sur les lectines se multiplièrent permettant ainsi d'approfondir nos connaissances sur cette classe de protéines et sur leurs fonctions biologiques (tableau 1).

⁶ Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, *23*, 3.

⁷ Sharon, N. *Biochem. Soc. Trans.* **2008**, *36*, 1457-1460.

Tableau 1: Fonctions de diverses lectines (adaptées de la référence 8)

<u>Lectines sources :</u>	<u>Fonction biologique</u>
Amoeba	Infection
Bactéries variées	Infection
Virus de l'Influenza	Infection
Plantes variées	Défense du système
Légumes	Union avec des bactéries liant l'azote
Calnexine, Calreticuline	Contrôle de la biosynthèse de glycoprotéine
Collectines	Immunité naturelle
Dectine-I	Immunité naturelle
Galectines	Régulation de la croissance cellulaire et l'apoptose, régulation du cycle cellulaire, Modulation des interactions cellule-cellule et cellule-substrat.
L-Sélectine	Direction des lymphocytes
E- et P-Sélectines	Transport des leucocytes vers le site d'action
Siglecs	Interactions cellules-cellules dans le système immunitaire et nerveux

De plus, ces études ont permis d'isoler de nombreuses lectines provenant d'autres sources que les plantes telles que divers microorganismes et animaux. Plusieurs applications découlèrent de ces recherches et amenèrent plusieurs autres chercheurs, en particulier les glyco biologistes, à se concentrer sur le développement de diverses utilisations (tableau 2) de ces protéines uniques comptant maintenant plus d'une centaine de membres.⁸

⁸ Sharon, N. and Lis, H. *Glycobiology*, 2004, 11, 53R-62R.

Tableau 2: Applications majeures des lectines (adaptées de la référence 8)

Identification et séparation cellulaire
Détection, isolation et études structurales des glycoprotéines
Études de la présence des glycosides sur la surface cellulaire et sous-cellulaire; Histochimie et cytochimie.
Identification des réseaux neuronaux
Purge de la moelle osseuse (transplantation)
Sélection de mutants résistant aux lectins
Étude de la biosynthèse des glycoprotéines

Parmi la multitude de lectines existantes, celles ce liant à la sous-unité galactose forme un sous-groupe important impliqué dans une grande variété de processus biologiques. Ces protéines spécifiques au galactose ne possèdent pas de caractéristiques communes dans leur site de fixation du galactose permettant ainsi d'affirmer que ces protéines englobent divers parties de leurs structures primaire et tertiaire dans leur site de fixation.⁹ Ces études sont d'une importance capitale afin comprendre le fonctionnement de ces protéines et ainsi être en mesure de construire des inhibiteurs synthétiques plus performants que le ligand naturel. Ce chapitre décrira quelques classes de lectines se liant spécifiquement au galactose: les galectines humaines, *Viscum Album* et autres lectines végétales ainsi que les lectines bactériennes de *Pseudomonas Aeruginosa*.

⁹ Sujatha, M. S. and Balaji, P. V. *PROTEINS: Struc. Func. Bioinfo.* **2004**, *55*, 44-65.

1.2.1 Les Galectines humaines

Les galectines humaines sont une famille de protéines se liant à la sous unité β -D-galactose à travers une séquence d'acides aminés appelé le domaine de reconnaissance (CRD), constitué d'environ 130 acides aminés. Cette famille de protéines, isolées des mammifères, est constituée de 14 individus possédant les caractéristiques représentatives de cette famille. Elles sont de petites protéines solubles possédant une masse moléculaire entre 14 et 35 kD. Les galectines présentent un intérêt particulier pour les chercheurs, en partie dû à leurs implications dans une multitude de processus physiologiques vitaux à la cellule tels que la régulation du cycle cellulaire, l'adhésion cellule-cellule, l'adhésion cellule-substrat et la transmission de signaux intercellulaires. De plus, quelques-unes d'entre elles sont des marqueurs de transformation cellulaire ainsi que des médiateurs d'inflammations.¹⁰ Elles jouent également des rôles clés dans le développement de cellules carcinogènes chez l'être humain. Ces rôles variés impliquent à la fois les galectines intra- et intercellulaires et prennent part à des phénomènes physiologiques tels que l'apoptose, la formation de métastase et l'angiogénèse.¹¹ Leurs variétés d'implications biologiques est la raison principale de la recrudescence de la recherche sur les galectines humaines. Une compréhension accrue de leurs divers mécanismes d'action dans le corps humain permettrait de mieux comprendre le développement de plusieurs maladies.

On retrouve les galectines à la fois dans le milieu cellulaire (cytoplasme et noyau) et sur la surface membranaire.¹² Les galectines -1 et -3 furent les premiers exemples isolés des mammifères.¹³ Certaines d'entre elles sont exprimées sur des

¹⁰ Rapoport, E. M.; Kurmyshkina, O. V. and Bovin, N. V. *Biochemistry*. **2008**, *73*, 393-405.

¹¹ Pieters, R. J. *ChemBioChem* **2006**, *7*, 721-728

¹² Liu, F. T. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **2005**, *136*, 385-400.

¹³ Leffler, H.; Carlsson, S.; Hedlund, M.; Qian, Y. and Poirier F. *Glycoconjugate J.* **2004**, *19*, 433-440

cellules spécifiques, par exemple, les galectines -1, -4, -6 et -9 sont exprimées sur les cellules du système immunitaire, endothélial et épithélial. Par contre, les galectines -5, -10 et -14 ont été observées sur différents types de cellules. Le tableau 3 résume la localisation des différentes galectines ainsi que leurs poids moléculaires respectifs.¹⁴

Tableau 3: Expression des galectines à la surface cellulaire
(adapté de la référence 10)

Galectine	Poids Moléculaire (kD)	Expression (cellules; tissus; organes)
1	14-15	Squelette, muscle, tissus lymphoïde; cœur, placenta, reins, poumons, neurones; endothélium, macrophages
2	14	Système gastro-intestinal (GIT)
3	27-36	Macrophages activés, granulocytes, mastocytes; GIT, réseau des neurones épithéliaux; reins
4	36	GIT et cavité épithélium orale
5	17	Érythrocytes et réticulocytes de rat
6	33	Épithélium intestinal
7	15	Kératinocytes
8	34	Foie, reins, cœur, poumons et cerveau
9	36	Foie, rate, reins, poumons, petit intestin; thymus, tissus musculaires

¹⁴ Chiariotti, L.; Salvatore, P.; Frunzio, R. and Carmelo, B. B. *Glycoconjugate J.* 2004, 19, 441-449

10	16.5	Basophiles, éosinophiles
11	14	Yeux
12	35	Adipocytes
13	16	Placenta
14	18	Éosinophiles

Les galectines ont été identifiées et divisées en trois sous groupes selon leur organisation structurale. Le premier groupe, sous forme prototype, possède un seul domaine de reconnaissance des glycosides et un poids moléculaire d'environ 14kD. Cette classe existe sous la forme d'un monomère ou d'un homodimère. Le second groupe est sous la forme tandem et possède deux domaines de reconnaissance différents. Ces deux CRDs sont homologues et liés par un lien peptidique mais, ils démontrent des différences dans leur séquence d'acides aminés. Le troisième et dernier type, sous forme chimérique, est unique, ne possédant qu'un seul exemple répertorié jusqu'aujourd'hui: la galectine-3. Cette galectine est le seul représentant de cette classe et également la galectine la plus étudiée de toute la famille pour son rôle récurrent dans diverses formes de cancers.¹⁰



Figure 3 : Type d'organisation structurale des galectines humaines.¹⁰

La Galectine-1 est présente à la fois dans le système intra- et intercellulaire, comme mentionné ci-haut.¹⁵ Elle est un important agent régulateur des fonctions du système immunitaire et du maintien des lymphocytes T. Dans le thymus, elle stimule l'apoptose lors du développement de cellules T défectueuses. Elle accomplit cette même tâche de régulation dans le milieu intercellulaire afin d'éliminer toutes réponses immunitaires inappropriées ou exagérées pouvant occasionner la destruction inutile de tissus. Ainsi, sa fonction de régulation des cellules T permet de maintenir une certaine tolérance immunitaire. En effet, la majorité des cellules T produites par le thymus lors d'une réponse immunitaire subissent l'apoptose afin d'empêcher qu'un trop grand nombre de lymphocytes T quittent le thymus.¹⁶ Plusieurs groupes de recherche travaillent actuellement à comprendre et tenter d'inhiber l'infection du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1). Ce virus dévastateur a affecté plus de 40 millions de personnes jusqu'à ce jour et environ 20 millions de personnes sont mortes suite à la contraction de ce virus.¹⁷ La structure de ce virus est représentée dans la figure 4.

Le mécanisme d'action de ce virus est bien connu, suite à l'infection primaire, donc, l'entrée du virus dans notre système, ce dernier se dirige vers les macrophages, présents dans le thymus, et première ligne de défense de notre corps. Ces cellules ont démontré que suite à leur rencontre avec le virus, ils peuvent soutenir un grand nombre de reproduction de ce dernier. Puisque les cellules du système immunitaire possèdent une surface grandement glycosylée, des chercheurs se sont interrogés sur le rapport possible entre les galectines et ce virus.¹⁸ En effet, gal-1 serait susceptible de contribuer à l'attachement de ce virus sur sa cellule cible à travers le récepteur CD4+ et de son co-récepteur CXCR4 présent sur la surface cellulaire. Une fois lié, le virus utiliserait la glycoprotéine gp120 comme point d'encrage sur la paroi cellulaire ce qui

¹⁵ Camby, I.; Le Mercier, M.; Lefranc, F. and Kiss, R. *Glycobiology* **2006**, *16*, 137R-157R.

¹⁶ Dhirapong, A.; Leung, P.; Gershwin, M. E. and Liu, F.-T. *Autoimmu. Rev.* **2009**, *8*, 360-363.

¹⁷ Ouellet, M.; Mercier, S.; Pelletier, I.; Bounou, S.; Roy, J.; Hirabayashi, J. and Sato, S. *J. Immunol.* **2005**, *174*, 4120-4126.

lui permettrait ensuite de libérer la glycoprotéine gp41 et de s'introduire dans le milieu intracellulaire de sa cible (figure 5).¹⁹

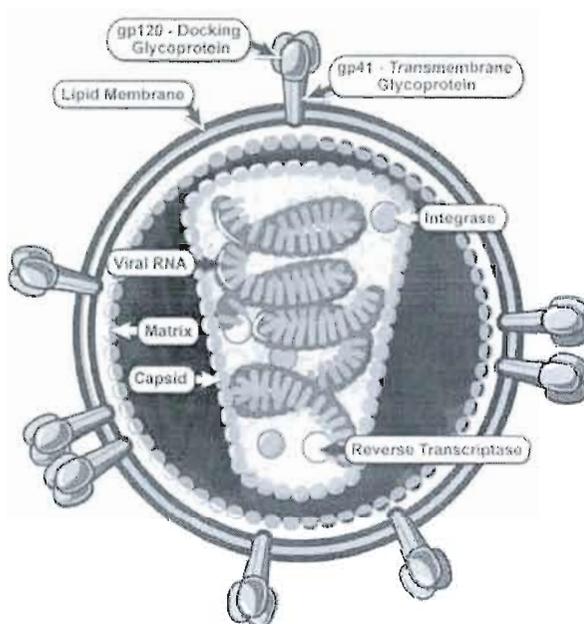


Figure 4: Structure du virus HIV-1.²⁰

¹⁸ Mercier, S.; St-Pierre, C.; Pelletier, I.; Ouellet, M.; Tremblay, M. J. and Sato, S. *Virology* **2008**, *371*, 121-129.

¹⁹ Fatkenheuer, G.; Nelson, M.; Lazzarin, A.; Konourina, I. et al. *New England J. Med.* **2008**, *359*, 1442-1455.

²⁰ Image prise sur le site:

<http://www3.niaid.nih.gov/topics/HIVAIDS/Understanding/Biology/structure.htm>, consulté le 20 janvier 2010.

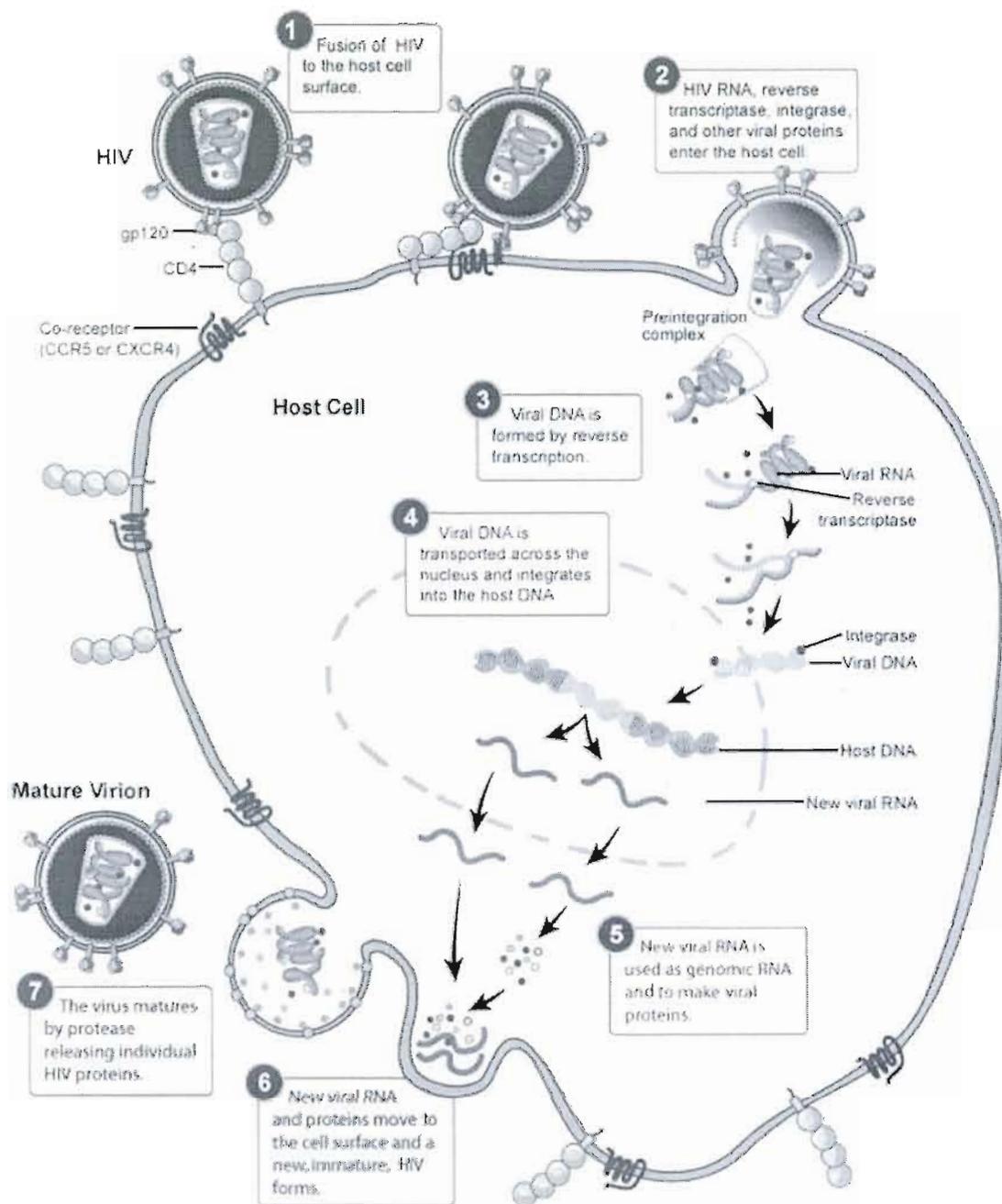


Figure 5: Cycle de répliation de HIV type 1 à l'aide du récepteur CD4+ et de son corécepteur via Gal-1.²¹

²¹ Image prise sur le site du NIH:

<http://www3.niaid.nih.gov/topics/HIV/AIDS/Understanding/Biology/hivReplicationCycle.htm> consulté le 20 janvier 2010.

Les traitements contre le virus du SIDA se concentrent sur l'inhibition de l'ARN transcriptase inverse de la cellule, empêchant ainsi le virus d'introduire son bagage génétique dans l'ADN de l'hôte, ou sur l'inhibition des intégrases du virus lui-même. Les inhibiteurs de transcriptases inverses sont nombreux et sont catégorisés en différentes classes : analogues de nucléosides (NRTIs), dinucléosides triphosphates (Np₄Ns), nucléosides mutagéniques, inhibiteurs non-nucléosides, inhibiteurs compétiteurs de nucléotides (NcRTIs) et plusieurs autres.²² La figure 6 montre plusieurs de ces inhibiteurs. Pour les inhibiteurs d'intégrases, le Raltegravir est le premier inhibiteur breveté contre les intégrases.²³

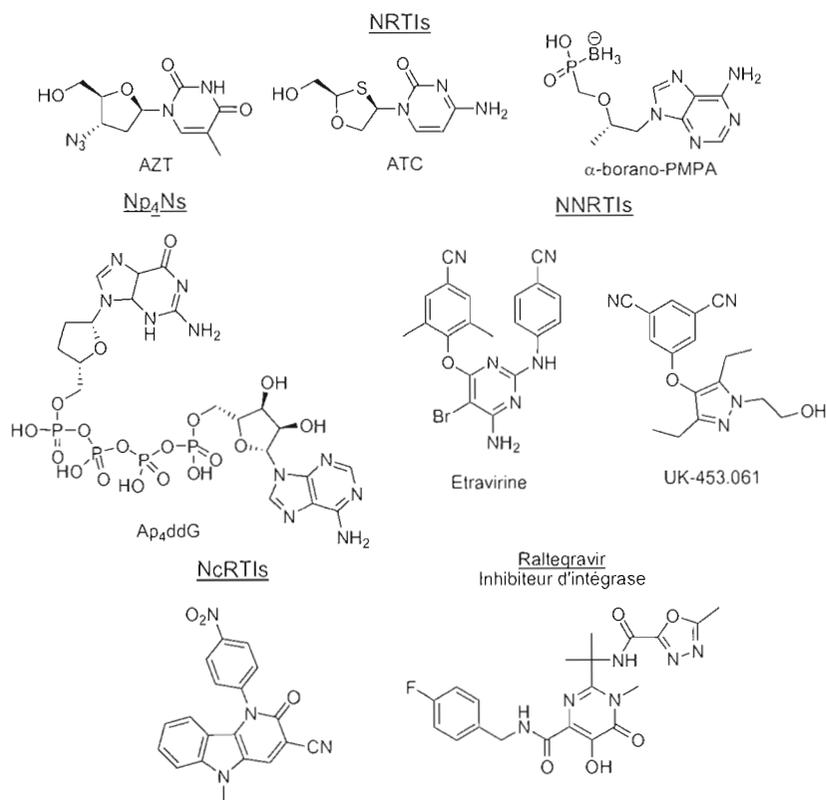


Figure 6: Quelques exemples d'inhibiteurs du VIH type 1.

²² Jochmans, D. *Virus Res.* **2008**, *134*, 171-185.

²³ Chirch, L. M.; Morrison, S. A. and Steigbigel, R. T. *Exp. Opin. Pharmacother.* **2009**, *10*, 1203-1211.

Pour ce qui est de l'inhibition de la galectine-1, la figure 5 montre que l'avantage de cette approche réside dans le fait que l'inhibiteur n'entre pas dans le milieu cellulaire, empêchant ainsi l'entité virale de se lier à sa cellule cible. En plus des inhibiteurs monovalents classiques, une nouvelle approche préconise les glycodendrimères, d'énormes molécules pouvant bloquer plus d'un site *via* une seule molécule. La figure 7 montre quelques exemples de molécules ciblant spécifiquement galectine-1. Plusieurs groupes de recherche dans le monde étudient et isolent cette protéine à caractère médicinal important.

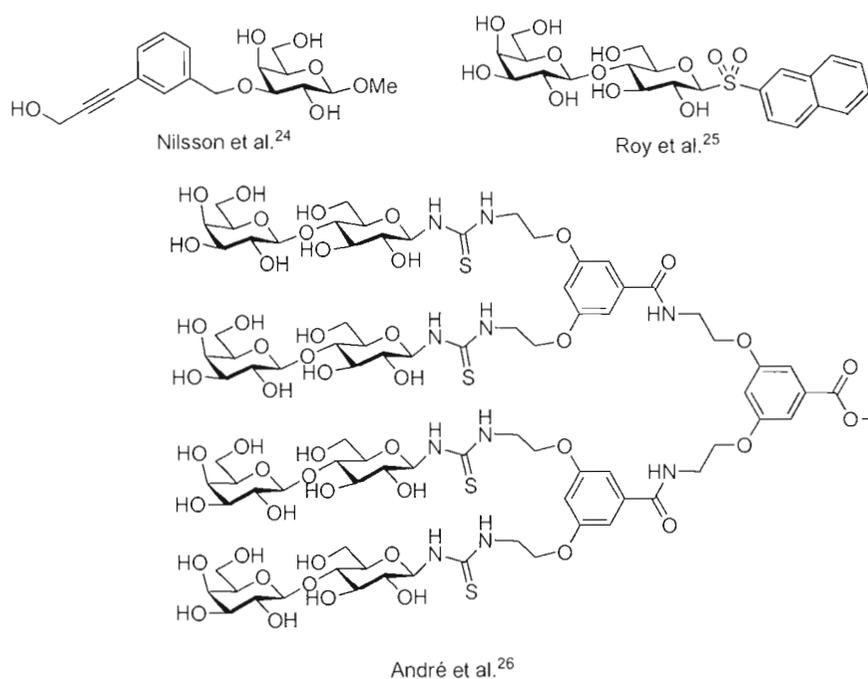


Figure 7: Structure d'inhibiteurs potentiels pour la galectine-1.^{24,25,26}

La Galectine-3, un autre membre de la grande famille des galectines, est une galectine impliquée dans de multiples fonctions biologiques: adhésion, prolifération,

²⁴ Begh, A.; Leffler, H. Sundin, A.; Nilsson, U. J. and Kann, N. *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 8309-8317.

²⁵ Giguère, D.; Sato, S.; St-Pierre, C.; Sirois, S. and Roy, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1668-1672.

²⁶ André, S.; Pieters, R. J.; Vrasidas, I.; Kaltner, H.; Kuwabara, I.; Liu, F.-T.; Liskamp, R. M. J. and Gabius, H. J. *ChemBioChem*. **2001**, *2*, 822-830.

différentiation, angiogénèse de cellules cancéreuses, progression du cancer et la formation de métastases. Ces multiples fonctions font de Gal-3 une excellente cible biologique pour le traitement de divers types de cancer. Cette galectine est unique sur plusieurs points, entre autre, sur le plan structural car elle est la seule galectine à être de type chimérique (figure 3). Ce type de structure possède trois parties: un domaine NH₂-terminal de 12 acide aminés utilisé par Gal-3 pour le ciblage cellulaire; une partie collagénique riche en glycine, tyrosine et proline servant de substrat pour la matrice métalloprotéinase, et finalement, une partie COOH-terminale de 130 acides aminés contenant le CRD (figure 7) permettant une reconnaissance sélective des unités β -D-galactosides.²⁷

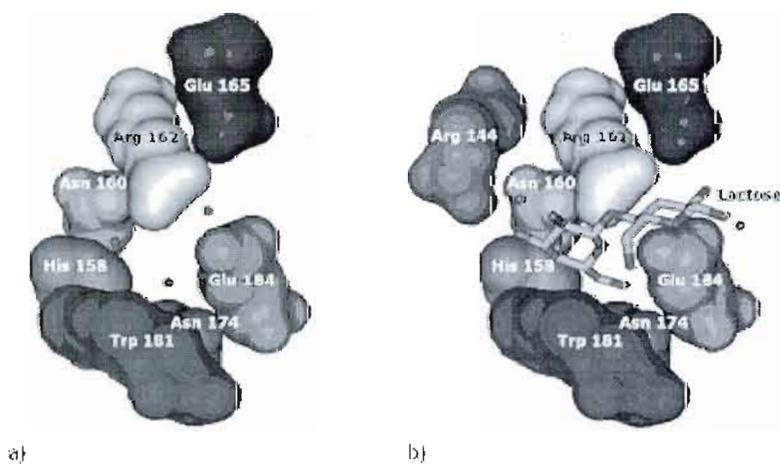


Figure 8: Site actif du CRD de Gal-3 a) sans ligand b) avec le lactose

Dans le corps, Gal-3 agit de deux différentes manières. Elle peut protéger les cellules de l'apoptose ou induire cette dernière dépendant du milieu où elle agit. Dans le milieu extracellulaire, Gal-3 peut induire l'apoptose sur les cellules T actives. Gal-3 joue également un rôle important dans la réponse inflammatoire, ce qui peut contribuer au développement de maladies autoimmunes. Dans le milieu intracellulaire, gal-3 empêche l'apoptose de la cellule et entraîne la prolifération des cellules T. Cette

²⁷ Nakahara, S. Oka, N. and Raz, A. *Apoptosis*. 2005, 10, 267-275.

caractéristique intervient de façon importante dans la prolifération des cellules. L'action anti-apoptose de Gal-3 est caractérisée par les cinq étapes suivantes: 1) phosphorylation de Gal-3, 2) translocation de Gal-3 du noyau vers le cytoplasme et les mitochondries, 3) régulation de la membrane mitochondriale, 4) régulation du signal de survie cellulaire et finalement la régulation des caspases. L'étape cruciale demeure la phosphorylation de Gal-3 qui, en quelque sorte, agit comme un interrupteur «on-off» pour les interactions entre les protéines et les glycosides. Cette étape est aussi cruciale pour Gal-3, lui permettant ainsi d'effectuer ses diverses fonctions dans le milieu cellulaire.. Diverses recherches ont permis l'identification des deux sites de phosphorylation sur Gal-3 : la Ser-6 et la Ser-12, identifiés par spectrophotométrie de masse.²⁸ (figure 9)

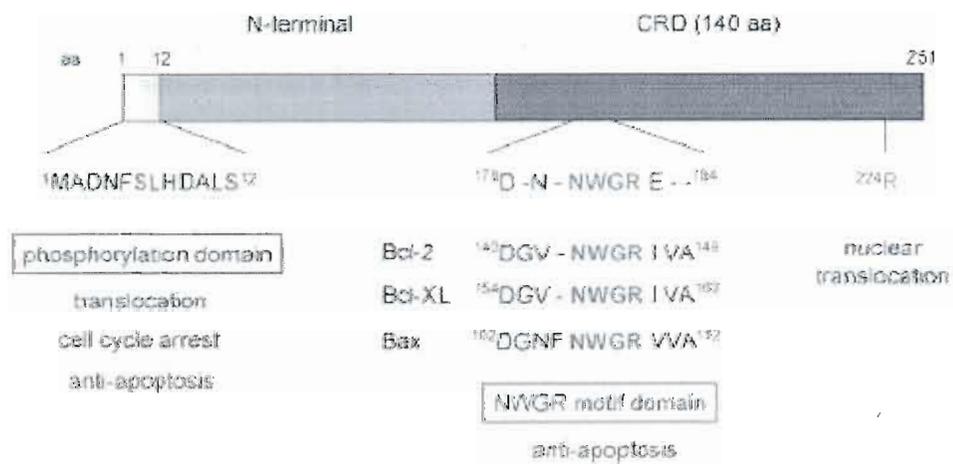


Figure 9: Domaines fonctionnels de Gal-3.²⁸

Cette phosphorylation engendre la surexpression de MAPK «Mitogen-Activated Protein Kinase», une kinase impliquée dans le processus d'anti-apoptose. Des études ont également démontré que Gal-3 est surexprimée dans les cellules de cancer du sein BT549 et que cette surexpression inhibe l'apoptose de ces cellules

²⁸ a) Huflejt, M. E.; Turck, C. W.; Lindstedt, R. Barondes, S. H., Leffler, H. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 26712-26718. b) Mazurek, N.; Conklin, J. Byrd, J. C., Raz, A.; Bresalier, R. S. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 36311-36315.

contribuant ainsi à la prolifération du cancer. Lorsque les Ser-6 phosphorylées sont substituées par des Ser-6 non-phosphorylées, l'action anti-apoptotique de Gal-3 n'est pas exprimée.²⁹

Durant plusieurs années, Gal-1 et Gal-3 étaient les cibles de choix pour l'étude des galectines. Par contre, depuis quelques années, les chercheurs s'intéressent de plus en plus à la galectine-7. Cette galectine a été clonée à partir de cellules kératinocytaires composant 90% de la couche superficielle de la peau.³⁰ Cette galectine est le premier marqueur connu de stratification épithéliale. Elle est présente dans tous les sous-types de cellules kératinocytaires et dans toutes les couches de l'épiderme, de la cornée et de l'œsophage.³¹ Elle est désignée comme un produit du gène p53 1 (PIG1), un gène surexprimé dans les cellules DLD-1 du cancer du colon³², suggérant que Gal-7 pourrait être impliquée dans le processus de mort cellulaire et dans la régulation du cycle cellulaire.³³ Lorsqu'introduite dans des cellules de la maladie de Hodgkin, Gal-7 est en mesure de promouvoir l'expression du gène MMP-9, suggérant un rôle potentiel dans la régulation et la diffusion des cellules cancéreuses.³⁴ De plus, gal-7 est surexprimé dans la guérison des cornées et dans la fermeture de plaies.³⁵ Des études approfondies de Gal-7 sont encore requises afin de bien cerner les rôles et les implications qu'une potentielle inhibition engendrerait sur les cellules saines et malades.

²⁹ Yoshii, T. Fukumori, T.; Honjo, Y.; Inohara, H.; Kim, H. R.; Raz, A. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 6852-6857.

³⁰ a) Madsen, P.; Rasmussen, H. H.; Flint, T.; Gromov, P.; Kruse, T. A.; Honoré, B.; Vorum, H. and Celis, J. E. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 5823-5829. b) Magnalde, T., Bernerd, F. and Darmon, M. *Dev. Biol.* **1995**, *168*, 259-271.

³¹ Etola, M. T.; Wolfenstien-Todel, C.; Troncoso, M. F.; Vasta, G. R. and Rabinovich, G. A. *Cell. Mol. Life. Sci.* **2007**, *64*, 1679-1700.

³² Polyak, K.; Xia, Y.; Zweier, J.; Kinzler, K. and Vogelstein, B. *Nature*, **1997**, *389*, 300-305.

³³ Kuwabara, I.; Kuwabara, Y.; Yang, R.-Y.; Schuler, M.; Green, D. R.; Zuraw, B. L.; Hsu, D. K. and Liu, F.-T. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 3487-3497.

³⁴ Demers, M.; Magnaldo, T. and St-Pierre, Y. *Cancer. Res.* **2005**, *65*, 5205-5210.

³⁵ a) Cao, Z.; Said, N.; Amin, S.; Wu, H. K.; Bruce, A.; Garate, M.; Hsu, D. K.; Kuwabara, I.; Liu, F.-T. and Panjwani, N. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 42299-42305. b) Cao, Z.; Said, N.; Amin, S.; Wu, H. K.; Kuwabara, I. Liu, F.-T. and Panjwani, N. *Arch. Ophthalmol.* **2003**, *121*, 82-86.

Ainsi les galectines humaines forment une famille de protéines se liant aux galactosides impliquées dans une multitude de processus biologiques décisifs. Une meilleure connaissance et compréhension de ces protéines permettrait à la communauté scientifique de fournir des traitements novateurs pour la médecine de demain.

1.2.2 Les lectines végétales

Les lectines végétales, une autre classe de protéines se liant aux glycosides, ont suscité une attention particulière au près des oncologues pour leurs remarquables propriétés anti-tumorales. Elles peuvent se lier à différents glycosides, et ainsi, tout comme les galectines humaines, déclencher plusieurs processus biologiques importants dans les cellules.³⁶ Depuis une centaine d'années, plusieurs lectines végétales ont été purifiées et caractérisées selon leurs propriétés biochimiques, leur ligand glycosidique et leurs fonctions biologiques.³⁷ Selon leur structure générale, ces lectines ont pu être divisées en sous-division comprenant quatre groupes: les Mérolectines, les Hololectines, les Chimérolectines et les Superlectines. La structure de chaque classe est illustrée sur la figure 10. Les Mérolectines sont uniquement formées d'un CRD; les Hololectines sont également construites uniquement de CRD mais, elles contiennent deux domaines identiques ou différents; les Chimérolectines sont des protéines contenant un CRD et un domaine n'ayant aucune affinité pour les glycosides; finalement, les Superlectines sont formées exclusivement d'au moins deux CRDs. De plus, les lectines végétales ont également été classifiées selon leurs propriétés à se lier aux glycosides de manière polyspécifique ou monospécifique, autrement dit, selon leur capacité à interagir avec

³⁶ a) Goldstein, L. J.; Hughes, R. C.; Monsigny, M.; Osawa, T. and Sharon, N. *Nature*, **1980**, *285*, 66. b) Peumans, W. J.; Van Damme, E. J.; Barre and Rouge, P. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2001**, *491*, 27-54.

³⁷ Van Damme, E. J.; Kaku, H.; Perini, F.; Goldstein, I. J.; Peeters, B.; Yagi, F.; Decock, B. and Peumans, W. J. *Eur. J. Biochem.* **1991**, *202*, 23-30.

un ou plusieurs glycosides comme le galactose, le mannose, le glucose ou avec des disaccharides possédant une sous-unité de ces sucres.³⁸

Les lectines végétales sont principalement utilisées comme agent de reconnaissance afin de différencier les tumeurs malignes ou bénignes ainsi que le degré de glycosylation associé avec ces métastases.³⁹ Certaines d'entre elles, par exemple les lectines du gui, ont été adoptées comme traitement alternatif contre le cancer. Elles sont également utilisées comme adjuvant lors de traitement de chimiothérapie et radiothérapie afin de diminuer les effets secondaires.⁴⁰

³⁸ Vijayan, M. and Chandra, N. *Curr. Opin. Struc. Biol.* **1999**, *9*, 707-714.

³⁹ Gorelik, E.; Galili, U. and Raz, A. *Cancer Metast. Rev.* **2001**, *20*, 245-277.

⁴⁰ Schumaker, K.; Schneider, B.; Reich, G.; Stiefel, T.; Stoll, G.; Bock, P. R. et al. *Anticancer Res.* **2003**, *23*, 5081-5087.

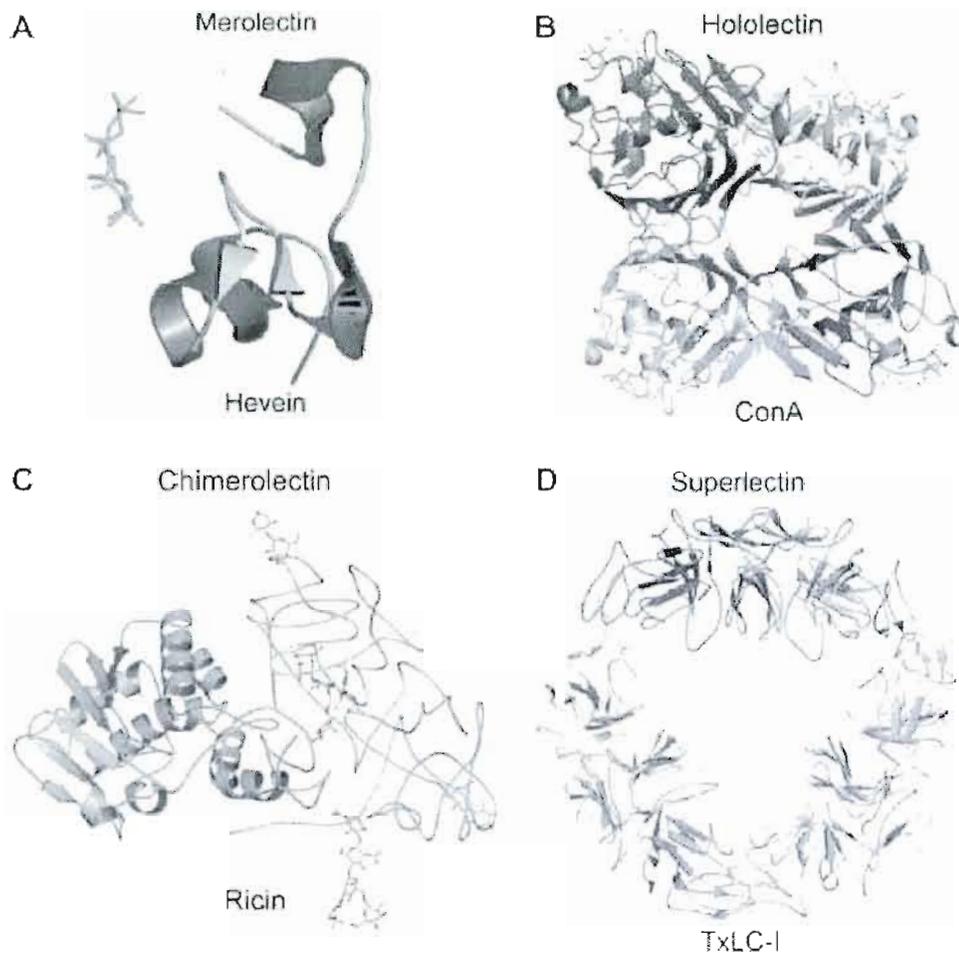


Figure 10: Représentations schématiques des classes de lectines végétales avec un exemple particulier pour chaque classe.⁴¹

L'apoptose est un mécanisme moléculaire de très grande importance et est contrôlé par plusieurs chemins métaboliques. Ce processus de mort cellulaire programmé (PCD) occasionne plusieurs phénomènes physiologiques dans le milieu cellulaire engendrant ainsi la mort prématurée de la cellule. La condensation du cytoplasme et du noyau; la fragmentation de l'ADN; le fusionnement des chromatines et la phagocytose ne sont que quelques exemples de processus physiologiques régis

⁴¹ Liu, B.; Bian, H.-J. and Bao, J.-K. *Cancer Let.* 2010, 287, 1-12.

par l'apoptose.⁴² Le cancer est une maladie étroitement liée avec le processus d'apoptose, comme mentionné précédemment, puisque le développement d'une masse tumorale est permis lorsque la mort programmée ne s'effectue pas dans les cellules défectueuses. Ainsi, en identifiant les chemins métaboliques requis déclenchant l'apoptose dans ces cellules, la modulation de l'apoptose pourrait offrir de nouvelles cibles thérapeutiques intéressantes.⁴³

La concanavaline A (ConA), une lectine extraite des légumes, se lie aux sous-unités mannose et glucose. Elle est connue pour induire l'apoptose dans les macrophages de cellules de rongeur PU5-1.8 *via* l'agglomération des mitochondries et le relâchement du cytochrome c. De plus, des études récentes ont démontré que ConA induit l'apoptose dans les cellules de mélanome humain A375 *via* un chemin métabolique dépendant des caspases. Ainsi, suite à la libération du cytochrome c et l'activation des caspases, l'apoptose des mitochondries a lieu.

G. Nivalis agglutinin (GNA), une lectine extraite des bulbes d'ail, a démontré qu'elle possédait des effets cytotoxiques sur les cellules carcinogènes. Cette lectine inhibe fortement la synthèse de l'ADN dans les cellules humaines U937 et HL60 provoquant l'apoptose à de faible concentration.⁴⁴

Les agglutinines de son de riz (RAB) contribuent à la condensation des chromatines; la fragmentation nucléaire; la libération de l'ADN et l'externisation de la

⁴² Michael, O. H. *Nature*, **2000**, *407*, 770-777.

⁴³ Abdullaev, F. I. and de Mejia, E. G. *Nat. Toxins* **5**, *1997*, *5*, 157-163.

⁴⁴ Yuji, K.; Sadaji, T.; Koichi, M.; Tsutomu, S. and Sadao, G. *Food Res. Int.* **2001**, *34*, 7-13.

membrane phosphatidylsérine des cellules leucémiques monoblastiques U937.⁴⁵ De récentes études ont démontré que la ricine, une toxine extraite du ricin, est une protéine inactivant les ribosomes (RIPII) qui induit la mort cellulaire à travers le métabolisme apoptotique dans les cellules L540 de la maladie de Hodgkin. De plus, les RAB ont démontré des effets synergiques avec plusieurs agents anti-cancers fournissant d'autres bases moléculaires pour de nouveaux composés actifs.⁴⁶

Viscum Album (VVA) est une lectine extraite du gui et est classifiée comme RIPsII. Elle a reçu une attention particulière grâce à ses propriétés anti-tumorales et thérapeutiques uniques. *Viscum Album* est composée d'une chaîne A comprenant trois configurations différentes et d'une chaîne B composée de deux configurations similaires. La figure 11 est une représentation schématique de *Viscum Album* avec son ligand naturel. Les deux chaînes composant la structure de cette lectine sont intrinsèquement liées aux propriétés cytotoxiques contre les cellules cancérigènes. Les propriétés anti-cancers sont exercées *via* l'activation métabolique de kinases extracellulaires, dont MAP Kinase (MAPK), perturbant ainsi le fonctionnement cellulaire.⁴¹

⁴⁵ Miyoshi, N.; Koyama, Y.; Katsuno, Y.; Hayakawa, S.; Mita, T.; Ohta, T.; Kaji, K. and Isemura, M. *J. Biochem. Tokyo.* **2001**, *130*, 799-805.

⁴⁶ Letizia, P. Massimo, B.; Valentina, F.; Maria, G. B.; Luigi, B. and Andrea, B. *J. Biochem. Cell. Biol.* **2009**, *41*, 1055-1061.

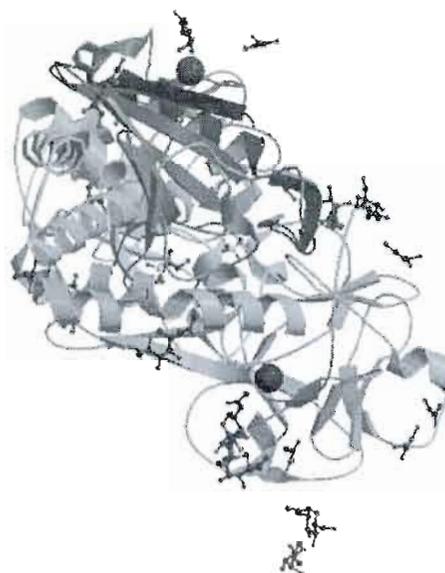


Figure 11: Représentation schématique de VVA Lectine type I avec son ligand naturel, le β -D-galactose.⁴⁷

À travers l'Europe, les lectines de gui sont parmi les extraits de plantes les plus utilisés dans les traitements contre le cancer. En plus de ces propriétés anti-cancer, cette classe de lectine est aussi impliquée dans la régulation de l'apoptose, dans la stabilisation de l'ADN et stimulent l'activation immunitaire de monocytes, macrophages, granulocytes et les cellules T. Elles semblent également interférées dans l'angiogénèse des cellules cancéreuses. Malgré les nombreuses propriétés de ces lectines, les mécanismes d'actions par lesquels tous ces processus biologiques prennent place doivent être clarifiés.⁴⁸

⁴⁷ Image prise sur le site. Protein Data Base. Code de la protéine: 1PUM:
<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=1PUM>

⁴⁸ Kienle, G. S.; Glockmann, A.; Schink, M. and Kiene, H. J. *Exp. Clin. Cancer Res.* **2009**, *28*, 79-112.

1.2.3 Les lectines bactériennes

La grande majorité des lectines bactériennes sont présentes à la surface de la bactérie sous forme de protéines ayant une structure de *fimbriae* ou pili. De plus, une bactérie peut interchanger ces deux formes. Ce phénomène se nomme variation de phase, permettant ainsi à une population bactérienne d'être en mesure de posséder les deux phénotypes.⁴⁹ Plusieurs lectines ont été découvertes suite à des tests d'adhésion de diverses bactéries sur différents types de cellules *via* une interaction avec les glycosides présents sur la surface cellulaire.⁵⁰ La spécificité pour les glycosides est évaluée par fixation de la lectine, avec son ligand glycosidique, par chromatogrammes sur couche mince. Au début des années 1980, les bactéries spécifiques au mannose avaient été identifiées, le principal exemple étant *E. Coli* type I. Depuis, une très grande variété de bactéries se liant à des glycosides, *via* des lectines, ont été identifiées et étudiées (tableau 4).

Tableau 4: Bactéries pathogènes utilisant les glycosides comme site d'attachement.⁴⁹

Organisme	Tissu cible	Glycoside	Forme ^a
<i>C. jejuni</i>	Intestinal	Fuc α 2Gal β GlcNAc	GP
<i>E. Coli</i> Type I	Urinaire	Man α 3Man α 6Man	GP
P	Urinaire	Gal α 4Gal	GSL
S	Neural	NeuAc (α 2-3)Gal β 3GalNAc	GSL
CFA/1	Intestinal	NeuAc (α 2-8)-	GP
F1C	Urinaire	GalNAc β 4Gal β	GSL
F17	Urinaire	GlcNAc	GP
K1	Endothélial	GlcNAc β 4GlcNAc	GP

⁴⁹ Sharon, N. *Biochim. Biophys. Acta.* **2006**, 1760, 527-537.

⁵⁰ a) Goldhar, J. *Methods Enzymol.* **1995**, 253, 43-50. b) Ofek, I. and Beachey, E. H. *Infect. Immun.* **1978**, 22, 247-254.

K99	Intestinal	NeuAc(α 2-3)Gal β 4Glc	GSL
<i>H. influenzae</i>	Respiratoire	[NeuAc(α 2-3)] _{0,1}	GSL
<i>H. pylori</i>	Estomac	Gal β 4GlcNAc β 3Gal β 4NAc NeuAc(α 2-3)Gal β 4GlcNAc	GP GP
<i>K. pneumoniae</i>	Respiratoire	Man	GP
<i>N. gonorrhoea</i>	Génital	Gal β 4Glc(NAc)	GSL
<i>N. meningitidis</i>	Respiratoire	[NeuAc(α 2-3)] _{0,1}	GSL
<i>P. aeruginosa</i>	Respiratoire	L-Fuc	GP
	Respiratoire	Gal β 3Glc(NAc) β 3Gal β 4Glc	GSL
<i>S. typhimurium</i>	Intestinal	Man	GP
<i>S. pneumoniae</i>	Respiratoire	[NeuAc(α 2-3)] _{0,1}	GSL
		Gal β 4GlcNAc β 3Gal β 4NAc	
<i>S. suis</i>	Respiratoire	Gal α 4Gal β 4Glc	GSL

a. Forme prédominante à la surface cellulaire: GP, glycoprotéine; GSL, glycolipides.

La fibrose kystique (CF) est la maladie génétique autosomique récessive la plus répandue chez les jeunes canadiens, affectant un nouveau né sur 2500.⁵¹ Cette maladie a été découverte en 1936, mieux connue alors sous le nom de mucoviscidose, par le Dr. Guido Fanconi. Cette maladie résulterait d'une anomalie génétique sur le chromosome 7 et dont 1400 anomalies ont été répertoriées jusqu'à ce jour.⁵² En 1989, les équipes du Dr. Tsui (Canada), du Dr. Riordan et Collins (USA) mirent à jour un

⁵¹ Bertot, G. M.; Restelli, M. A.; Galanternik, L.; Aranibar Uery, R. C.; Valvano, M. A. and Grinstein, S. *Infect. Immun.* **2007**, *75*, 2740-2752.

⁵² Singh, A. P.; Chauhan, S. C.; Andrianifahanana, M.; Moniaux, N.; Meza, J. L.; Copin, M. C.; van Seuning, I.; Hollingsworth, M. A.; Aubert, J. P. and Bara, S. K. *Oncogene* **2007**, *26*, 30-41.

gène régulateur codant pour une protéine transmembranaire composé de 1480 acides aminés : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) qui, lorsque défectueux, serait à l'origine de cette maladie dévastatrice.^{53,54}

Le CFTR est un membre de la superfamille de protéines membranaires de transport ABC (ATP-Binding Cassette). Tout comme plusieurs autres membres de cette famille, cette protéine multi-domaine est composée de deux domaines membranaires (MSD) et de deux domaines se liant aux nucléotides (NBD). La protéine CFTR agit en tant que canal sélectif aux anions, particulièrement aux ions chlorures. Lorsque défectueux, il résulte une déficience métabolique perturbant le transport ionique passif dans plusieurs systèmes importants du corps humain : respiratoire, gastro-intestinal, hépato-biliaire et reproducteur. Ce défaut de salinité a des conséquences directes sur la viscosité des muqueuses permettant ainsi à plusieurs pathogènes opportunistes de s'y lier.^{55,56,57} Ainsi, les patients atteints de fibrose kystique présentent une hyperglycosylation des voies respiratoires se traduisant par la sécrétion de mucus épais et hypertonique. Cette défectuosité transforme les voies respiratoires en véritable incubateurs propices à la colonisation par de bactéries adhérant sous forme de biofilm: une matrice adhésive et protectrice (figure 12a). Pour la CF, cette colonisation peut être effectuée par quatre types de bactérie: *Burkholderia cepacia*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* (figure 12b).

⁵³ Riordan, J. R.; Rommens, J. M.; Kerem, B.-S.; Alon, N.; Rozmahel, R.; Grzelczak, Z.; Zielenski, J.; Lok, S.; Plavsic, J.-L.; Chou, M. L.; Drumm, M. C.; Collins, F. S. and Tsui, L.-C. *Science* **1989**, *245*, 1066.

⁵⁴ Stririo, F.; Nahmany, A.; Rosen, J.; Kemp, G. J. L.; Sa-correia, I. and Nyholm, P.-G. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1019-1024.

⁵⁵ Lewis, H. A. *et al. J. Biol. Chem.* **2006**, *280*, 1346-1353.

⁵⁶ Stratford, F. L. L.; Ramjeesingh, M.; Chcong, J. C.; Huan, L.-J. and Bear, C. E. *BioChem, J.* **2007**, *401*, 581-586.

⁵⁷ Chevet, E.; Jakob, C. A.; Thomas, D. Y. and Bergeron, J. J. M. *Sem. Cell. Dev. Biol.* **1999**, *10*, 473-480.

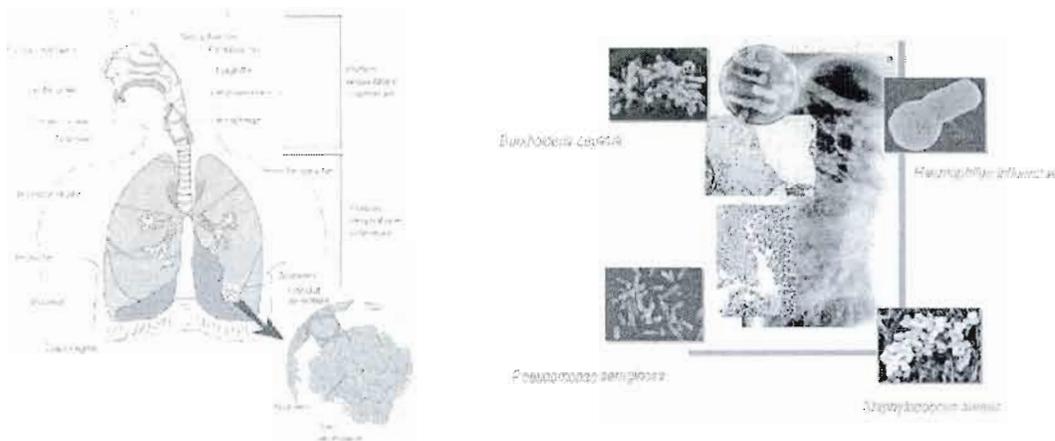


Figure 12: a) Biofilm observé chez les patients atteints de fibrose kystique b) Bactéries pouvant coloniser les poumons des patients de CF.

Pseudomonas aeruginosa est un pathogène opportuniste impliqué dans le développement de plusieurs infections nosocomiales chez les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques comme la CF. Ces infections peuvent causer une grande variété de maladie comme des infections urinaires, la septicémie (infection du sang), la dermatite et la pancréatite. *P. aeruginosa* produit une grande quantité de protéine se liant aux glycosides, incluant les lectines solubles I (PA-IL ou Lec A) et II (PA-IIIL ou Lec B), spécifiques pour la sous-unité galactose et fucose respectivement.⁵⁸ PA-IL a été la première lectine de *P. aeruginosa* à être isolée par chromatographie d'affinité utilisant une colonne Sepharose.⁵⁹ Cette protéine est constituée de 121 acides aminés (12.75 kD par monomère) associé en un homotétramère (figure 13).

⁵⁸ Blanchard, B.; Nurisso, A.; Hollville, E.; Tétaud, C.; Wiels, J.; Pokorná, M.; Wimmerová, M.; Varrot, A. and Imberty, A. *J. Mol. Biol.* **2008**, *383*, 837-853.

⁵⁹ Gilboa-Garber, N.; Mizrahi, L. and Garber, N. *FEBS Lett.* **1972**, *28*, 93-95.

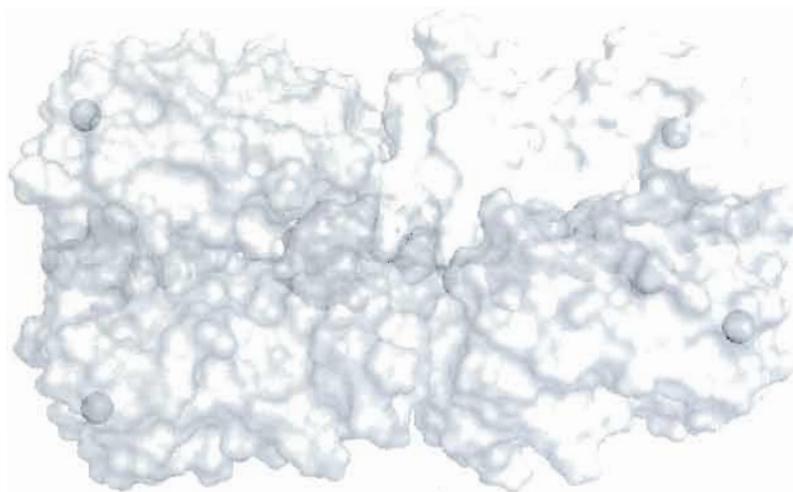


Figure 13 : Modélisation de la structure homotétramérique de PA-IL. Modélisé par Sylvain Rocheleau du laboratoire Roy.

L'élucidation de la structure cristalline de PA-IL en présence du galactose a permis d'obtenir de l'information sur les interactions entre le site actif de PA-IL, l'atome de calcium et le galactose. La modélisation moléculaire a permis de confirmer l'implication des positions *O*-3 et *O*-4 du sucre dans la coordination du calcium comme le montre la figure 14.⁵⁸

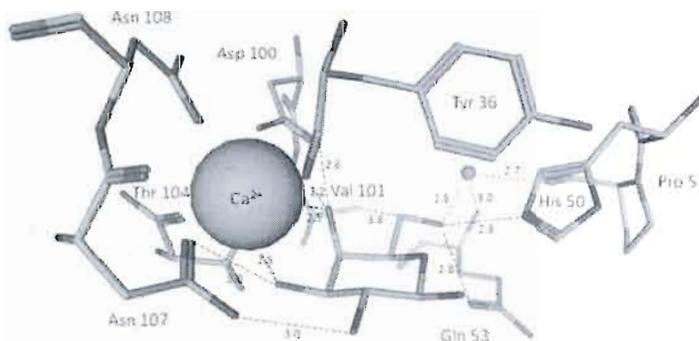


Figure 14: Interactions au niveau du site actif de PA-IL

L'expression de PA-IL est un des facteurs de virulence de *P. aeruginosa* effectué selon la détection du quorum, un mécanisme de régulation contrôlant l'expression de gènes bactériens.⁵⁹ Ce mécanisme synchronise l'expression de gènes

spécifiques parmi une population bactérienne en fonction du nombre de cellules par unité de volume. Ce phénomène est caractérisé par leur capacité à communiquer entre elles *via* des signaux moléculaires. Ainsi, la détection du quorum est un exemple de comportement multicellulaire modulant une variété de processus biologiques comme la bioluminescence, la biosynthèse d'antibiotique, la différenciation de biofilm, le transfert de plasmide et la production de facteur de virulence chez les pathogènes animaux, aquatiques et végétaux. *P. aeruginosa* utilise les lactones *N*-acylhomosérine (AHLs) comme signal de détection du quorum et a évolué au point de relier son facteur de virulence ainsi que la survie de sa phase stationnaire à ces molécules. La détection du quorum est modulé par deux systèmes séparés (*las* et *rhl*) utilisant l'AHL synthétase pour ajuster la transcription génétique de *P. aeruginosa* en fonction de la concentration d'AHL et coordonner la production des facteurs de virulence de PA-IL causant ainsi l'infection de l'hôte.⁶⁰

Plusieurs inhibiteurs monovalents et multivalents de PA-IL sont rapportés dans la littérature. Par contre, au meilleur de nos connaissances, aucun inhibiteur pour PA-IL a été envoyé en étude clinique. La figure 15 montre quelques structures d'inhibiteurs potentiels pour cette lectine.

⁶⁰ Winzer, K.; Falconer, C.; Garber, N. C.; Diggle, S. P.; Camara, M. and Williams, P. *J. Bacteriol.* **2000**, *182*, 6401-6411.

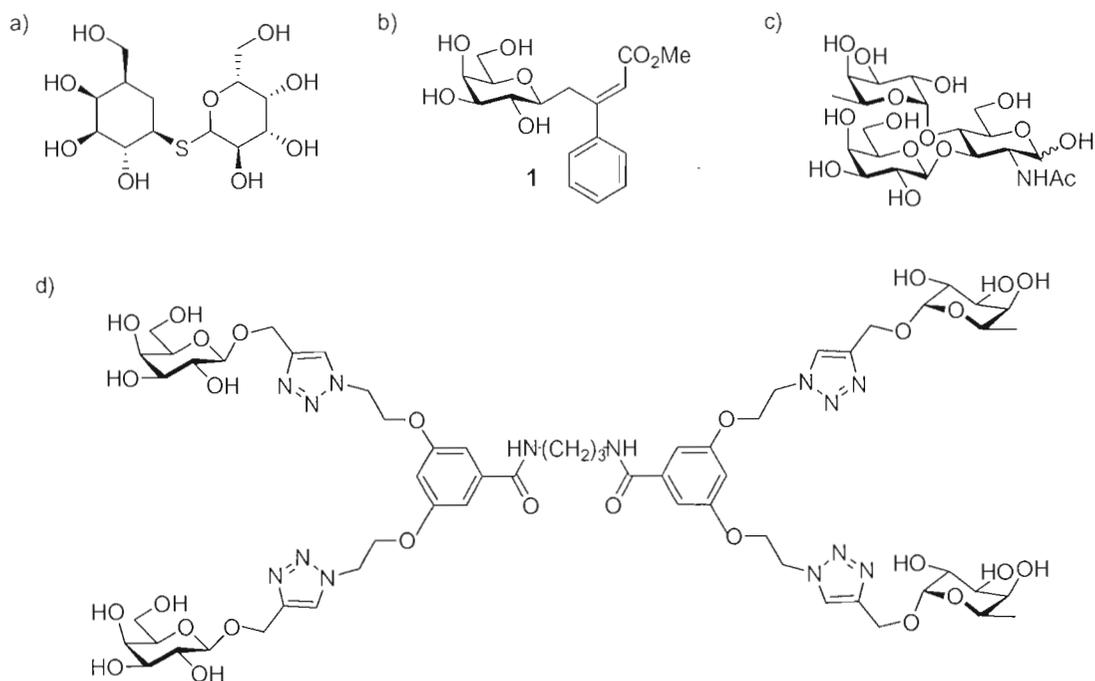


Figure 15: Structures connues de différents inhibiteurs de PA-IL a) Thiodigalactoside⁶¹ b) C-galactoside 1⁶² c) trisaccharide Lewis x⁶³ d) glycodendrimères possédant des unités galactoses et fucose en périphérie lui permettant d'inhiber PA-IL et PA-IIL.⁶⁴

Pour conclure, les lectines forment une famille de protéines se liant à des glycosides impliquées dans plusieurs processus physiologiques néfastes pour l'être humain. L'étude de ces protéines a permis le développement de concepts thérapeutiques novateurs, la compréhension de plusieurs mécanismes métaboliques utilisant les lectines et a clarifié plusieurs interrogations sur le développement de diverses maladies. Malgré les connaissances acquises suite aux nombreuses études de divers groupes de recherche, les lectines nous cachent encore beaucoup de secrets et demeurent un thème de recherche riche en découvertes.

⁶¹ Magnani, J. L. US patent : US20090176717A1.

⁶² Giguère, D.; Bonin, M.-A.; Cloutier, P.; Patnam, R.; St-Pierre, C.; Sato, S. and Roy, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7811-7823.

⁶³ Imberty, A.; Chabre, Y. M. and Roy, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7490-7499.

⁶⁴ Deguise, I.; Lagnoux, D. and Roy, R. *New. J. Chem.* **2007**, *31*, 1321-1331.

1.3 Objectifs principaux

Suite au survol des notions fondamentales requises à la compréhension du contexte biologique nécessaire, la conception de diverses librairies d'inhibiteurs de protéines se liant à des sucres sera décrite ci-dessous. Les différents projets de recherche décrits dans les chapitres subséquents s'inscrivent dans le cadre de la lutte contre *Pseudomonas aeruginosa*. Cette bactérie, comme précédemment expliqué, est responsable d'infections chroniques et de complications allant jusqu'au décès de nombreux patients atteints de fibrose kystique. La synthèse de deux nouvelles classes d'inhibiteurs glycomimétiques monovalents contre PA-IL sera décrit dans les chapitres 2 et 3. La synthèse de *S*-galactosides au chapitre 2 et la synthèse de *C*-galactosides mono- et multivalents au chapitre 3. Le chapitre 4 portera sur l'élaboration d'une méthodologie de synthèse de trisaccharides basée sur l'allylation stéréosélective d'un *C*-aldéhyde. Les conclusions générales seront émises au chapitre 5 suivi par la section expérimentale au chapitre 6. L'objectif principal de ces projets demeure l'élaboration de librairies de molécules destinées à être évaluées en milieu biologique contre *P. aeruginosa*.

CHAPITRE II

SYNTHÈSE DE S-GLYCOMIMÉTIQUES PAR TRANSFERT DE PHASE COMME
INHIBITEURS POTENTIELS DE PA-IL

2.1 La réaction de transfert de phase

La réaction de transfert de phase est très utilisée en chimie des sucres afin d'introduire une multitude de groupements permanents et semi-permanents. Cette première partie décrira l'utilisation de la réaction de transfert de phase lors de transformations sur la position anomérique. Cette réaction est également impliquée dans diverses transformations chimiques qui ne seront pas introduites dans cet ouvrage. Pour plus d'informations sur les différents usages de la réaction de transfert de phase, référez-vous à la référence suivante.⁶⁵

Lors de transformations chimiques sur la position anomérique, plusieurs séries d'événements peuvent survenir et nuire au bon fonctionnement de la réaction de transfert de phase. Ainsi, un sucre α -halogéné **A** peut subir l'hydrolyse directe et donner le produit **B**. La molécule **A** peut également subir l'élimination E₂, en présence de nucléophiles basiques, pour former le produit **C**. Le produit désiré **D** peut être formé si les conditions de S_N2 prédominent sur l'élimination. Par contre, en conditions S_N1, la production de l'ion oxonium **E** est inévitable pouvant mener à l'élimination vers **C**, l'hydrolyse vers **B** et si l'attaque nucléophile prédomine, vers un mélange de

⁶⁵ a) Roy, R. *Handbook of phase transfer catalysis* Éd. Chapman & Hall 1997, Chapter 7. b) Roy, R.; Tropper, F. D.; Cao, S. and Kim, J. M. *Phase Transfer Catalysis: Mechanisms and syntheses*. Ed. M. E. Halpern, 1997, Chapter 13.

produit **F**. Ce même ion oxonium **E**, possédant un groupement ester en *O*-2 participant, *via* effet anchimérique, à la formation de l'ion acyloxonium **G** pouvant être attaqué pour mener à l'orthoester correspondant **H**. À partir de **G**, l'anion halogène en solution peut attaquer et former le produit **I** pouvant lui-même être attaqué par le nucléophile et favoriser l'inversion de configuration vers le produit attendu **J**. (Figure 16)

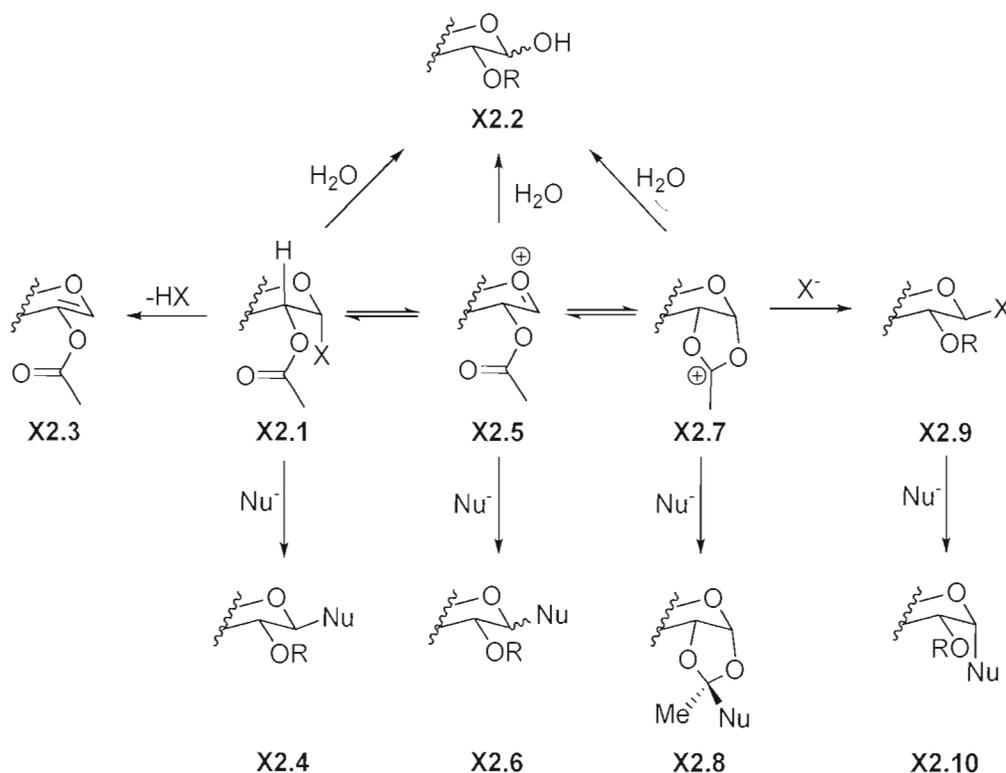


Figure 16: Chemins réactionnels possibles impliqués dans la modification de la position anomérique.

L'utilisation d'un milieu biphasique pour la réaction de transfert de phase a permis de préparer, avec succès, une très grande variété de molécules. De cette manière, un accès direct à des *O*-, *S*-, *N*-, *C*- et *Se*- glycosides a été accompli fournissant, par le fait même, un nouvel outil pour la synthèse glycosidique. Cette

procédure a permis d'obtenir des oligosaccharides, *S*- et *O*-aryl⁶⁶, *S*- et *O*-alkyl⁶⁷, thioacétates⁶⁸, xanthates⁶⁹, dithiocarbamates⁷⁰, et autres structures présentés dans la figure 2. Toutes ces molécules possèdent des applications en chimie des glycoconjugués particulièrement pour la synthèse de pro-drogues, d'inhibiteurs d'enzymes, de nouveaux donneurs glycosidiques, glycopeptides et comme précurseurs de glycopolymères.

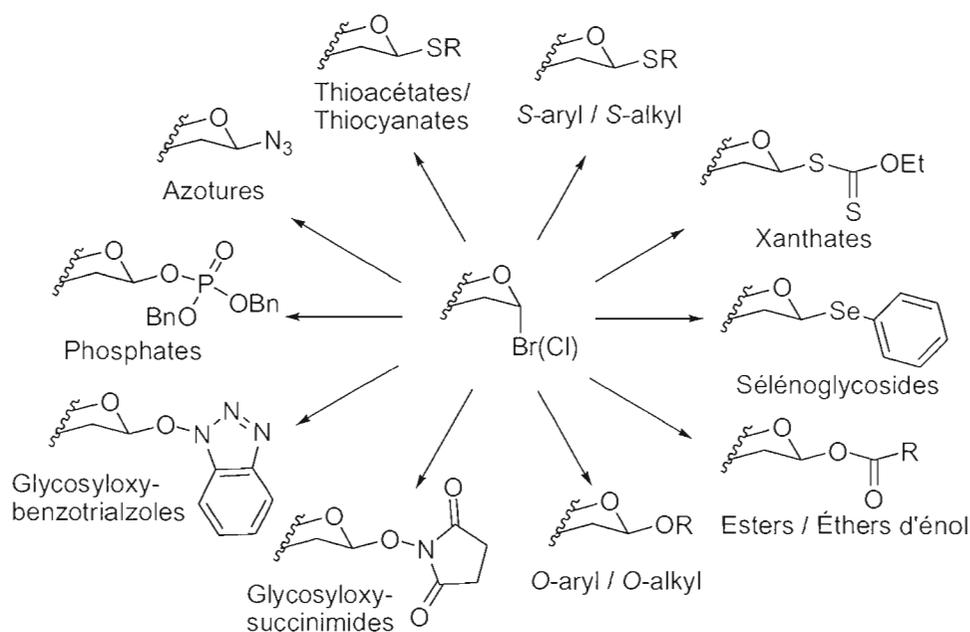


Figure 17: Dérivés glycosidiques préparés par réaction de transfert de phase.

Les thioglycosides seront le sujet principal de ce chapitre puisqu'ils ont diverses utilisations intéressantes autant en synthèse organique qu'en glycobiologie. Les thioglycosides sont d'excellents donneurs de glycosides très utilisés lors de la

⁶⁶ a) Rothermel, J. and Faillard, H. *Carbohydr. Res.* **1990**, 196, 29. b) Tropper, F. D.; Anderson, F. O.; Grand-maitre, C. and Roy, R. *Carbohydr. Res.* **1992**, 229, 149. c) Roy, R. and Tropper, F. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2097. d) Toshima, K. and Tatsuta, K. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1503. e) Roy, R.; Tropper, F. D.; Morrison, T. and Boratynski, J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1991**, 536.

⁶⁷ a) Di Cesare, P. and Gross, B. *Carbohydr. Res.* **1977**, 58, Cl. b) Knochel, A.; Rudolph, G. and Thiem, J. *Tet. Lett.* **1974**, 551.

⁶⁸ Roy, R.; Zanini, D.; Meunier, S. J. and Romanowska, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1869.

⁶⁹ Tropper, F. D.; Andersson, F. O.; Cao, S. and Roy, R. *J. Carbohydr Chem.* **1992**, 11, 741.

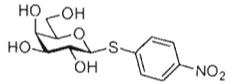
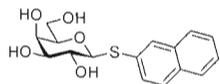
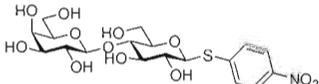
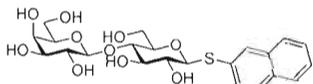
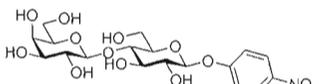
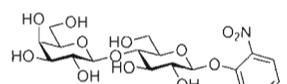
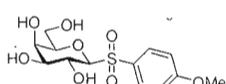
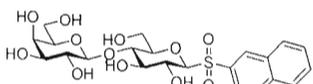
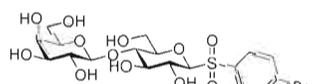
⁷⁰ Szeja, W. and Bogusiak, J. *Synthesis*, **1988**, 224.

formation d'oligosaccharides sous l'action de l'iodosuccinimide(NIS) et l'acide trifluorométhanésulfonique (TfOH). La réaction de transfert de phase représente une méthodologie simple et efficace pour obtenir ces composés avec d'excellents rendements. Ces glycosides sont traditionnellement synthétisés en faisant réagir le sucre per-acétylé avec un acide de Lewis, favorisant la formation de l'ion oxonium, et un thiol. Les produits résultants de ces transformations ne sont pas toujours prévisibles. L'acidité élevée et le caractère «mou» des thiols et sélénols font de ces espèces d'excellents candidats pour la réaction de transfert de phase en conditions basiques douces. À cette fin, l'utilisation d'une solution 1.0M de Na₂CO₃, d'acétate d'éthyle (EtOAc) et d'hydrogènesulfate de tétrabutylammonium (TBAHS) a permis d'obtenir d'excellentes stéréospécificités sur une grande quantité de thiols et sélénols aromatiques. Cette réaction a également été appliquée sur divers glycosides avec succès.⁶⁶

2.2 Les S-galactosides: inhibiteurs de galectines

La réaction de transfert de phase décrite précédemment a permis à notre groupe de synthétiser une grande variété de 1-thio-β-D-galacto- et lacto- pyranosides arborant différents groupements aromatiques sur l'atome de soufre. Ces groupements aromatiques ajoutés augmentent grandement le caractère lipophile de ces molécules. L'addition de tels groupes améliore les propriétés inhibitrices de celles-ci face à Gal-1 et Gal-3. Cette étude a démontré que les groupements 4-nitrobenzenethiol, 2-thio-naphtalène, o-nitrobenzenethiol et 2-sulfonyl-naphtalène comme aglycones a permis d'augmenter de vingt fois l'activité relative de ces ligands synthétiques par rapport aux ligands naturels de Gal-1 et Gal-3. Les résultats obtenus durant ce projet sont représentés dans le tableau suivant.²⁵

Tableau 5: Propriétés inhibitrices, contre Gal- et Gal-3, pour différents inhibiteurs *S*-galactosides synthétiques²⁵

Entrée	Molécule	Propriétés inhibitrices (mM)	
		Gal-1	Gal-3
1		2.5	>5
2		5	5
3		0.313	0.313
4		0.313	0.313
5		0.313	0.625
6		0.08	0.625
7		>5	>5
8		0.04	0.313
9		0.313	0.313
10	Galactose	50	50
11	Lactose	0.08	0.08

Suite à ces résultats, l'évaluation biologique de ces composés contre PA-IL a été effectuée par notre collaborateur : la Pr. Anne Imberty à Grenoble. Des études par modélisation moléculaire, également exécuté par le Pr. Imberty, nous ont démontré la présence d'un couloir, situé près de la position *O*-3 du galactose, dans le site actif (figure 18).

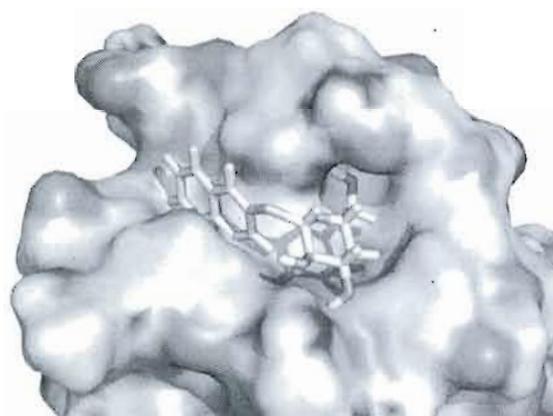


Figure 18: Modélisation du Naphtyl 1-thio-β-D-galactopyranoside dans le site actif de PA-IL effectuée par la Pr. Anne Imberty. Il est possible d'observer la cavité formée aux alentours de la position 3 du galactose.

Nous avons donc élaboré une stratégie, dans le but de tirer profit de cette cavité, se basant sur la dérivatisation en position 3 du galactopyranoside. La dérivatisation en position 3 du galactose est bien décrite dans la littérature, la majorité du travail a été effectué par le groupe de Nilsson avec l'incorporation de groupements triazoles, amides, thiourées et éthers (figure 19). De plus, ces inhibiteurs ont été évalués en milieu biologique contre les galectines fournissant des K_D allant de 0.48 à 55 μM .⁷¹

⁷¹ a) Sörme, P.; Arnoux, P.; Kahl-Knutsson, B.; Leffler, H.; Rini, J. M. and Nilsson, U. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1737-1743. b) Cumpstey, I.; Salomonsson, E.; Sundin, A.; Leffler, H. and Nilsson, U. J. *ChemBioChem*, **2007**, *8*, 1389-1398. c) Tejler, J.; Skogman, F.; Leffler, H. and Nilsson, U. J. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1869-1875.

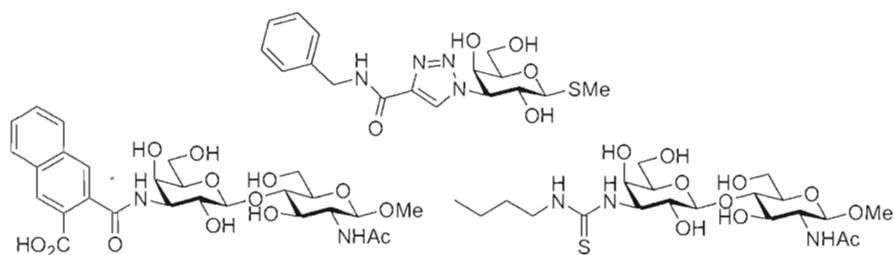


Figure 19: Exemple de galactopyranosides dérivés en position *O*-3 fait par le groupe de Nilsson.⁷²

L'installation de divers types de groupements pour la dérivation en *O*-3 du galactose devaient remplir deux conditions essentielles. Premièrement, nous devions trouver un groupement fonctionnel n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation biologique contre PA-IL; deuxièmement, nous devions nous assurer que ce groupement irait se loger dans la cavité désirée. Le groupement propargyle s'avère être un groupement de choix pour cette tâche puisque des études par modélisation ont démontré qu'il se logeait exactement dans la cavité ciblée (figure 20).

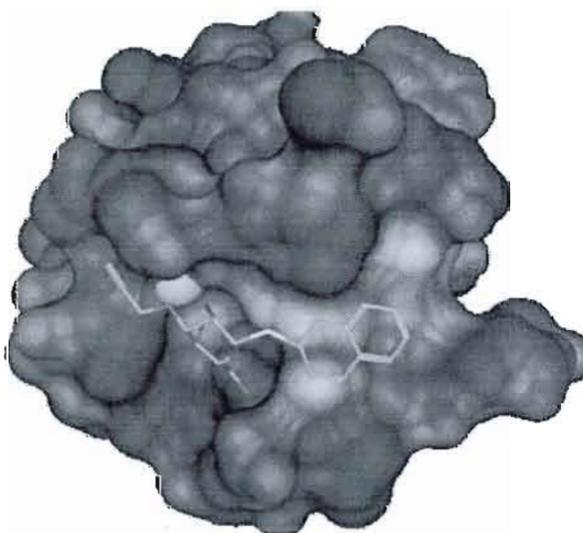


Figure 20: Modélisation du naphthyl 1-thio- β -D-galactopyranoside, propargylé en *O*-3, sur PA-IL.

Par contre, à notre grande surprise, aucune molécule arborant un groupement de la sorte n'a été testé contre PA-IL. De plus, au meilleur de notre connaissance,

⁷² Salamesh, B. A.; Sundin, A.; Leffler, H. and Nilsson, U. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1215-1220.

aucune étude systématique d'inhibiteurs monovalents n'a été effectuée sur PA-IL faisant de notre étude, la première de la sorte.

Le projet a été divisé en deux parties : en premier lieu, la dérivation au niveau de l'aglycone et du glycoside sera effectuée afin de peaufiner la première librairie synthétisée par Denis Giguère.²⁵ Deuxièmement, l'introduction du propargyle en O-3 du galactose sera effectué suivi d'une fonctionnalisation par couplage au palladium de type Sonogashira, par couplage Glaser-Hay et par chimie « Click ». Ces diverses modifications nous informeront sur le degré de liberté permis afin d'obtenir une affinité maximale de nos molécules pour PA-IL. Le couplage de Sonogashira est un couplage au palladium (0) classique entre un iodure aromatique et un groupement alcyne. Cette réaction classique a été découverte en 1975 par K. Sonogashira⁷³ et s'effectue selon un mécanisme classique de couplage au palladium. (Figure 21)

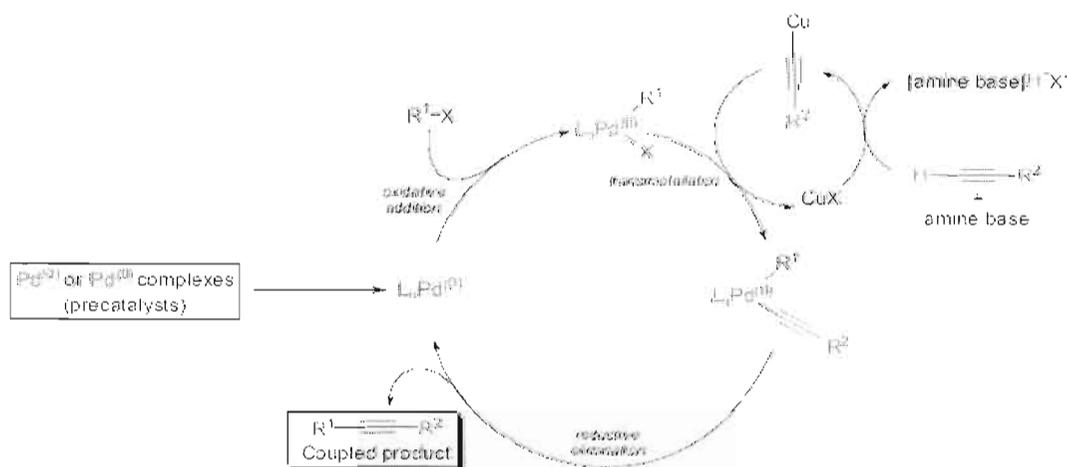


Figure 21: Mécanisme de la réaction de Sonogashira.⁷⁴

⁷³ Sonogashira, K.; Tohda, Y. and Hagihara, N. *Tet. Lett.* **1975**, 4467-4470.

⁷⁴ Kürti, L. and Czako, B. *Strategic Applications of Named reactions in Organic Synthesis*, Éd. **2005**, 424-425.

La réaction de Glaser est un couplage oxydatif entre deux alcynes terminaux dans le but de préparer des diynes ou des polyynes. Cette réaction a été découverte en 1869 par Glaser en traitant du phénylacétylène avec un sel de cuivre en présence d'ammoniaque.⁷⁵ Cette réaction est très utilisée en macrocyclisation. Plus tard, A. S. Hay utilisa des amines tertiaires ou le ligand bidentate TMEDA (tétraméthyléthylènediamine) dans le but de solubiliser le Cu(I) pour ensuite faire buller de l'oxygène gazeux dans le mélange réactionnel.⁷⁶ Il existe différentes conditions permettant d'effectuer cette réaction ainsi que plusieurs applications : Nicolaou⁷⁷, Wilcox⁷⁸, Burger⁷⁹ et Just⁸⁰. Le mécanisme de cette réaction est complexe n'est pas complètement élucidé. Les diverses études mécanistiques effectuées ont démontré que le mécanisme dépend de la méthode utilisée. Le mécanisme accepté implique un complexe dimérique entre le Cu(II) et les alcynes impliqués dans la réaction (figure 22).

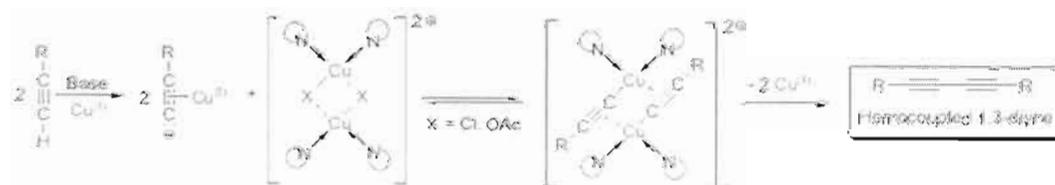


Figure 22: Mécanisme de la réaction de Glaser.⁸¹

⁷⁵ Glaser, C. *Ber.* **1869**, 2, 422-424.

⁷⁶ a) Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1275-1276. b) Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3320-3321.

⁷⁷ Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A.; Uenishi, J. and Zipkin, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5557-5558.

⁷⁸ Bukownik, R. R. and Wilcox, C. S. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 463-467.

⁷⁹ Jung, F.; Burger, A. and Biellmann, J.-F. *Org. Lett.* **2003**, 5, 383-385.

⁸⁰ Hebert, N.; Beck, A.; Lennox, R. B. and Just, G. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1777-1783.

⁸¹ Kürti, L. and Czako, B. *Strategic Applications of Named reactions in Organic Synthesis*, Éd. **2005**, 186-187.

2.3 Modifications de l'aglycone et du glycoside.

Notre série *S*-galactopyranoside a l'avantage d'être facilement dérivatisable en position anomérique en utilisant la réaction de transfert de phase décrite antérieurement. En plus de synthétiser différents thiogalactosides, le galactose a été substitué par un lactose et un mélibiose, des disaccharides possédant une sous-unité galactose. La figure suivante démontre les diverses interactions impliquées entre le site actif de PA-IL et l'inhibiteur présent dans le milieu, en l'occurrence, le naphthyl 3-*O*-propargyl-1-thio- β -D-galactopyranoside.

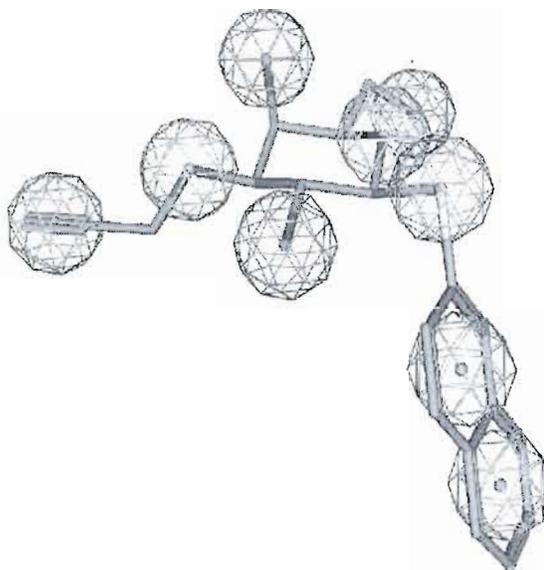


Figure 23: Interactions de l'inhibiteur avec le site actifs. En rose : les donneurs de ponts hydrogènes ; en bleu, les accepteurs de ponts hydrogènes et en vert, les interactions aromatiques.

Les informations fournies par cette modélisation peuvent nous aider lors de la fonctionnalisation des molécules. Par exemple, puisque que le groupement propargyl effectue des interactions de type aromatique, le choix d'insérer des groupements aromatiques s'avère logique. C'est également le cas pour l'aglycone auquel nous avons substitué le groupe 2-thio-naphtalène pour un thio-coumarine. Cette espèce

étant en mesure d'effectuer des ponts hydrogènes pouvant aider à augmenter l'affinité de nos inhibiteurs pour le site actif en plus d'augmenter la solubilité de la molécule. La figure 24 ci-dessous sert de complément à la figure 23. Elle représente les acides aminés impliqués directement avec l'inhibiteur dans la PA-IL.

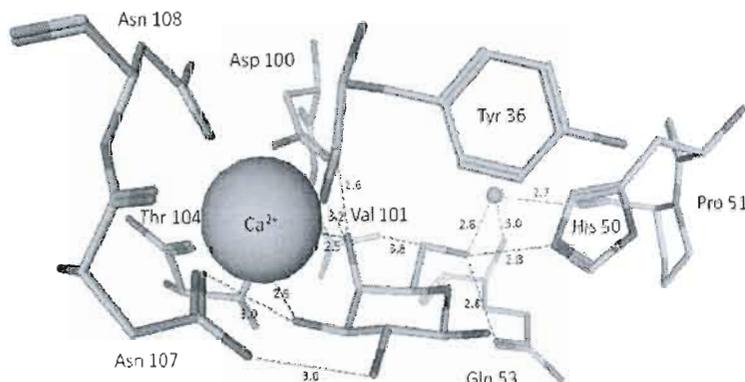


Figure 24: Acides aminés impliqués lors de la liaison entre l'inhibiteur naturel et le site actif de PA-IL.

Le schéma synthétique de la première étape du projet est assez simple. Le composé **2** réagit avec le thiol correspondant sous conditions de transfert de phase, décrites précédemment dans ce chapitre. Cette réaction a été effectuée sur le bromure de galactose, de lactose et de mélitiose avec différents thiols. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau 6.

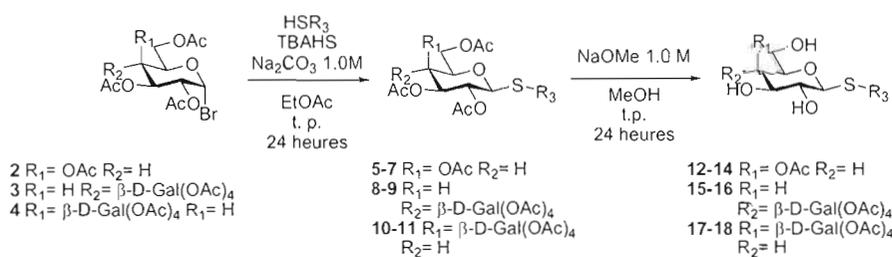
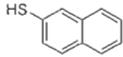
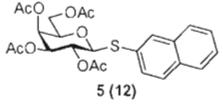
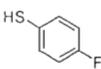
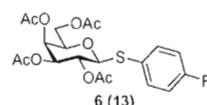
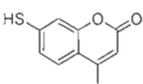
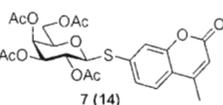
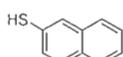
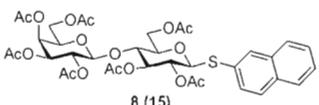
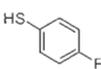
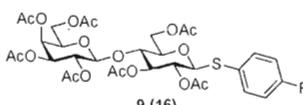
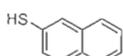
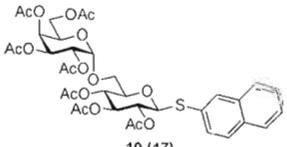
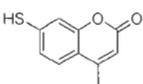
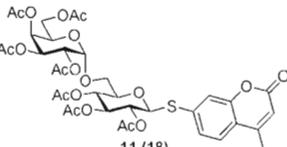


Schéma 1 : schéma de synthèse pour la dérivatisation en position anomérique de divers glycosides.

Tableau 6 : Résultats pour les molécules **5** à **18** synthétisées selon le schéma 1 présenté ci-haut.

Entrée	R ₃	Produit ^a	Rendement (%) ^{b, c}
1		 5 (12)	91(88)
2		 6 (13)	88(quant.)
3		 7 (14)	94(88)
4		 8 (15)	85(86)
5		 9 (16)	51(90)
6		 10 (17)	67(92)
7		 11 (18)	56(quant.)

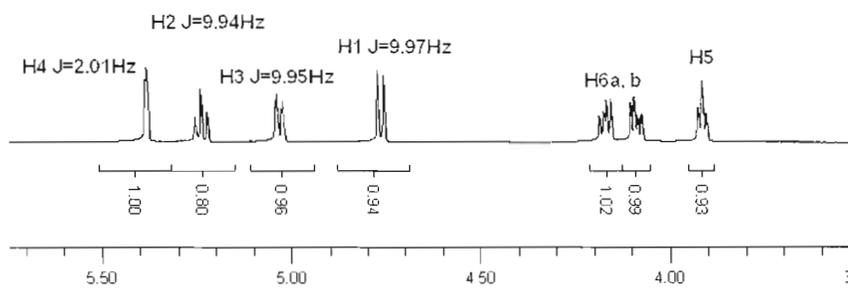
a : les numéros entre parenthèses correspondent aux produits déprotégés

b : rendement de la réaction de transfert de phase après purification

c : rendement de la déprotection des acétates

La stéréochimie bêta des divers thioglycosides obtenus a pu être prouvée par RMN ^1H et par RMN de corrélation (COSY). Selon la relation de Karplus⁸², la valeur de la constante de couplage ^3J est directement proportionnelle à l'angle entre les protons observés. Dans notre cas, l'angle entre le proton anomérique H-1 et le proton H² est de 180°. La relation de Karplus prévoit donc une constante de couplage de 10 à 12 Hz pour ces deux protons. Les spectres RMN ^1H et COSY suivants prouvent le couplage et les valeurs de la constante de couplage entre ces deux protons est de 9.9Hz pour H-1 et 9.9Hz pour H-2. Il est à noter que le proton H-3 possède également une constante de couplage ^3J de 9.94Hz. Par contre, en analysant la molécule par RMN COSY, nous sommes en mesure d'attribuer chaque proton avec le signal lui correspondant.

. Il est à noter que la réaction de transfert de phase effectuée pour obtenir les molécules **9** et **11** a donné lieu à des rendements plus faibles. Cela s'explique par la fragilité du lien glycosidique, reliant les deux sous-unités glucose et galactose de ces disaccharides, en présence de l'acide bromique (HBr).



⁸² Bose, B.; Zhao, S.; Stenutz, R.; Cloran, F.; Bondo, P. B.; Bondo, G.; Hertz, B.; Carmichael, I. and Serianni, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11158-11173.

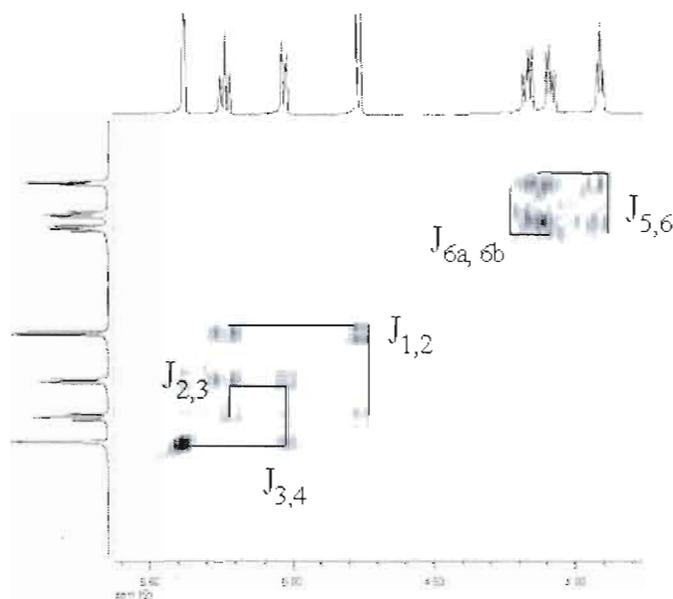


Figure 25 : RMN ^1H et COSY du produit 5.

2.4 Modifications à la position *O*-3 du glycoside.

La synthèse de dérivés fonctionnalisés avec un groupement propargyle a été effectuée essentiellement sur le composé **5** pour diverses raisons. Ce composé étant peu coûteux à synthétiser et la sous-unité galactose est le ligand naturel de notre cible biologique, PA-IL. La stratégie employée pour cette synthèse est de type linéaire. Ainsi, la synthèse commence par la réaction de transfert de phase sur l' α -bromo-2-, 3-, 4-, 6-*O*-acétyl-D-galactose selon les conditions décrites dans le schéma 1 pour obtenir le composé **5** avec un rendement de 91%. Suivant la déprotection, le composé **12** a été soumis aux conditions de propargylation sélective⁸³ via l'utilisation d'un acétal d'étain. Cette procédure classique de la chimie des sucres permet d'augmenter le caractère nucléophile du groupement alcool en *O*-3 du galactose entraînant l'alkylation sélective de celui-ci par rapport aux autres groupements alcools du sucre.

⁸³ a) Giguère, D.; Patman, R.; Bellefleur, M.-A.; St-Pierre, C.; Sato, S. and Roy, R. *Chem. Comm.* **2006**, 2379-2381. b) Lowary, T. L. and Hindsgaul, O. *Carbohydr. Res.* **1993**, *249*, 163-195. c) Alais, J.; Maranduba, A. and Veyrières, A. *Tet. Lett.* **1983**, *24*, 23836-2386.

Ainsi, **12** a réagit à reflux avec Bu_2SnO dans le MeOH pendant deux heures afin de formé le cétal d'étain. Après évaporation du solvant, le produit brut a été soumis à l'alkylation dans le dioxane avec l'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) et le bromure de propargyle. Une fois la réaction terminée, le produit a été acétylé *in situ* afin de simplifier la purification et obtenir le produit **19** avec un rendement total de 88%. Cette procédure a également été effectuée avec le produit **8**.

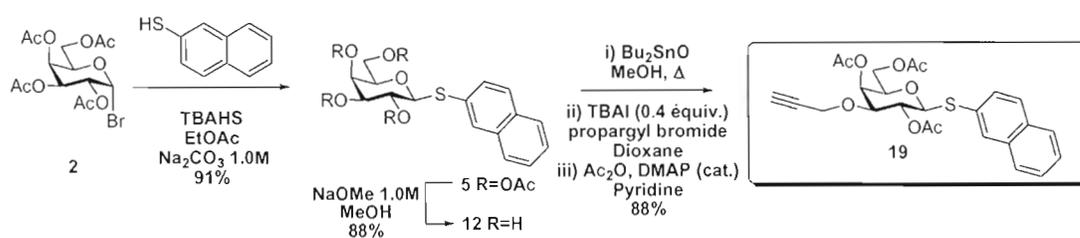


Schéma 2 : Synthèse de l'intermédiaire propargylé 19

Une fois de plus, la RMN ¹H et COSY nous a permis de prouver, hors de tous doutes, que le groupement propargyle s'est installé en O-3, comme le démontre les spectres RMN suivants. Sur le RMN ¹H (figure 26), il est clair que les signaux de H-3 ont été déplacés de 5.07 ppm à 3.90 ppm. Le couplage entre chaque proton a été vérifié grâce au RMN COSY présenté à la figure 27.

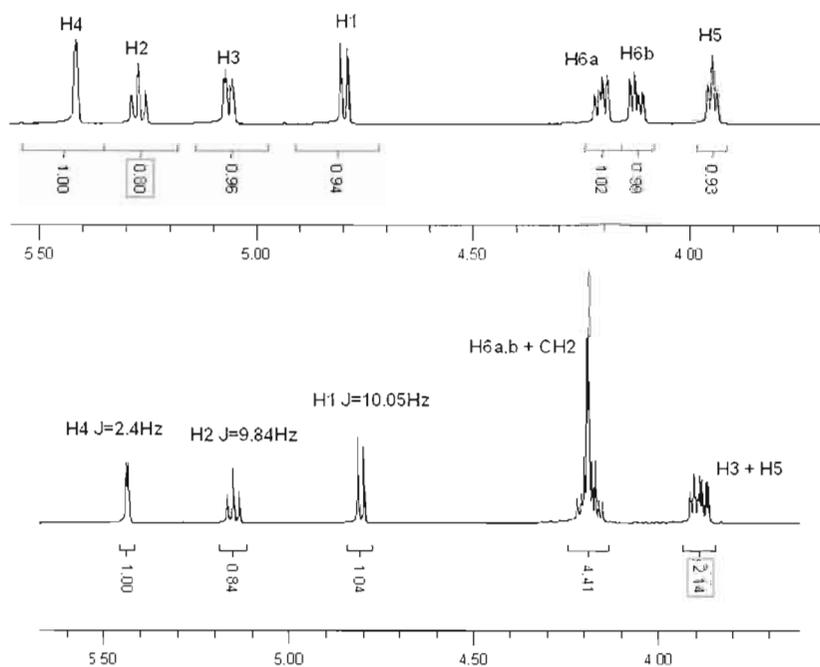


Figure 26: Spectres RMN ^1H des composés 5 (haut) et 19 (bas). On peut voir la différence de déplacement chimique de H₃ entre les deux spectres.

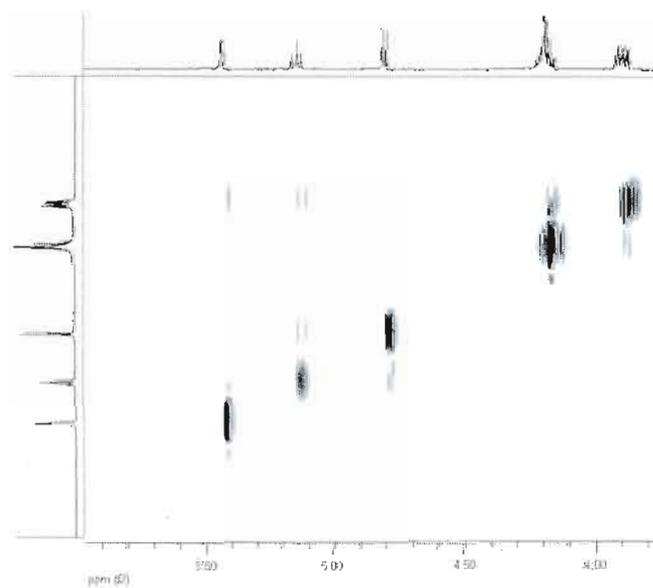


Figure 27: RMN ^1H et COSY du produit 19 prouvant la propargylation sélective.

Une fois le produit **19** en main, nous étions en mesure d'aller de l'avant avec la dérivation du groupement propargyle. Comme mentionné plus haut, l'utilisation des réactions de chimie « click »⁸⁴, de couplage de Glaser-Hay⁸⁵ et de couplage au palladium de type Sonogashira⁸⁶ nous permettent d'avoir accès à trois différentes classes de composés à partir d'une molécule commune **19** (Schéma 3).

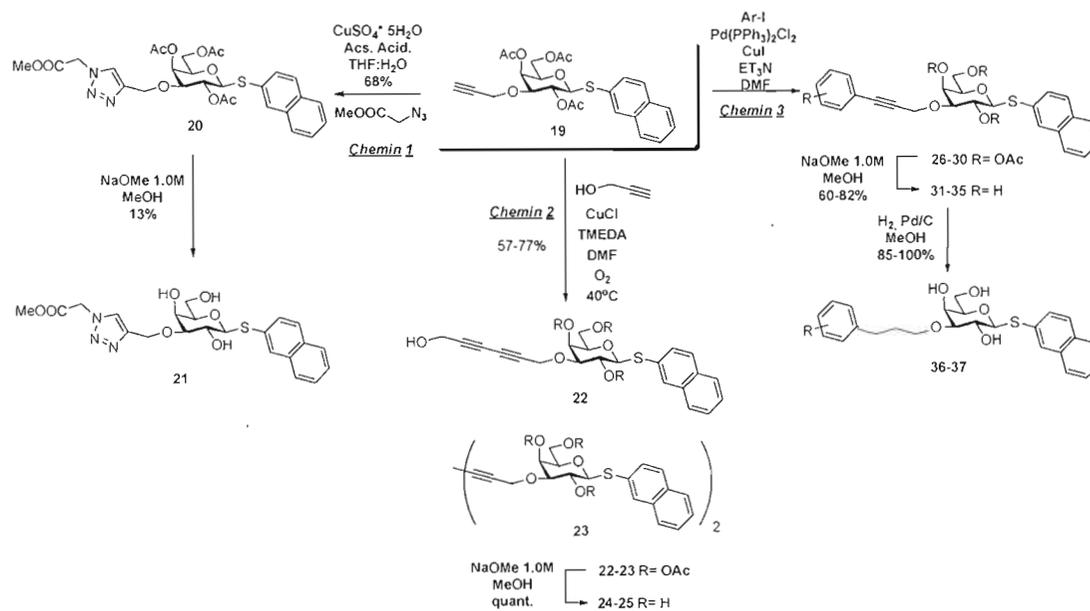


Schéma 3 :Fonctionnalisation du Naphtyl-3-*O*-propargyl-2-, 4-, 6-*O*-acétyl-1-thio-β-D-galactopyranoside **19**.

Le chemin synthétique 1 fait réagir le composé **19** avec un azoture, le sulfate de cuivre pentahydraté ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) et l'ascorbate de sodium (NaAsc). Le triazole **20** correspondant est obtenu avec un rendement de 68%. Le chemin de synthèse 2 représente la voie utilisant le couplage oxydatif de type Glaser-Hay permettant de coupler deux alcynes. Ce couplage peut être utilisé pour coupler un alcyne avec lui-même (homo-Glaser) ou pour coupler deux alcynes différents (hétéro-Glaser). Nous

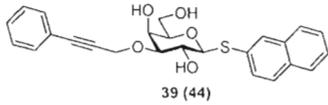
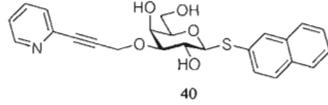
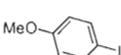
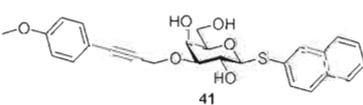
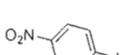
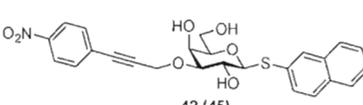
⁸⁴ Touaibia, M.; Shiao, T. C.; Papadopoulos, A.; Vaucher, J.; Wang, Q.; Benhamioud, K. and Roy, R. *Chem. Comm.* **2007**, 380-382.

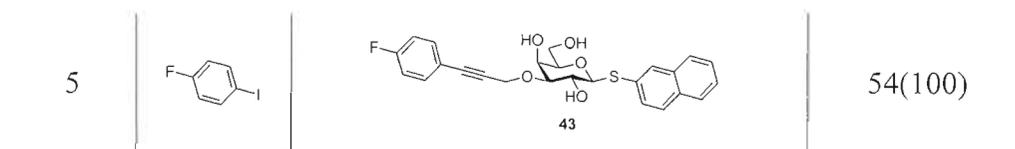
⁸⁵ T. Gibtner, F. Hampel, J.-P. Gisselbrecht, A. Hirsch, *Chem. Eur. J.*, **2002**, *68*, 408-432.

⁸⁶ a) McGlacken, G. P.; and Fairlamb, I. J. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4011-4029. b) Kin, U.; Suk, J.; Naidu, V. R. and Jeong, K.-S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11406-11414.

avons tiré avantage de ces deux approches pour former le dimère **23** issu du produit **19** à 77% ainsi qu'un produit possédant une chaîne latérale allongée de 6 carbones, **22**, en couplant le produit **19** avec l'alcool propargylique avec un rendement de 57%. La voie de dérivatisation 3 utilisant le couplage de type Sonogashira a permis la synthèse de huit composés différents. En faisant réagir le composé **19** dans les conditions classiques de Sonogashira, soit : un iodure d'aryle, de l'iodure de cuivre, du dichlorure-bis(triphénylphosphine) de palladium(II) et de la triéthylamine dans le DMF pour formé les produits **26 à 30**. Ces composés ont tous été déacétylés sous conditions de Zemplén pour obtenir les produits **31-35** dont quelques-uns ont subi l'hydrogénation avec du palladium sur charbon sous atmosphère d'hydrogène afin de donner de la mobilité à la chaîne latérale. Le tableau 7 suivant dresse une liste des différents composés obtenus suite à la voie de synthèse 3 du schéma ci-haut.

Tableau 7 : Produits résultant d'un couplage de type Sonogashira entre **19** et divers iodure d'aryle.

Entrée	Iodure d'aryle	Produits ^a	Rendement (%) ^b
1		 39 (44)	77(85)
2		 40	73
3		 41	74
4		 42 (45)	61(100)



a : les numéros entre parenthèses représentent les produits hydrogénés (s'il y a lieu)

b : les rendements entre parenthèses sont les rendements de l'hydrogénation(s'il y a lieu)

Toutes les structures ont été prouvées par RMN ^1H et COSY afin de vérifier l'absence ou la présence de signaux caractéristiques pour chaque type de produits issus de réactions sur le groupement propargyle. Le proton propargylique, à 2.5 ppm sur le spectre du produit **19**, (spectre du haut, figure 28) a disparu suite aux réactions de Sonogashira (spectre central, figure 28) et de Glaser-Hay (spectre du bas, figure 28) laissant croire que la réaction a bel et bien eu lieu à l'endroit voulu. De plus, chaque molécule a été caractérisée par spectrométrie de masse haute résolution fournissant ainsi une preuve supplémentaire de la réussite des réactions effectuées.

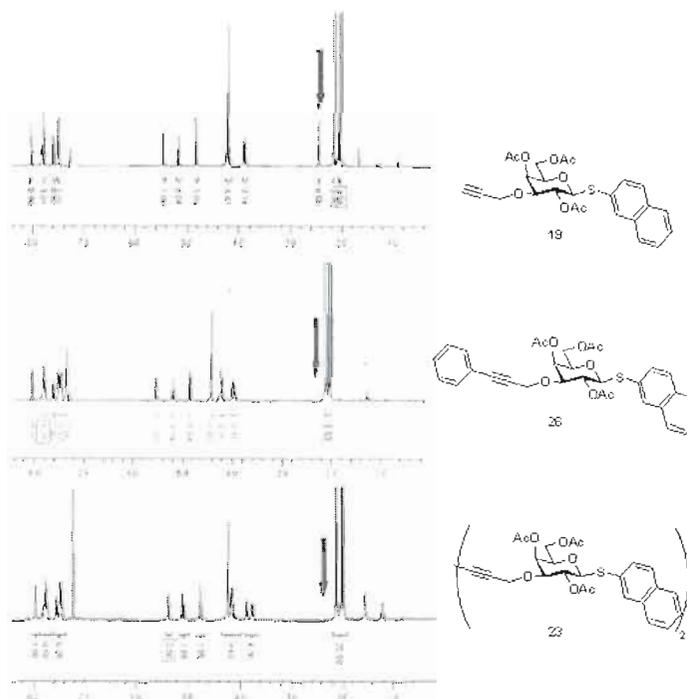


Figure 28: Spectre RMN ^1H des produits **19** (spectre haut), **26** (spectre central) et **23** (spectre du bas).

2.5 Évaluations biologiques

Quelques molécules ont été envoyées au Pr. Imberty pour subir une évaluation biologique préliminaire. Basé sur les résultats obtenus, le reste de la librairie sera testé. Les molécules **14 (JR 127)**, **17 (JR 131)** et **18 (JR 133)** ont été évaluées au moyen d'expériences ELLA et ITC⁸⁷. Le méthyle α -D-galactopyranoside a été utilisé comme inhibiteur de référence. De plus, deux autres molécules, **DEGII 78** et **PC58** démontrant respectivement une forte et une faible affinité pour PA-IL. De plus, le composé **DEGII 144** est le composé à la base du projet discuté dans ce chapitre, soit le 2-Naphtyl 1-thio- β -D-galactopyranoside a également été testé lors de ces expériences. Les résultats obtenus sont très encourageant et certifie le potentiel inhibitoire des molécules présenté un peu plus tôt dans ce chapitre.

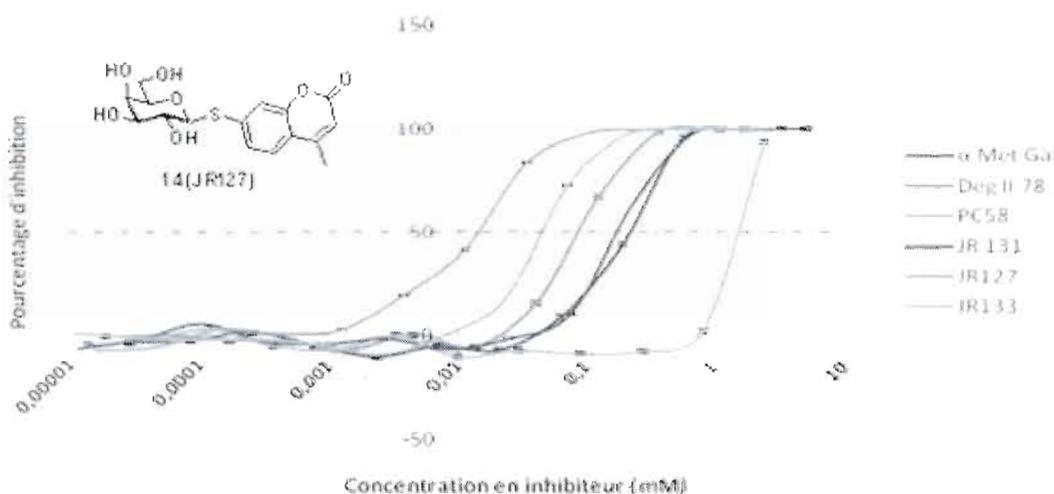


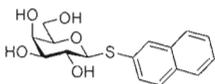
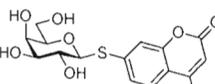
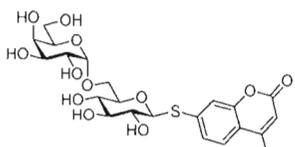
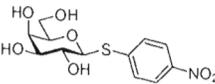
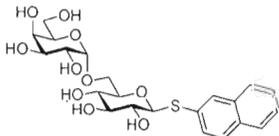
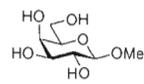
Figure 29: Étude du potentiel inhibitoire de 14, 17 et 18 par test ELLA. Le test a été effectué en triplicata utilisant 3 μ g/mL de PA-IL et 2 mg/mL d'inhibiteur.

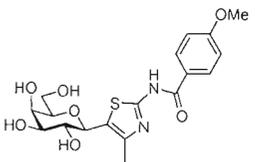
Les résultats du test ELLA montre que **17** possède un potentiel d'inhibition similaire à l'inhibiteur de référence, le méthyle α -D-galactopyranoside (figure 29). Le

⁸⁷ Christensen, T. and Toone, E. J. *Methods Enzymol.* **2003**, *362*, 486-504.

composé **14** possède le plus bas IC_{50} parmi les trois sucres testés. De plus, son potentiel d'inhibition est égal à celui de **DEGII 144**, présentement le meilleur inhibiteur testé contre PA-IL (tableau 8). Ces deux valeurs ne peuvent être comparé l'une à l'autre puisqu'elles proviennent de deux expériences différentes (expérimentateur différent et différent lot de PA-IL).

Tableau 8 : Résultats de **14**, **17** et **18** comme inhibiteurs de PA-IL, évalués par test ELLA.

Inhibiteur	Structure	IC_{50} (μ M)	Potentiel d'inhibition p/r à β -Me-Gal
DEGII 144		10	19
14 (JR127)		20	9.5
18 (JR 133)		50	3.8
DEGII 78		100	1.9
17 (JR 131)		170	1.1
β -Me-Gal		190	1

PC58		1670	0.11
------	---	------	------

Les données de **DEGII 144** ont été obtenues par Bertrand Blanchard.

Le test ITC a été effectué sur les composés **14** et **18**. Les résultats obtenus sont énumérés dans le tableau 5 suivant. Le composé **14** a obtenu un K_D un peu plus faible que **DEGII 144** ($7\mu\text{M}$) mais la différence n'est pas significative. Les mesures de calorimétrie ont été effectuées selon les paramètres suivants : pour **18**, une solution 1.9 mM a été titrée par une solution 0.158 mM de PA-IL. Pour **14**, une solution 0.07 mM (5% DMSO) a été titrée par une solution 0.17 mM de PA-IL. Les résultats de ces expériences sont représentés ci-dessous.

Tableau 9 : Données de microcalorimétrie obtenues pour **14** et **18** face à PA-IL.

Molécule	K_A (10^4 M^{-1})	K_D (μM)	$-\Delta G$ (kJ/mol)	$-\Delta H$ (kJ/mol)	$T\Delta S$ (kJ/mol)
18 (JR 133)	5.03 ± 0.02	18.9	26.9	33.6 ± 0.1	6.7
14 (JR 127)	19.4 ± 0.8	5.16	30.2	45.8 ± 0.8	16.2

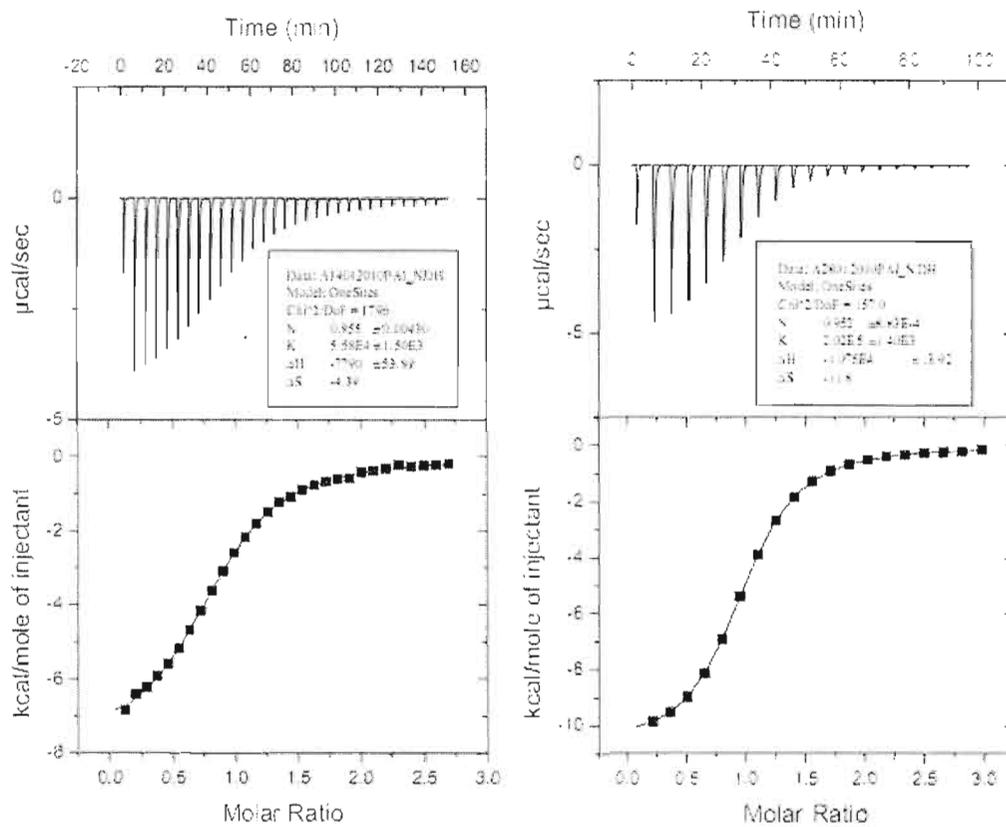


Figure 30: Mesure ITC représentant les données brutes obtenues pour 14 et 18.

CHAPITRE III

SYNTHÈSE DE 2-DÉOXY-C-GALACTOPYRANOSIDES ET DE C-GALACTODENDRIMÈRES COMME INHIBITEURS POTENTIELS DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* LECTINE A

3.1 Effet dendritique

Puisque les interactions ligand-protéine sont très faibles (de l'ordre du millimolaire), la nature tente de compenser pour cette situation en exposant plusieurs copies du ligand sur la surface extracellulaire. Conséquemment, ces interactions sont transformées en forces attractives très puissantes, renforcées naturellement, lorsque plusieurs ligands sont présentés au récepteur ciblé. Ce phénomène provenant d'une synergie et d'un effet coopératif se nomme « cluster » ou effet dendritique. Cet effet tient sa source de l'affinité augmentée d'un glycoside multivalent pour un CRD par l'occupation complète de celui-ci dans le site actif du récepteur. Il est maintenant bien établi que l'effet de multivalence induit une organisation particulière, de type « cluster », à la surface des cellules fournissant une nouvelle stratégie pour le contrôle des chemins signalétiques du corps humain. La synthèse de molécules multivalentes arborant des unités glycosidiques en périphérie demeure une méthode de choix dans l'étude des protéines ainsi que lors de l'élaboration de molécules actives biologiquement. En plus des versions multivalentes des glycomimétiques présent à la surface cellulaire tels que les néoglycoprotéines, néoglycopeptides, glycopolymères ou les glycoparticules, de nouvelles familles de molécules basées sur des inhibiteurs monovalents bien définies ont commencées à voir le jour. Ces classes de molécules se nomment « glycoclusters » et glycodendrimères.

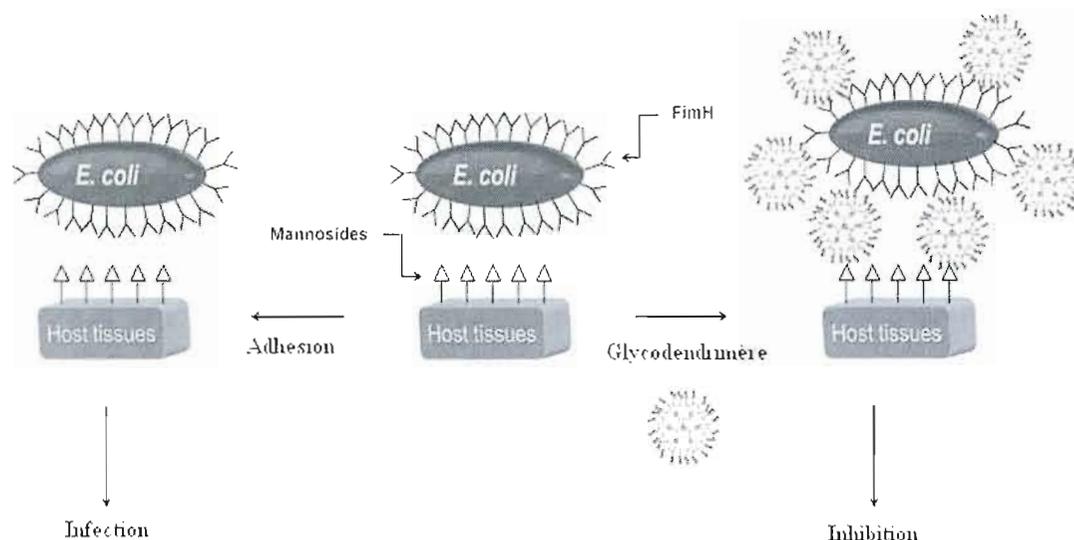


Figure 31: Représentation de l'inhibition de FimH par effet dendritique.

Tel que mentionné au chapitre I, *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie s'attaquant aux patients atteints de maladies pulmonaires chroniques graves, comme la fibrose kystique. Des résultats antérieurs du laboratoire Roy suggèrent qu'en installant une portion hydrophobe comme aglycone, il est possible d'augmenter l'affinité pour les galectines. Le meilleur composé obtenu lors d'études biologiques contre les galectines-1 et -3 est un dérivé du C-allyl galactose décoré avec des groupements phényle et acrylate. Cette étude a aussi porté à la lumière du jour que des composés dimériques du lactose démontraient une bonne efficacité contre gal-1 et gal-3⁸⁸ (figure 32). Ainsi, en effectuant des études par modélisation moléculaire (figure 33) de ces molécules sur PA-IL, nous avons constaté que la partie hydrophobe de l'ester **1** présenté dans la figure 32 interagissait efficacement avec le CRD de PA-IL. Puisque PA-IL est un homotétramère, il nous a semblé logique de tenter de synthétiser des glycoclusters de différentes tailles afin d'évaluer la valence et la rigidité requise pour obtenir une inhibition optimale de PA-IL.

⁸⁸ a) D. Giguère, R. Patnam, J. M. Juarez-Ruiz, M. Neault, R. Roy, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4254-4257. b) Giguère, D.; Bonin, M.-A.; Cloutier, P.; Patnam, R.; St-Pierre, C.; Sato, S. and Roy, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7811-7823.

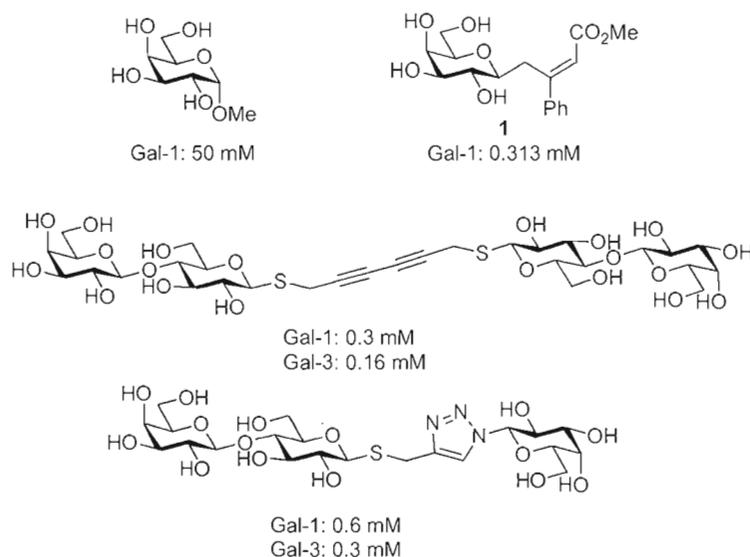


Figure 32: Molécules monovalente et dimérique actives contre Gal-1 et Gal-3.

De plus, la modélisation a démontré que le groupement alcool en position 2 du galactose pointait à l'extérieur du site actif, ainsi, serait-il possible qu'en absence de ce groupement, que le caractère «drug-like» de cette molécule serait accentué et permettrait une meilleure inhibition de PA-IL.

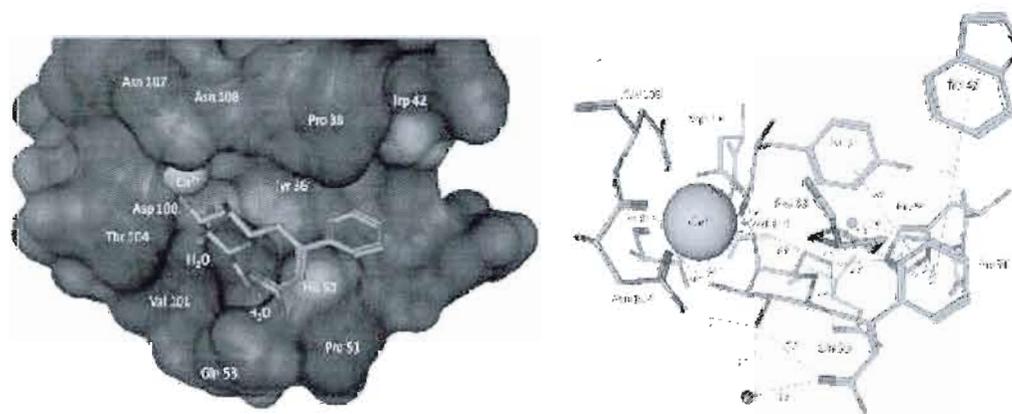


Figure 33: Modélisation sur PA-IL : à gauche : le composé 1 dans le CRD de PA-IL; à droite : acides aminés impliqués lors des interactions protéine-ligand.

3.2 Analyse rétrosynthétique et discussion

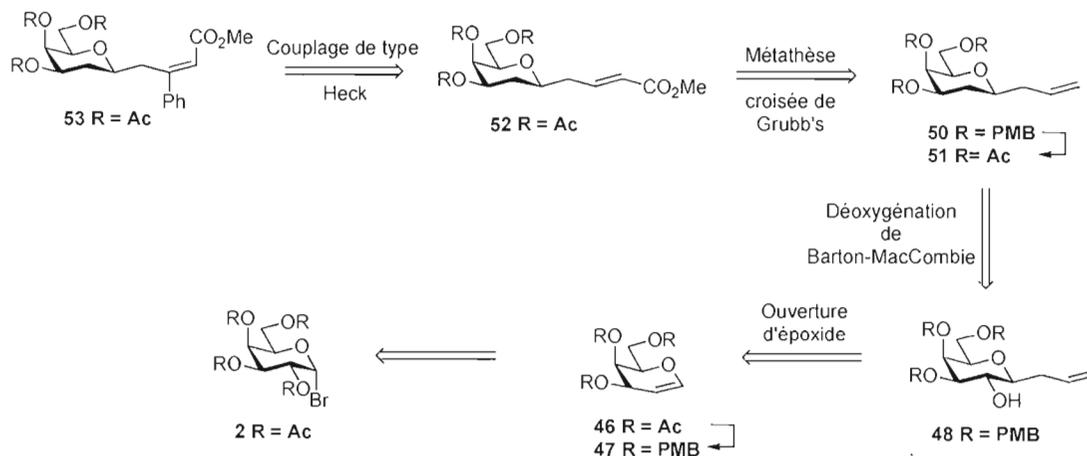


Schéma 4: Analyse rétrosynthétique pour la synthèse d'un 2-désoxy-galactopyranoside.

Le groupement phényle de la molécule **53** peut être introduit par une réaction de couplage de type Heck sur l'alcène issu d'une métathèse croisée de Grubb's effectuée sur le 2-désoxy C-allyl galactopyranoside **51**. Le groupement alcool en position O-2 ayant été retiré par une réaction de déoxygénation de type Barton-MacCombie à partir du composé **48**. Ce groupement allyl pouvant être introduit par l'attaque d'un organomagnésien sur l'époxide formé in situ par l'action du diméthyl-dioxirane sur le galactal correspondant **47**. Finalement, le galactal peut être formé par une réaction d'élimination au zinc sur l'alpha bromo galactose **2**. L'espèce galactal étant un excellent intermédiaire permettant l'introduction de différents nucléophiles s'orientant en bêta sur la position anomérique. Cette voie synthétique est d'autant plus intéressante car elle nous permet d'obtenir le groupement hydroxy en C-2 libre sans passer par une série de protection-déprotection sur le sucre en plus de nous permettre d'introduire le groupement allyle de manière sélective sur le carbone anomérique. La réaction de Barton-MacCombie permet de transformer un groupement alcool par un hydrogène.

Plusieurs applications de cette réaction sur des alcools secondaires et tertiaires sont répertoriés dans la littérature.^{89,90}

Cette réaction requiert l'installation d'un groupement xanthate sur l'alcool ciblé et, par la suite, par un mécanisme radicalaire initié par l'azobisisobutyronitrile (AIBN) et l'hydruure de tributylétain (HSnBu_3), le xanthate est transformé en hydrogène comme le montre la figure 34.

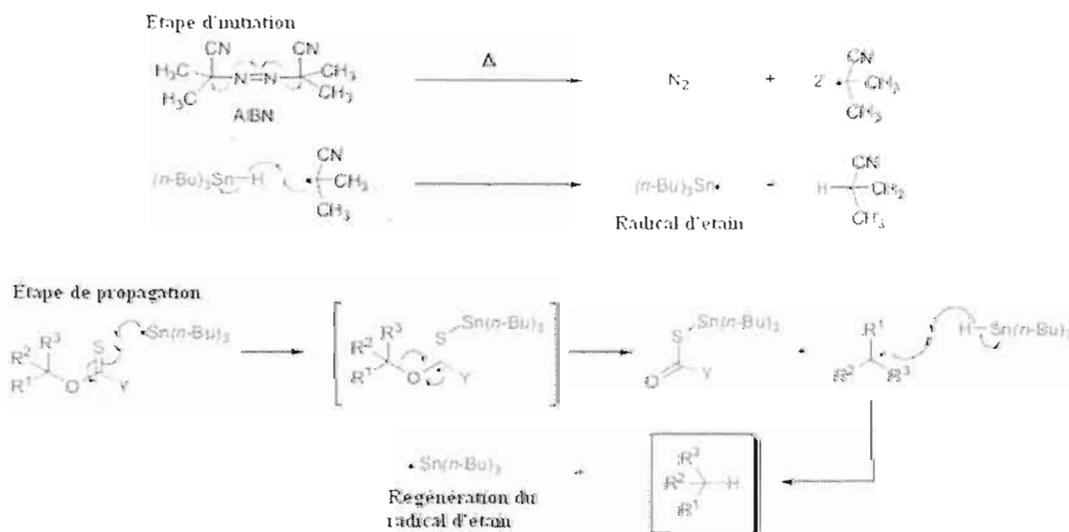


Figure 34: Mécanisme de la réaction de désoxygénation de Barton-MacCombie.⁹¹

Ainsi, la séquence synthétique proposée (schéma 5) commence par l'action du zinc sur l' α -bromo 2, 3, 4, 6-Tétra-*O*-acétyl-D-galactopyranosyle **2** pour obtenir le

⁸⁹ a) Pettus, T. R. R., Inoue, M., Chen, X.-T., Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6160-6168 b) Singh, V., Prathap, S., Porinchu, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4011-4017.

⁹⁰ a) Luzzio, F. A.; Fitch, R. W. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5485-5493. b) Schlessinger, R. H. and Gillman, K. W. *Tet. Lett.* **1996**, 37, 1331-1334.

⁹¹ Kürti, L. and Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Éd: **2005**, 46-47

tri-*O*-acétyl-D-galactal **46** avec un rendement de 60%⁹². Par la suite, les groupements acétyles ont été enlevés en conditions de Zemplén avec un rendement de 100% suivi d'une protection des fonctions alcools avec des groupements *p*-méthoxybenzyles pour obtenir le composé **47** à 84%. Le composé **47** résultant a, par la suite, été soumis aux conditions d'époxydation *in situ* par le DMDO⁹³ suivi d'une attaque nucléophile par l'allyle bromure de magnésium pour obtenir le composé **48** à 50% sur deux étapes. L'attaque en bêta de l'allyle de bromure de magnésium sur l'époxyde a été confirmée par RMN ¹H à l'aide du calcul de la constante de couplage ³J_{H1-H2} de 10 Hz concordant avec la modèle de Karplus. Le précurseur xanthate a été installé sur le composé **48** en faisant réagir celui-ci avec l'hydruure de sodium, le disulfure de carbone, l'iodométhane et des traces d'imidazole pour obtenir le composé **49** avec un rendement de 82%. Le composé **49** a ensuite été soumis aux conditions de Barton-MacCombie⁹⁴ (HSnBu₃, AIBN, 24 heures, reflux) pour obtenir le produit désoxygéné **50** à 43%. Ce résultat est le meilleur obtenu parmi les essais tentés. Nous avons également tenté la même réaction sur un intermédiaire thiocarbamate, mais sans succès. Ainsi, nous avons continué la séquence avec ce résultat malgré la perte de matériel occasionné. Par la suite, les groupements PMB ont été retiré dans un mélange HCl 1.0 M / EtOH⁹⁵ à reflux suivi d'une acétylation classique (Ac₂O, Pyridine, 24 heures, t.p.) pour obtenir le composé **51**. Les méthodes classiques de déprotection du groupement PMB avec 2, 3-dichloro-5, 6-dicyano-1, 4-benzoquinone (DDQ)⁹⁶ et le nitrate d'ammonium de cérium (CAN)⁹⁷ se sont avérées infructueuses.

⁹² Berkowitz, D. B.; Danishefsky, S. J. and Schulte, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4518-4529.

⁹³ Cheshev, P.; Marra, A. and Dondoni, A. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2714-2716.

⁹⁴ Subramaniam, V.; Gurcha, S. S.; Besra, G. S. and Lowary, T. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1083-1094.

⁹⁵ Jenkins, D. L.; Riley, A. M. and Potter, B. V. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7719-7726.

⁹⁶ Ochiai, H.; Ohmae, M. and Kobayashi, S. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 2769-2788.

⁹⁷ Tanaka, R.; Sakano, Y.; Nagatsu, A.; Shibuya, M.; Ebizuka, Y. and Goda, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 159-162.

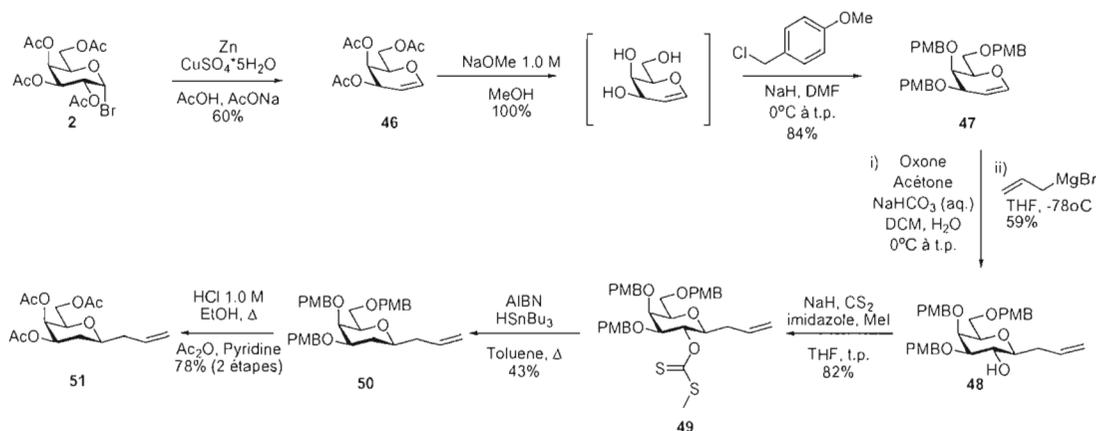


Schéma 5: Synthèse du 2-désoxy-3, 4, 6-Tri-O-acetyl-C-allyl-galactopyranoside **51**.

Une fois la molécule **51** en main, il nous était maintenant possible de passer à la deuxième partie de la synthèse consistant à effectuer la dérivatisation et la fonctionnalisation de l'alcène. Ainsi, l'allyl 2-désoxy 3, 4, 6-Tri-O-acetyl galactopyranoside **51** a été soumis à une réaction de métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle sous l'action du catalyseur de Grubb's deuxième génération pour fournir l'ester insaturé **52** comme seul isomère (*E*) obtenu.⁹⁸ Basé sur diverses expertises antérieures,⁹⁹ l'introduction régiosélective de groupement aryles sur un groupement acrylate a été effectué *via* une réaction stéréospécifique, catalysée au palladium, de type Heck¹⁰⁰ utilisant les conditions de transfert de phase de Jeffrey.¹⁰¹ Une optimisation a été effectuée en utilisant l'iodophényle comme partenaire de couplage en variant les autres paramètres de réactions : temps, température, solvant, base, catalyseur et ligand. Les conditions optimales trouvées

⁹⁸ a) B. Liu, S. K. Das, R. Roy, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2723-2726; b) R. Roy, S. K. Das, *Chem. Commun.* **2000**, *7*, 519-529; c) R. Dominique, B. Liu, S. K. Das, R. Roy, *Synthesis* **2000**, 862-868; d) R. Roy, S. K. Das, R. Dominique, M. C. Trono, F. Hernandez-Mateo, F. Santoyo-Gonzalez, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 565-571; e) R. Roy, R. Dominique, S. K. Das, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5408-5412; f) Y.-J. Hu, R. Roy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3305-3308.

⁹⁹ a) R. Roy, M. C. Trono, D. Giguère, *ACS Symp. Ser.* **2004**, *896*, 137-150; b) R. Roy, S. K. Das, F. Santoyo-Gonzalez, F. Hernandez-Mateo, T. K. Dam, C. F. Brewer, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1757-1762.

¹⁰⁰ a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518-5526; b) H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133-1136; c) H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1083-1090; d) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*: Academic: London, **1985**.

¹⁰¹ S. Sengupta, S. K. Sadhukhan, *Carbohydr. Res.* **2001**, *332*, 215-219.

sont : Pd(OAc)₂ (10 mol %), NaHCO₃ (3.0 éq.), *n*Bu₄NBr (1.0 éq.) dans le DMF (0.16 M) à 85 °C durant 12 h. Seul l'isomère *E*, du cinnamate **53**, a été isolé, concordant ainsi avec de précédant résultats obtenus au laboratoire (schéma 6).⁸⁸

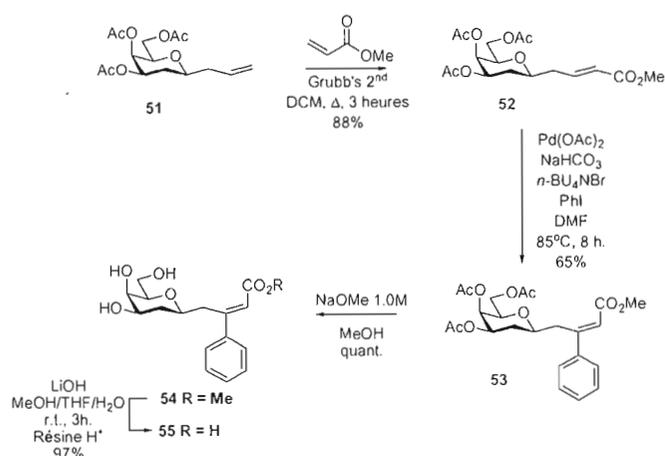


Schéma 6: Fonctionnalisation du composé **51** par métathèse et couplage de Heck.

Les composés **54** et **55** ont été soumis à l'évaluation biologique *in vivo* afin d'estimer leurs efficacités comme inhibiteurs de PA-IL. De plus, le composé **55** a été dérivatisé afin d'obtenir le précurseur requis pour la synthèse de plateforme multivalente. Ainsi, le composé **55** a été soumis aux conditions de couplage peptidique présenté dans le schéma 7 pour obtenir le composé **56** avec 82% de rendement. Le choix de la fonction propargylamine se base sur la stratégie de synthèse de glycoclusters effectuée par chimie « click » sur un coeur arborant des fonctions azotures.

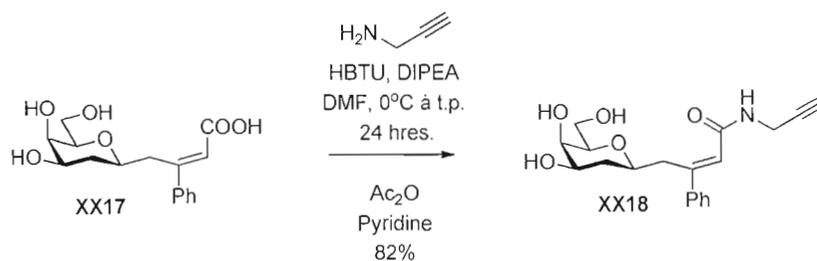


Schéma 7: Synthèse du précurseur multivalent par couplage peptidique.

Plusieurs molécules monovalentes, glycoclusters et glycodendrimères ont été synthétisés lors de ce projet. Toutes ces molécules ne sont pas décrites dans ce mémoire et pour de plus amples informations sur ces dernières, veuillez vous référer à la référence suivante.¹⁰² Plusieurs autres coeurs, présentés dans la figure 35 ci-dessous, ont été synthétisé afin d'étendre la multivalence des glycoclusters. Ces coeurs dendritiques contenant des fonctions propargyles ou azotures en périphéries ont été synthétisé en faisant réagir le chlorure de trimésyle et l'amine correspondante en milieu basique. La dérivation effectuée a permis de déterminer les divers paramètres critiques: la taille, la valence, la compaction et la rigidité des glycodendrimères et glycoclusters finaux afin d'obtenir les paramètres d'inhibitions idéaux. Ces paramètres ont été déterminés *via* une étude systématique basée sur leurs interactions avec PA-II. Les coeurs aliphatiques dérivés du TRIS représentent un échafaudage de choix afin d'effectuer une synthèse accélérée de dendrimères compact contenant des glycosides.¹⁰³ Cette méthode a d'ailleurs été utilisée récemment pour la synthèse de glycodendrons pouvant agir comme vaccins glycosidiques et antigènes antiviraux potentiels.¹⁰⁴

¹⁰² Chabre, Y. M.; Giguère, D.; Blanchard, B.; Rodrigue, J.; Rocheleau, S.; Neault, M.; Papadopoulos, A.; Arnold, A.; Imbert, A. and Roy, R. *In preparation*.

¹⁰³ a) G. R. Newkome, Z.-Q. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2003-2004; b) P. R. Ashton, S. E. Boyd, C. L. Brown, N. Jayaraman, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 756-759; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 732-735.

¹⁰⁴ S.-K. Wang, P.-H. Liang, R. D. Astronomo, T.-L. Hsu, S.-L. Hsieh, D. R. Burton, C.-H. Wong, *Proc. Natl. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 3690-3695.

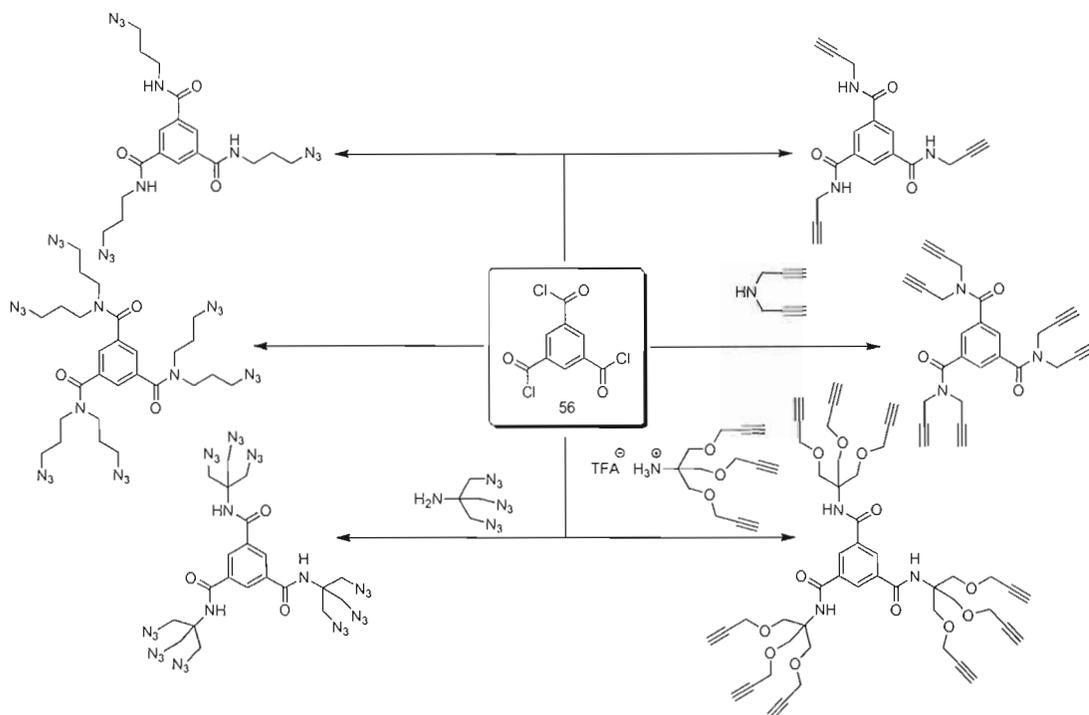


Figure 35: Différents coeurs dendritiques utilisés dans ce projet. Conditions de réactions: DIPEA. DCM, 0oC à t.p. 24 heures. Ces coeurs ont été synthétisés par le Dr. Yoann M. Chabre.¹⁰⁵

Avec ces coeurs dendritiques en place, le composé **56** a été greffé sur le coeur triazoture (figure 35) par réaction « click » catalysée au Cu(I) afin d'obtenir le glycocluster trivalent **57** avec un rendement de 86%. (schéma 8) La déprotection en conditions de Zemplén a permis d'obtenir le cluster **58** déprotégé avec un rendement de 91%. L'analyse par RMN ^1H a prouvé la concordance parfaite de la structure par rapport aux calculs d'intégrations. De plus, le caractère symétrique C_3 du composé **58** a été vérifié conjointement par analyses en RMN ^{13}C et en spectrométrie de masse haute résolution ESI⁺-TOF-MS.

¹⁰⁵ Chabre, Y. M.; Contino-Pépin, C.; Placide, V. Shiao, T. C. and Roy, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5602-5605.

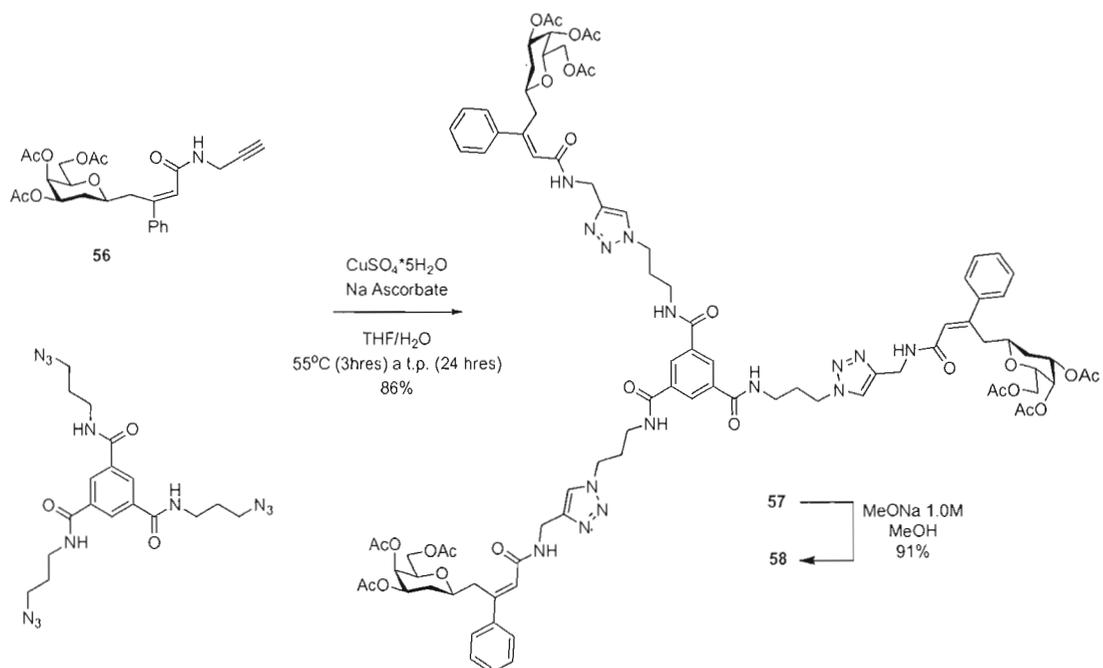
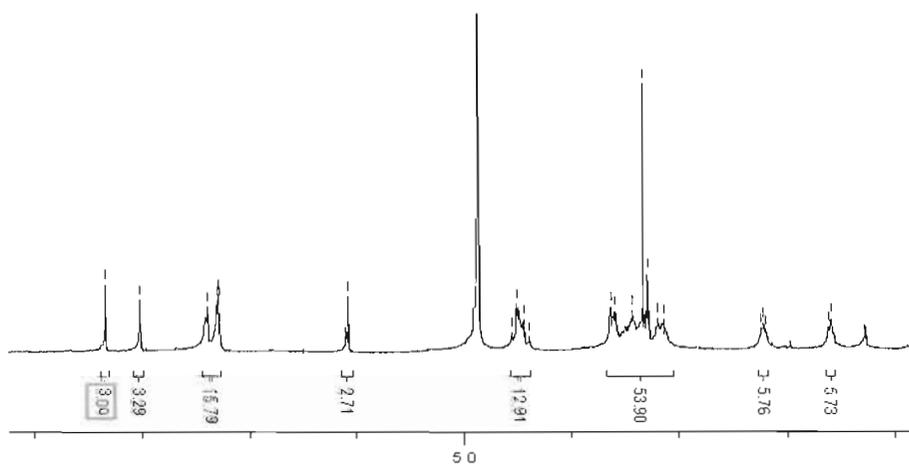


Schéma 8: Synthèse du glycocluster trivalent du composé 56 par chimie «Click».

Cette symétrie C_3 facilite la caractérisation des glycoclusters par RMN ^1H , RMN ^{13}C et spectrométrie de masse. De plus, grâce à la spectrométrie de masse haute résolution, nous avons été en mesure d'obtenir une confirmation additionnelle sur la structure de cette molécule en obtenant une masse mesurée $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ de 498.23. Les spectres RMN ^1H et spectrométrie de masse sont présent dans la figure 6 suivante.



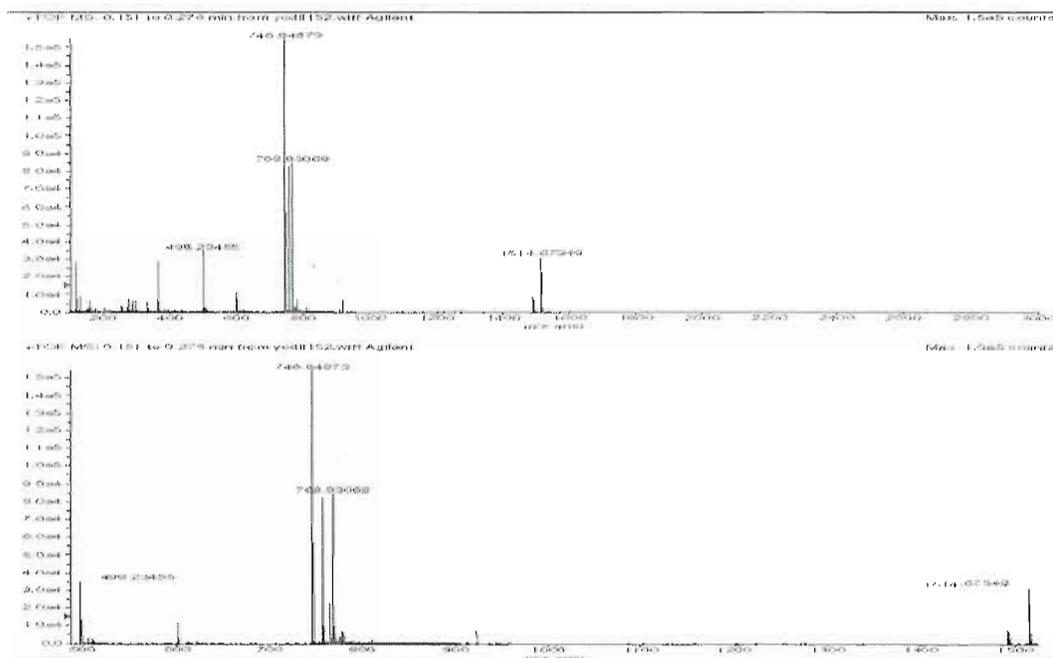


Figure 36: Spectres RMN ^1H et spectres de masse haute résolution du composé 58.¹⁰⁶

Puisque nous sommes en mesure de caractériser les glycoclusters et les glycodendrimères efficacement par RMN ^1H , cette classe de molécules possède ainsi un atout avantageux par rapport aux polymères thérapeutiques tels que le chitosan et le prothecan¹⁰⁷. De plus, la possibilité d'obtenir la masse exacte de ces composés fournit un avantage de plus par rapport aux polymères thérapeutiques desquels il est impossible d'obtenir précisément cette information. L'émergence récente des dendrimères et clusters en thérapeutique est pressenti dans divers champs d'action tels que : la diffusion contrôlée de médicaments, l'imagerie médicale, la thérapie génique, la réparation de tissus et plusieurs autres.¹⁰⁸ Les dendrimères sont au cœur des changements de garde en prévention, diagnostique et traitement des maladies ouvrant la voie à la nanomédecine.¹⁰⁹

¹⁰⁶ Analyse HRMS effectuée par Marie-Christine Tang, Univ. de Montréal. 2009

¹⁰⁷ Haag, R. and Kratz, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1198-1215.

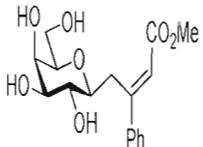
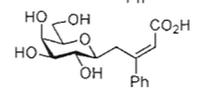
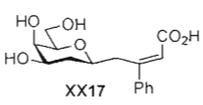
¹⁰⁸ Majoral, J.-P. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1039-1040.

¹⁰⁹ Rolland, O.; Turrin, C.-O.; Caminade, A.-M. and Majoral, J.-P. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 1809-1824.

3.3 Évaluations biologiques

Le potentiel de liaison des quelques inhibiteurs monovalents C-galactopyranosides présentés plus tôt ont été déterminés par deux tests. Premièrement, avec le test « enzyme-linked lectin assay » (ELLA) et deuxièmement par calorimétrie de titrage isotherme (ITC)⁸⁷ avec addition répétitive du ligand à une solution de PA-IL. Les valeurs IC₅₀, les constantes de dissociations (K_D) ainsi que les diverses valeurs thermodynamiques de fixation sont représentés dans le tableau 1 suivant.

Tableau 10: Détermination des valeurs K_D et IC₅₀ pour les dérivées monomérique et multivalentes de 55.

Entrée	Inhibiteurs	ELLA	ITC			
		IC ₅₀ (μM)	-ΔH° (kJ/mol)	-TΔS° (kJ/mol)	-ΔG° (kJ/mol)	K _D (μM)
1	β-Gal-O-Me	150	40.9	16.3	24.6	50
2		720	59.7	40.6	19.1	452
3		170	28.2	2.9	25.3	37
4		1500			<i>n.a.</i> ^[b]	
5	58	<i>n.a.</i> ^[b]			<i>n.a.</i> ^[b]	
6	59	200	52.5	17.6	34.9	740(nM)
7	60	90	63.7	30.1	33.6	1370(nM)

b: ne s'applique pas

Ces études comparatives effectuées avec le β -Gal-*O*-Me comme référence, reconnu comme un meilleur inhibiteur spécifique de PA-IL comparé à l'isomère bêta, a présenté des mesures basses d'IC₅₀ et de K_D respectivement de 150 et 50 μ M par ELLA et ITC. L'entrée 2 est le composé «lead» utilisé comme référence pour ce projet, tandis que l'entrée 3 est son homologue possédant une fonction acide. La mesure de IC₅₀ est relativement élevé avec 720 μ M tandis que son homologue acide a donné une valeur inhibitrice 4 fois plus élevé de 170 μ M. Le test ELLA a fourni une valeur très faible de 1500 μ M pour le composé **55**, nous permettant d'affirmer que le retrait du groupement alcool en C₂ n'a pas permis d'améliorer l'inhibition face à PA-IL. Les entrées 5, 6 et 7 sont les homologues multivalents des composés présentés aux entrées 3 et 4 du tableau 10. Les structures des molécules **58**, **59** et **60** sont présentées dans la figure 37. Encore une fois, l'analyse biologique de chacun des glycoclusters a permis de confirmer que le retrait du groupement alcool en C₂ ne permet pas d'augmenter l'affinité pour PA-IL. En effet, le glycocluster **58**, formé à partir du composé **55**, n'a pu être analysé du à des problèmes de solubilité par rapport aux autres glycoclusters trivalents ayant fournit d'excellentes mesures d'IC₅₀ de 200 et 90 μ M respectivement et de 740 et 1370 nM en ELLA prouvant l'efficacité des composés multivalents. Les données biologiques des autres glycodendrimères synthétisés dans ce projet sont disponibles dans le papier suivant.¹⁰²

Pour conclure, nous avons démontré que des molécules monovalentes β -C-galactopyranosides fonctionnalisées convenablement pourraient représenter une alternative intéressante aux oligosaccharides naturels complexes comme ligands synthétiques pour PA-IL. Nous avons également développé une route synthétique expéditive vers la synthèse de glycoclusters et glycodendrimères de première et de générations supérieures utilisant la chimie des triazoles construite à partir de «building blocks» propargylés et azoturés. L'évaluation biologique de ces composés a permis de démontrer que la présence du groupement alcool en C₂ du galactose est requise dans le but d'avoir de bonnes affinité avec PA-IL. Cela malgré que cet alcool ne soit pas

impliqué dans des interactions majeures avec le CRD de PA-IL. Enfin, une investigation plus approfondie des composés monovalents et multivalents, notamment par la synthèse d'une librairie d'isomère alpha, permettrait de bien compléter cette librairie afin d'identifier les pharmacophores permettant d'obtenir une affinité optimale avec la protéine ciblée: *Pseudomonas aeruginosa*.

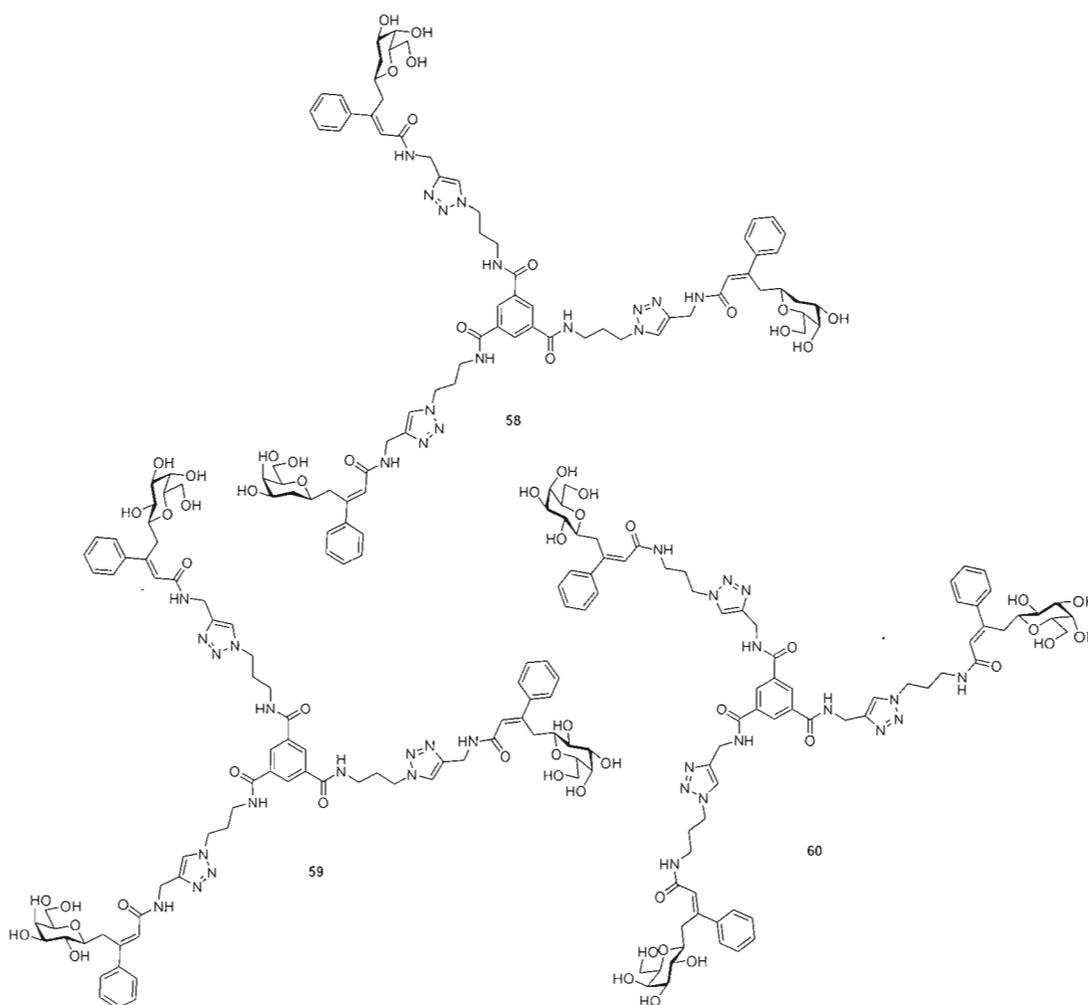


Figure 37: Structures des molécules aux entrées 5, 6 et 7 respectivement du tableau 10. La différence majeure entre les molécules de gauche et de droite est leur route synthétique. Celle de gauche a été synthétisé à partir du coeur tri-azoturées, tandis que celle de droite, à partir du coeur tri-propargylés (voir figure 35)

CHAPITRE IV

DÉVELOPPEMENT D'UNE MÉTHODOLOGIE DE SYNTHÈSE DE PSEUDO C-DI ET -TRISACCHARIDES VIA UNE ALLYLATION STÉRÉOSÉLECTIVE SUR UN C-ALDÉHYDE IMPLIQUANT UN COMPLEXE TITANE-BINOL

4.1. La réaction d'allylation

La fonction carbonyle est parmi les fonctions les plus importantes en synthèse organique. Elle constitue un levier synthétique pouvant être transformé en une multitude de fonctionnalités importantes présentes dans diverses molécules naturelles. La figure 38 montre quelques réactions pouvant être effectuées sur un carbonyle afin d'introduire de nouvelles fonctionnalités. Parmi ces réactions, la réaction d'allylation est d'une grande utilité. Cette réaction d'addition, d'une espèce organométallique sur un aldéhyde ou une cétone, permet de générer des liens carbone-carbone. Un exemple classique de ce type de réaction est la réaction de Grignard, découverte par le chimiste du même nom aux alentours de 1900, fût un des premiers pas vers la découverte de réactions organométalliques engendrant la formation de lien carbone-carbone.

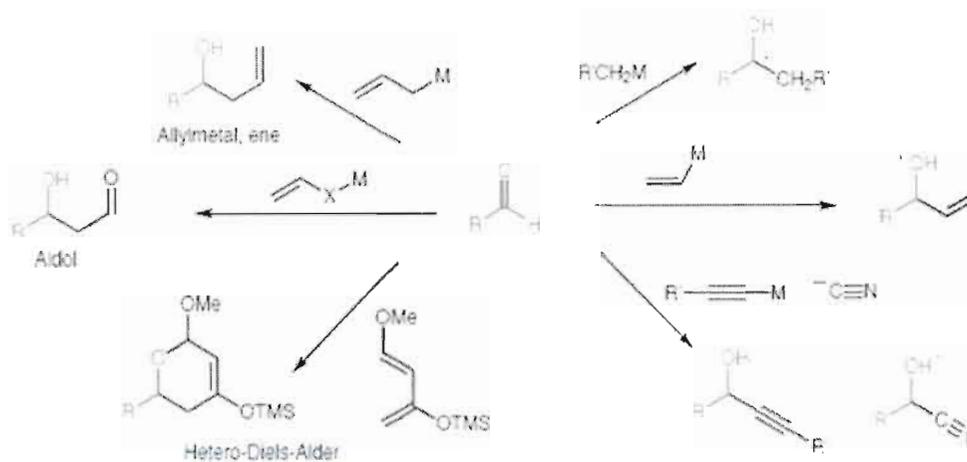
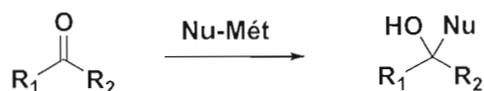


Figure 38: Exemples de réactions sur la fonction carbonyle.¹¹⁰

Par contre, un problème persiste, le carbonyle (aldéhyde ou cétone), sur lequel on effectue la réaction, possède deux faces pouvant être attaquées. Dans le cas où les groupements R1 et R2 sont identiques, un seul produit est obtenu mais, lorsque $R_1 \neq R_2$, deux produits de stéréochimies différentes peuvent être obtenus selon la face attaquée (figure 39).

Cas 1: $R_1 = R_2$



Cas 2: $R_1 \neq R_2$



Figure 39: Représentation d'addition sur un carbonyle où 1) les deux faces sont équivalentes et 2) les deux faces sont différentes.

¹¹⁰ Charrette, A. B. Notes de cours Synthèse stéréosélective de composés organiques CHM-6315 Chapitre 4, p:2.

Le cas 2 a donné lieu au développement de méthodologies permettant de favoriser une face par rapport à l'autre. Certaines stratégies utilisent l'encombrement stérique (approche Felkin-Anh) dans le but de bloquer une face d'approche. Une autre utilise un acide de Lewis mono- ou bidentate permettant de tirer avantage des autres fonctionnalités présentes sur la molécule (Cram-Chélate vs Felkin-Anh). En 1968, Felkin et Anh stipulèrent qu'il est possible de prédire la stéréochimie du produit majoritaire lors d'une attaque nucléophile sur une fonction carbonyle acyclique selon un modèle simple. Ainsi, en plaçant le groupement le plus gros (L) perpendiculaire au carbonyle en projection de Newman, deux angles d'attaques s'offrent au nucléophile. L'attaque favorisée se fera du côté du groupement le plus petit afin de minimiser l'encombrement stérique, lors de l'attaque du nucléophile, comme illustré à la figure 40.¹¹¹

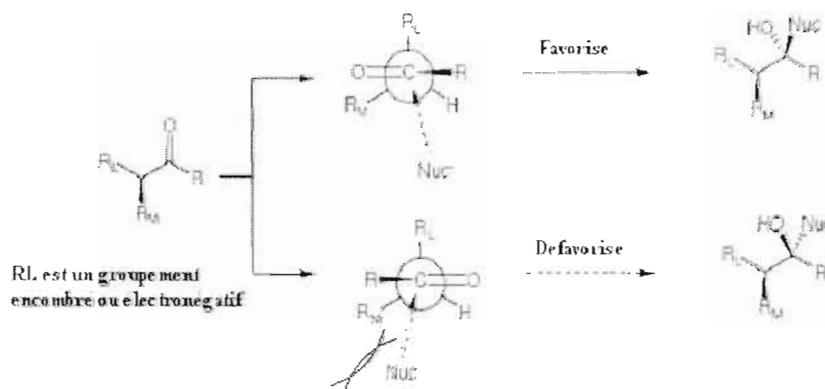


Figure 40: Représentation du modèle Felkin-Anh.¹¹²

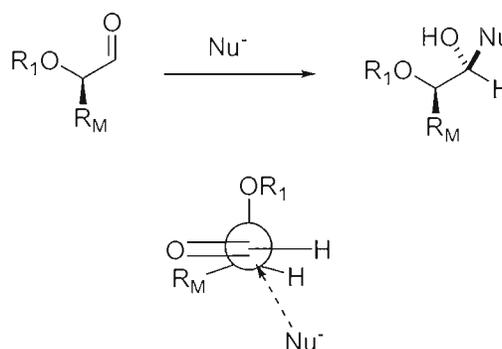
L'approche Cram-Chelate stipule qu'avec l'ajout d'un acide de Lewis bidentate, il est possible de renverser le produit majoritaire prédit par le modèle de Felkin-Anh si le carbonyle possède un groupement chélatant en alpha ou en bêta tels que des alcools, des amines, des alcools protégés et plusieurs autres. Par contre, il est à noter que lorsqu'un groupement alcool est protégé avec un trityl ou un silyl, la

¹¹¹ Chérest, M.; Felkin, H. and Prudent, N. *Tet. Lett.* **1968**, *18*, 2199-2204.

¹¹² Charrette, A. B. *Notes de cours Synthèse stéréosélective de composés organiques* CHM-6315, **2009** Chapitre 4. p:15.

chélation n'a pas lieu.¹¹³ Dans le cas du trityl, l'encombrement stérique rend les doublets d'électrons de l'oxygène moins accessible pour la chélation. Dans le cas des groupements silylés, les doublets d'électrons sont plus compact et donc moins disponible pour faire une chélation (figure 41).

Prédiction Felkin-Anh



Prédiction Cram-Chelate

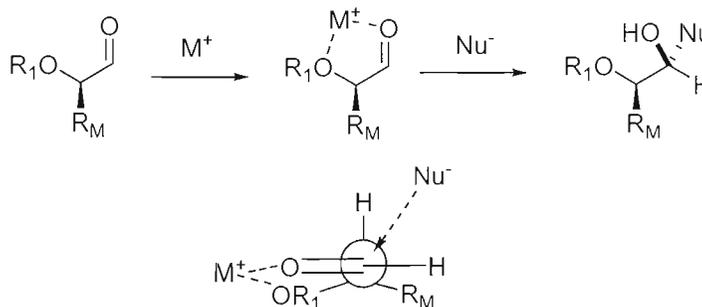
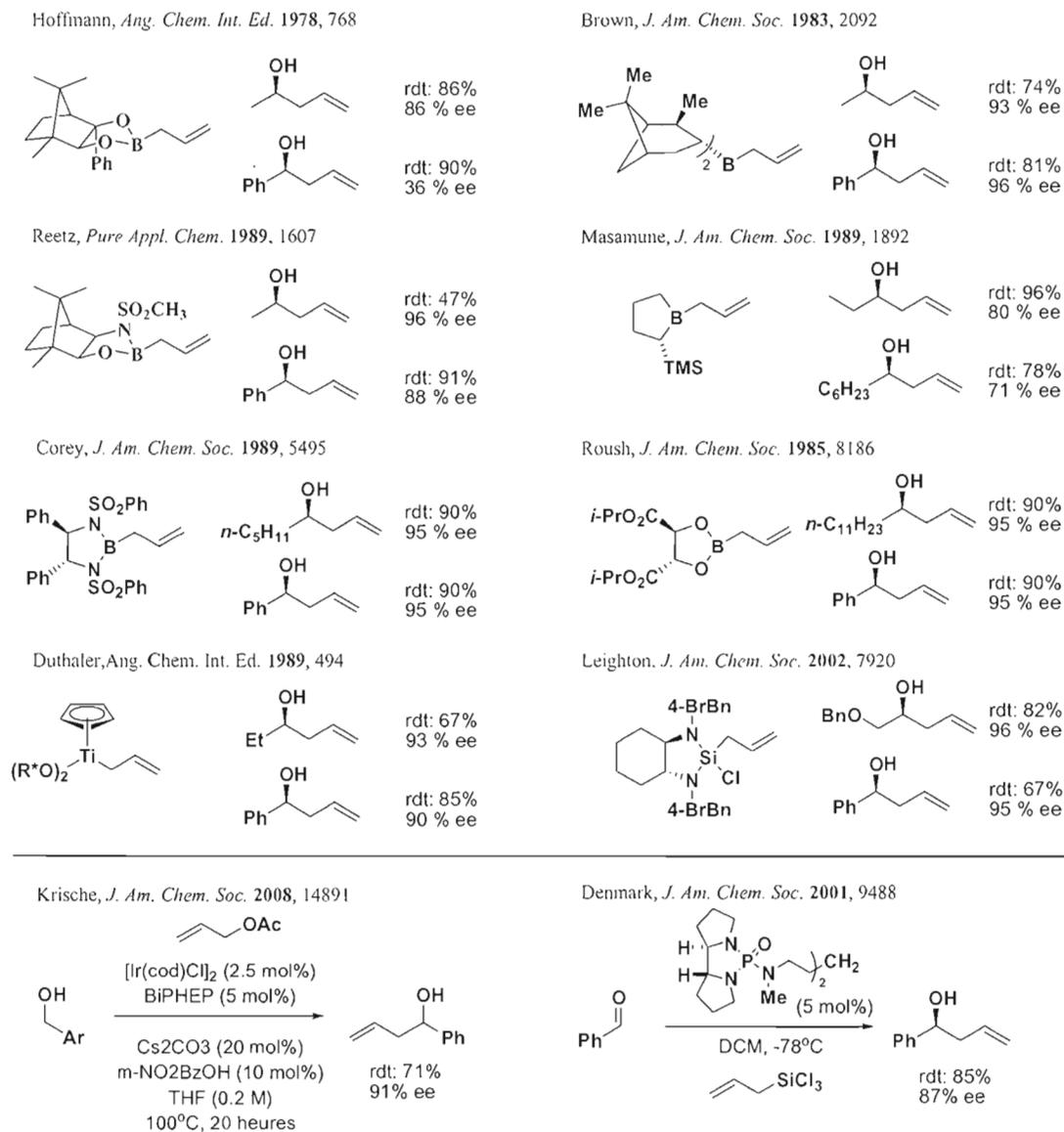


Figure 41: Représentation du modèle Cram-Chélate

D'autres stratégies consistent à utiliser une acide de Lewis chiral ou à greffer le nucléophile sur un métal complexé à un ligand chiral. Ces deux dernières approches ont donné lieu à l'élaboration de divers auxiliaires chiraux permettant de favoriser l'attaque d'une seule face du carbonyle. Suite aux succès de ces diverses approches, plusieurs groupes de recherche se sont attaqués au développement de versions catalytiques de ces diverses additions stéréosélectives. Plusieurs méthodes sont illustrées dans la figure 42.

¹¹³ a) Mori, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5055-5065. b) Eliel, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1778-1784.

Figure 42: Résumé de diverses allylations stéréosélectives¹¹⁴¹¹⁴ Kim, I. S.; Ngai, M.-Y. and Krische M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 14891-14899.

4.2 Analyse rétrosynthétique

L'objectif du projet est de mettre sur pied une méthodologie itérative permettant la synthèse stéréosélective de pseudo *C*-trisaccharides. Voici l'approche rétrosynthétique du projet:

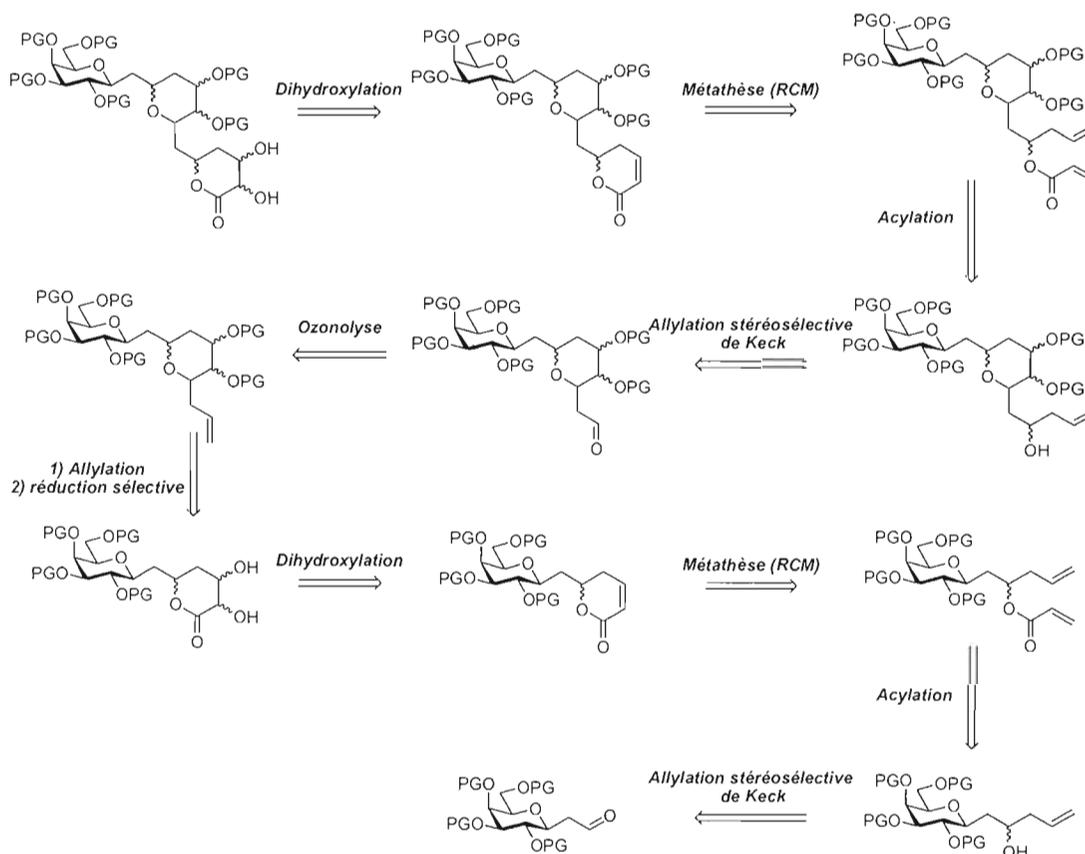
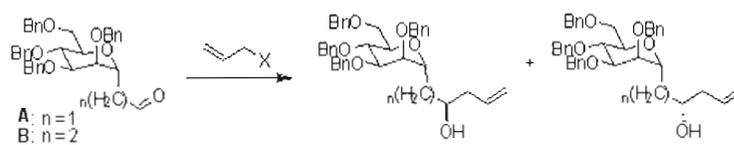


Schéma 9: Schéma rétrosynthétique de la synthèse de *pseudo C*-trisaccharides.

Cette séquence synthétique s'appuie sur une réaction d'allylation stéréosélective de Keck utilisant un catalyseur titane-binol. Cette méthode s'est avéré être celle, parmi les diverses utilisées, à fournir les meilleurs ratios diastéréomériques. Le tableau suivant montre les différentes méthodes tentées, avant mon arrivée au laboratoire Roy, sur le mannose par mon collègue Philippe Cloutier. La stratégie initiale était d'utiliser un acide de Lewis bidentate qui pourrait complexer à la fois l'oxygène

endocyclique et à l'oxygène de l'aldéhyde. Ainsi, cette complexation permet de favoriser une face d'attaque par rapport à l'autre. Cette méthode permettrait d'éviter l'utilisation de l'allylation de Keck impliquant l'utilisation d'un catalyseur complexe.

Tableau 11: Tableau d'optimisation pour l'allylation d'un α -C-aldéhyde du mannose. Travaux effectués par Philippe Cloutier.



Entrée	Aldéhyde	Méthode	Ratio ^a (R/S)	Rendement ^b (%)
1	A	allylMgBr	55/45	75
2	A	AlCl ₃	50/50	52
3	A	SnCl ₄	80/20	83
4	A	BF ₃ -OEt ₂	40/60	81
5	A	TiCl ₄	40/60	25
6	A	(+)-Ipc ₂ B-allyl	79/21	83
7	A	(-)-Ipc ₂ B-allyl	9/91	89
8	A	Ti(OiPr) ₄ /(S)-Binol (0.1 éq)	>5/95	71
9	A	Ti(OiPr) ₄ /(R)-Binol (0.1 éq)	>95/5	84
10	B	Ti(OiPr) ₄ /(S)-Binol (0.1 éq)	>95/5	79
11	B	Ti(OiPr) ₄ /(R)-Binol (0.1 éq)	>5/95	76

^a: Ratios déterminés par RMN¹H

^b: Les rendements se réfèrent aux produits purs isolés

La réaction d'allylation de Keck utilise un catalyseur titane-binol formé *in situ* lors de la réaction. Ce catalyseur exécute deux fonctions primordiales dans la réaction : premièrement, il agit comme acide de Lewis en activant l'aldéhyde sur lequel aura lieu l'attaque nucléophile; deuxièmement, les ligands binols bloqueront une des deux faces du carbonyle obligeant le nucléophile à attaquer uniquement la face accessible. Cette réaction stéréosélective est intéressante puisque les deux énantiomères du Binol sont peu coûteux et disponibles commercialement. De plus, le ligand chiral peut être récupéré lors de la purification de la réaction et réutiliser lors de réactions subséquentes.¹¹⁵ La figure ci-dessous est une représentation de l'état de transition proposé obtenu par modélisation. Après la formation du complexe titane-

¹¹⁵ Keck, G. E.; Tarbet, K. H. and Geraci L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467-8468.

binol, l'allylstannane se lie au métal qui se complexe à l'aldéhyde permettant à la réaction de s'effectuer.

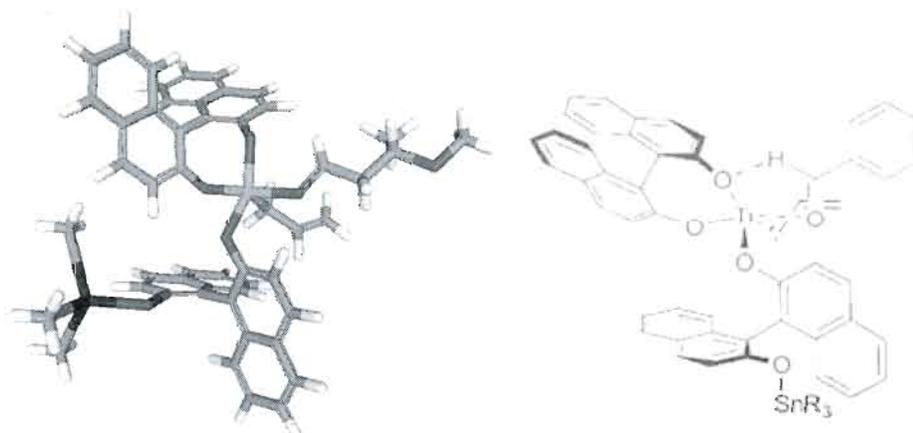


Figure 43: État de transition proposé pour l'allylation de Keck: à gauche) par modélisation; à droite) état de transition proposé par E. J. Corey.¹¹⁶

Le mécanisme exact de cette réaction d'allylation n'est pas entièrement élucidé jusqu'à ce jour. Par contre, divers postulats affirment que l'acide de Lewis chiral activerait l'aldéhyde pour ensuite subir l'attaque du tributylallylstannane. Subséquemment à l'attaque, l'alkoxyde de titane effectue une transmétallation permettant la régénération de l'espèce Ti(IV) permettant au cycle catalytique de recommencer son travail. Cette transmétallation peut être favorisée par l'ajout de certains additifs tel que *i*-PrSSiMe₃.¹¹⁷ D'autres études ont suggéré l'implication possible d'une espèce dimérique du complexe titane-binol.¹¹⁸ De plus, la présence du lien hydrogène illustré à la figure 43 serait un facteur déterminant de la stéréochimie finale.¹¹⁹

¹¹⁶ Kürti, L. et Czakó, B. *Strategic Applications of Named reactions in Organic Synthesis*. Éd. 2005, Elsevier. 236-237.

¹¹⁷ Yu, C.-M.; Choi, H.-S.; Jung, W.-H. and Lee, S.-S. *Tet. Lett.* 1996, 37, 7095-7098.

¹¹⁸ Faller, J. W.; Sams, D. W. and Liu, X. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 1217-1218.

¹¹⁹ Corey, E. J. and Lee, T. W. *Chem. Comm.* 2001, 1321-1329.

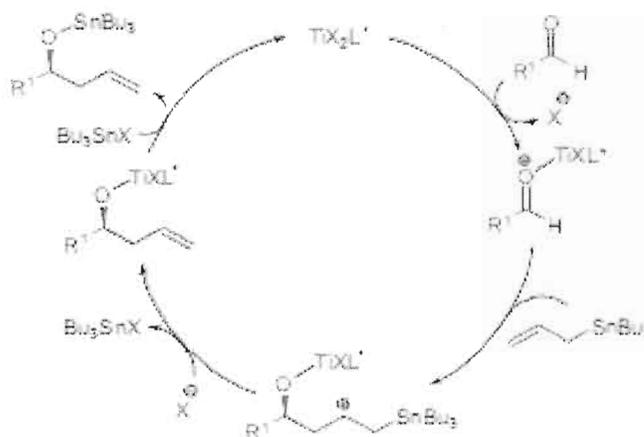


Figure 44: Cycle catalytique de l'allylation de Keck.¹¹⁶

4.3 Synthèse et discussion

La synthèse de l'aldéhyde **65** de départ a été effectuée selon la séquence décrite dans le schéma 10. Le composé **2** a réagi avec le bromure d'allylmagnésium lors d'une réaction de substitution nucléophile d'ordre 2 (S_N^2) suivi d'une acétylation avec l'anhydride acétique pour obtenir le produit **63** avec un rendement de 40%. Le produit **63** a ensuite été soumis aux conditions de déprotection d'acétate de type Zemplén pour obtenir le β -C-allyl galactopyranoside suivi immédiatement d'une tétrabenzylation sous l'action de l'hydrure de sodium dans le DMF pour obtenir le produit **64** dans un rendement de 74%. Par la suite, la double liaison a été transformé en aldéhyde via une réaction d'ozonolyse pour obtenir le β -C-aldéhyde 2, 3, 4, 6-tétrabenzyl galactopyranoside **65** avec un rendement de 97%.

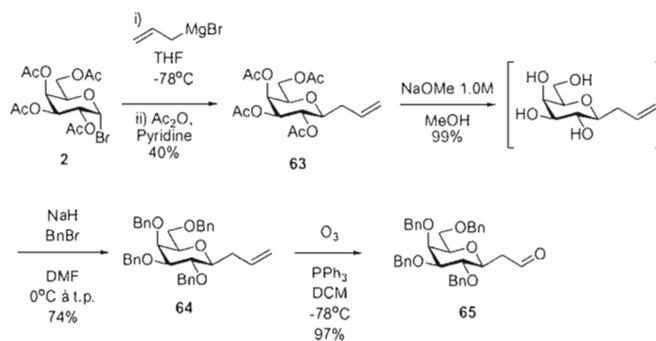


Schéma 10: Synthèse du C-aldéhyde 2,3,4,6-tétrabenzyl galactopyranoside 65

Une fois l'aldéhyde **65** en main, la réaction d'allylation stéréosélective a été effectuée. Plusieurs acides de Lewis ont été utilisés lors de cette optimisation de méthode. Les résultats obtenus lors des divers essais sont représentés dans le tableau 12. Malgré les bons rendements obtenus pour certains acides de Lewis, la méthode de Keck demeure privilégiée allant chercher jusqu'à 99:1 de ratio diastéréomérique en faveur du produit désiré.

Tableau 12: Résultats d'allylation avec divers acides de Lewis sur le β-C-aldéhyde galactopyranoside **65**.

Entré	Acide de Lewis	Ratio (R/S)	Rendement (%)
1	aucun	50/50	73
2	Ti(OiPr) ₄	-	-
3	AlCl ₃	50/50	15
4	BF ₃ *OEt ₂	50/50	32
5	SnCl ₄	50/50	71
6	TiCl ₄	60/40	38

a: ratio déterminé par RMN ¹H

b: rendement isolé.

Les résultats insatisfaisants obtenus suites aux multiples réactions de différents acides de Lewis sur le composé **65**, nous nous sommes alors attardé à l'utilisation de l'allylation stéréosélective de Keck. Cette réaction a d'abord été testé sur les aldéhydes alpha et bêta afin d'étudier la différence de réactivité et sélectivité entre ces deux molécules similaires. Le chemin synthétique permettant d'obtenir le C-aldéhyde alpha est illustré sur le schéma 11. Débutant avec l' α -bromo-D-galactopyranoside, la réaction de Sakurai¹²⁰ dans l'acétonitrile a permis l'installation du groupement allyle en position anomérique avec un rendement de 80% pour obtenir le produit **66**. L'utilisation de l'acétonitrile comme solvant permet de bloquer la face bêta lors de l'attaque du nucléophile. En effet, suite à la formation de l'oxonium, l'attaque de l'acétonitrile, plus rapide que l'attaque du nucléophile, participe favorablement, avec l'effet anchimérique, à stabiliser l'oxonium et bloquer la face bêta du même coup. Par la suite, la déprotection des acétates en milieu basique a permis d'obtenir le composé déprotégé avec un rendement de 91% suivi d'une tétrabenzylation en présence de bromure de benzyle sous l'action de l'hydrure de sodium dans le DMF pour obtenir l'alpha 2,3,4,6-Tétra-O-benzyl galactopyranosyl 1-propene **67** avec 62% de rendement. En conditions d'ozonolyse, le produit **67** a été converti en aldéhyde **68** avec un rendement de 88%.

¹²⁰ Giannis, A. and Sandhoff, K. *Tet. Lett.* **1985**, 26, 1479-1482.

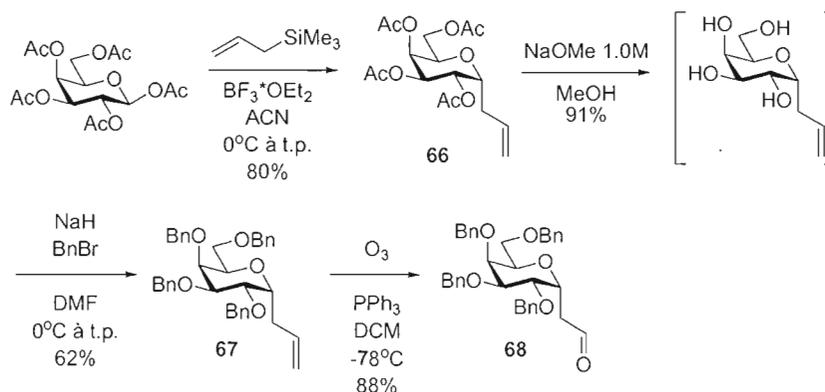


Schéma 11: Schéma de synthèse pour le α -C-aldéhyde galactopyranoside

La réaction d'allylation a permis d'obtenir d'excellentes stéréosélectivités pour chacun des aldéhydes respectivement. Malgré les faibles rendements obtenus pour ces réactions et après plusieurs tentatives d'optimisations, aucune amélioration n'a été observée. Par contre, lorsque la chaîne reliant la fonction aldéhyde à la portion galactose est allongée d'un carbone, les rendements augmentent de 30% et la diastéréosélectivité est maintenue. Ces réactions sont beaucoup moins propres et les deux diastéréoisomères possèdent le même R_f rendant leur séparation impossible par chromatographie sur gel de silice. Après divers essais, la séparation de ces diastéréoisomères a été abandonnée. Par contre, après avoir réalisé ces réactions, nous nous sommes demandé quelles pourraient être la ou les raisons de cette baisse drastique de rendement entre les aldéhydes homologués de un carbone et les aldéhydes **65** et **68**. De plus, cette réaction ayant été utilisée avec succès par d'autres membres du laboratoire sur des sucres différents. Peut-être le groupement protecteur utilisé joue un rôle lors de l'activation par l'acide de Lewis chiral. Une différence de réactivité entre les aldéhydes sur des sucres différents est très probablement envisageable. Ce point demanderait une investigation plus approfondie en utilisant divers groupements protecteurs sur un même sucre.

Tableau 13: Résultats obtenus pour la réaction d'allylation stéréosélective de Keck.

Entrée	Aldéhyde	Méthode	Ratio ^a (R/S)	Rendement ^b (%)
1	65	allylMgBr	50/50	73%
2	68	allylMgBr	50/50	85%
3	65	R-Binol/Ti(OiPr) ₄	>95/5	26%
4	65	S-Binol/Ti(OiPr) ₄	>5/95	56%
5	68	R-Binol/Ti(OiPr) ₄	>95/5	25%
6	68	S-Binol/Ti(OiPr) ₄	>5/95	28%

a: ratio déterminé par RMN ¹H

b: rendement isolé.

Comme mentionné dans le tableau ci-haut, les ratios ont été déterminés par RMN ¹H 600 MHz sur le produit brut de chaque réaction. La figure 45 suivante représente un exemple de spectre RMN ¹H brut ainsi que le ratio obtenu en traitant le spectre. Les signaux choisis pour la détermination sont les signaux des protons allyliques ajoutés lors de la réaction. Ces signaux sont facilement identifiables en RMN ¹H car, nos molécules ne possèdent aucun signal voisin dans la zone des protons allyliques.

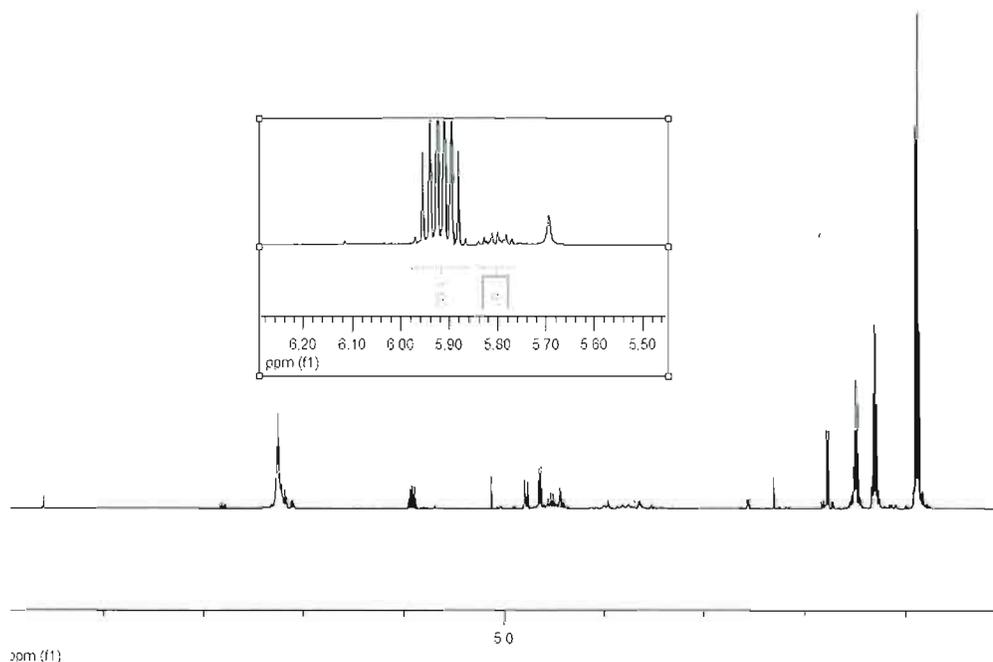


Figure 45: Exemple de détermination des ratios par RMN ^1H 600 MHz.

4.4 Détermination de la stéréochimie des alcools homoallyliques *via* la méthode de Mosher par RMN ^1H .

Une fois les ratios déterminés, nous nous sommes attaqués à la détermination de la stéréochimie absolue de nos molécules. Plusieurs approches peuvent être utilisées pour déterminer la configuration absolue par RMN.¹²¹ Parmi ces dernières, la dérivation avec un composé chiral (CDA) est très utilisée. L'acide mandélique (MPA) ou l'acide 2-phénylbutyrique (la méthode de Helmchen)¹²² sont deux méthodes connues pour la méthode des CDAs. Une deuxième méthode est la double dérivation d'un centre chiral avec un auxiliaire chiral. Cette approche utilise des

¹²¹ Seco, J. M.; Quinoa, E. and Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-117.

¹²² a) Helmchen, G.; Ott, R. and Sauber, K. *Tetrahedron. Lett.* **1972**, 3873. b) Helmchen, G. *Tetrahedron. Lett.* **1974**, 1527.

esters possédant un centre quaternaire alpha au carbonyle. Les esters de Mosher, l'acide 2-méthoxy-2-(1-naphtyl)propionique¹²³ et plusieurs dérivés binaphtyls¹²⁴ ont été développés pour cette méthode. L'approche que nous avons choisie est une double dérivation et implique la dérivation des alcools homoallyliques avec des auxiliaires chiraux pour ensuite les analyser par RMN. L'addition de ces auxiliaires chiraux aura comme conséquence de changer l'environnement chimique autour du centre asymétrique analysé qui se traduira par un changement de déplacement chimique des signaux de part et d'autre du centre asymétrique. Cette méthode est basée sur l'assomption que certains conformères seront plus représentatifs dans des composés dérivatisés. Ainsi, nous avons dérivatisé nos alcools avec les acides (R)- et (S)- α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétique (MTPA), tel que rapporté par le groupe de Mosher en 1968.¹²⁵ Suite à l'estérification de chacun des alcools avec les deux énantiomères MTPA, les spectres RMN ¹H seront comparés afin de déterminer la configuration absolue. Il est à noter que (S)-MTPA donne l'ester (S)-MTPA correspondant.¹²⁶ Cette approche utilisant la RMN ¹H pour l'assignation de la configuration est basée sur l'effet anisotrope du groupement phényle de l'auxiliaire chiral MTPA exercé sur les groupements R₁ et R₂. (figure 46) Le groupe de Mosher a proposé que la conformation la plus représentative de l'ester MTPA est celle où le carbonyle est dans le plan que le groupement CF₃. Ainsi, les protons sur le groupement R₂ seront blindés par le phényle pour l'ester (R)-MTPA tandis que les protons sur R₁ resteront inchangés. Évidemment, l'inverse s'appliquera pour l'ester (S)-MTPA du même alcool où R₁ sera blindé et R₂ restera inchangé. Ces blindages sélectifs seront

¹²³ a) Harada, N.; Watanabe, M.; Kuwahara, S.; Sugio, A.; Kasai, Y. and Ichikawa, A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2000**, *11*, 1249. b) Ichikawa, A.; Ono, H.; Hiradate, S.; Watanabe, M. and Harada, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1167.

¹²⁴ Fukushi, Y.; Yajima, C. and Mizutani, J. *Tetrahedron. Lett.* **1994**, *35*, 599.

¹²⁵ a) Dale, J. A. and Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3732-3738. b) Dale, J. A.; Dull, D. L. and Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549. c) Dale, J. A. and Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519. d) Sullivan, G. R.; Dale, J. A. and Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2143-2147.

¹²⁶ Joshi, B. S. and Pelletier, S. W. *Heterocycles*, **199**, *51*, 183-184.

exprimés en utilisant le paramètre « $\Delta\delta^{SR}$ » représentant la différence de déplacement chimique d'un même proton dans l'ester (S)-MTPA et l'ester (R)-MTPA.

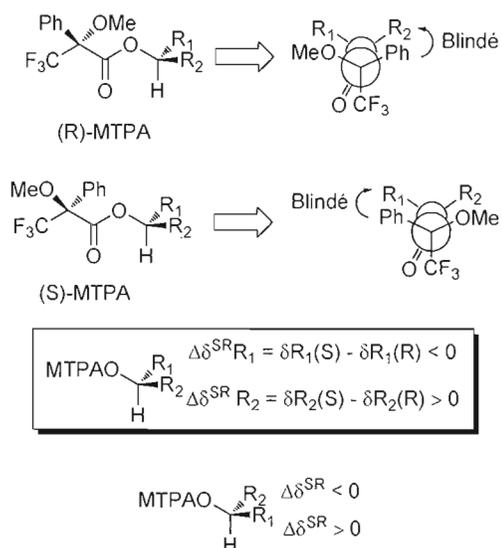


Figure 46: Modèle proposé par le groupe de Mosher: assignation de la configuration absolue et signe attendu pour les $\Delta\delta^{SR}$.¹²⁵

Ainsi, tous les protons déblindés dans l'ester (R)-MTPA présenteront une valeur ($\Delta\delta^{SR}$) positive et tous les protons déblindés dans l'ester (S)-MTPA vont présenter une valeur ($\Delta\delta^{SR}$) négative. Dans l'exemple spécifique de la figure 46, le signe des protons de R_1 devrait avoir une valeur positive et le signe des protons de R_2 devrait avoir une valeur négative (voir encadré). Dans le cas, où la configuration de l'alcool est l'inverse, les signes de la valeur ($\Delta\delta^{SR}$) de chacun des groupements vont être inversés. Il est important de noter que la détermination de la configuration absolue par la méthode de Mosher est empirique et que les modèles présentés dans la figure 46 représentent une façon de corréliser des déplacements chimiques RMN ^1H avec la configuration absolue d'un composé. De ce fait, la qualité de l'assignation devrait adhérer 3 prérequis : *i*) La valeur $\Delta\delta^{SR}$ devrait être assez grande; *ii*) le signe de $\Delta\delta^{SR}$ devrait être identique pour tous les protons d'un même substituent et *iii*) lorsque la valeur $\Delta\delta^{SR}$ est positive pour un substituent, elle devrait être négative pour l'autre

substituent. Finalement, il a été démontré que la conformation des esters MTPA proposée par la méthode empirique de Mosher est, en réalité, beaucoup plus complexe.¹²⁷ Cependant, le modèle simplifié de Mosher permet généralement de comprendre et corrélérer les déplacements chimiques en RMN ¹H avec la configuration absolue des alcools secondaires.

Les esters MTPA ont été introduits sur les alcools par une réaction de couplage peptidique classique utilisant DCC et HOBT comme agents de couplages. Ainsi, les quatre alcools ont été soumis aux conditions de couplages peptidiques pour obtenir les différents esters de Mosher. Il est à noter que l'ester (R)-MTPA pour l'aldéhyde α n'a pas été synthétisé, mais la configuration a tout de même pu être identifiée.

Une fois tous les esters en main, des analyses RMN ¹H et COSY (RMN de corrélation ¹H-¹H) ont été effectuées. Une fois les signaux de part et d'autres du MTPA identifiés, il a été possible de déterminer les valeurs de $\Delta\delta^{SR}$. Les tableaux suivants illustrent les résultats obtenus pour divers alcools homoallyliques auxquels nous avons attachées les unités MTPA. Avec ces données, et en se basant sur le modèle de Mosher, les configurations absolues de chaque alcools ont pu être confirmé.

¹²⁷ Latypov, S. K.; Seco, J. M.; Quinoa, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8569-8577.

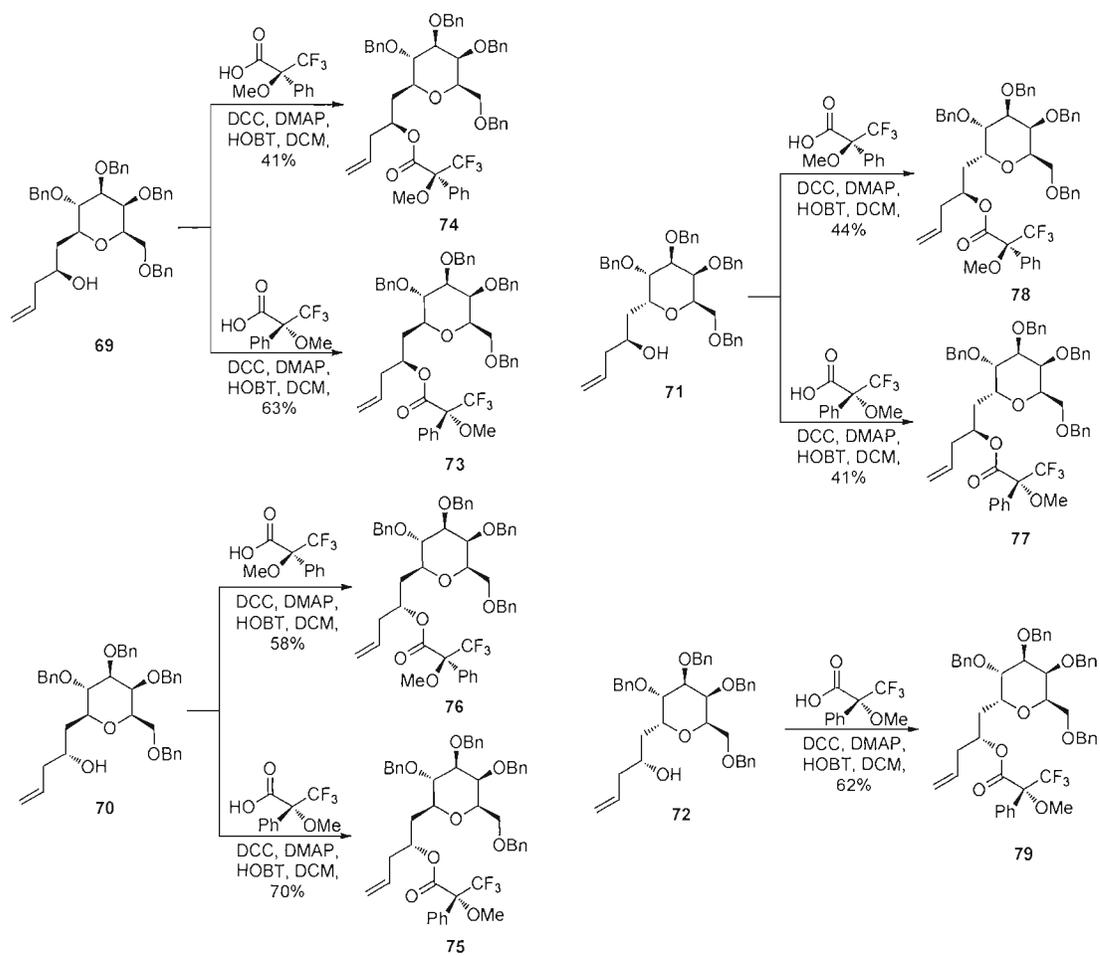
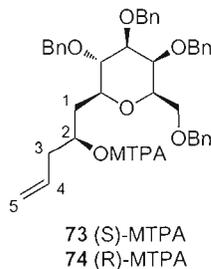


Schéma 12: Synthèse des esters de Mosher pour les 2 C-aldéhyde galactopyranoside.

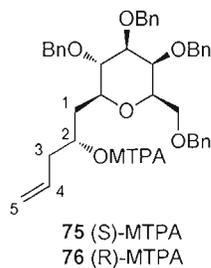
Tableau 14: Différence de déplacement chimique ($\Delta\delta^{SR}$) de certains signaux RMN ^1H des esters **73** et **74**.



Entrée	Position	Signaux de 73 δ (ppm) ^a	Signaux de 74 δ (ppm) ^a	$\Delta\delta^{SR}$
1	1	1.83	1.80	>0
2	3	2.35	2.43	<0
3	4	5.56	5.72	<0
4	5	4.93	5.06	<0

^a: RMN ^1H 600 MHz

Tableau 15: Différence de déplacement chimique ($\Delta\delta^{SR}$) de certains signaux RMN ^1H des esters **75** et **76**.

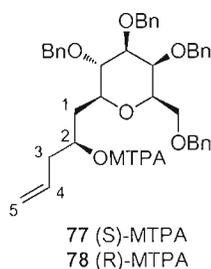


Entrée	Position	Signaux de 75 δ (ppm) ^a	Signaux de 76 δ (ppm) ^a	$\Delta\delta^{SR}$
1	1	1.55	1.61	<0

2	3	2.42	2.36	>0
3	4	5.70	5.59	>0
4	5	5.05	4.98	>0

^a: RMN ¹H 600 MHz

Tableau 16 : Différence de déplacement chimique ($\Delta\delta^{SR}$) de certains signaux RMN ¹H des esters **77** et **78**.



Entrée	Position	Signaux de 77 δ (ppm) ^a	Signaux de 78 δ (ppm) ^a	$\Delta\delta^{SR}$
1	1	1.86	1.80	>0
2	3	2.38	2.47	<0
3	4	5.56	5.71	<0
4	5	4.97	5.08	<0

^a: RMN ¹H 600 MHz

En comparant les résultats avec le modèle de Mosher à la figure 46, en plaçant R₁ comme étant le groupement allyle et R₂ comme étant la portion galactose. Le sens des signes obtenus correspond aux prédictions du groupe de Mosher nous permettant d'affirmer que la bonne stéréochimie a été attribuée pour chacun des alcools homoallyliques.

Pour conclure, la synthèse de divers alcools homoallyliques a été effectuée à l'aide d'une réaction d'allylation stéréosélective de Keck impliquant un catalyseur titane-Binol. La stéréochimie des différents alcools obtenus a été confirmée en utilisant la méthode empirique de Mosher consistant à greffer les acides (*S*)- et (*R*)- α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétique (MTPA) chaque alcools synthétisés. En effectuant des analyses par RMN ^1H , nous avons été en mesure de confirmer les stéréochimies absolues des nouveaux centres créés. Par contre, dû aux faibles rendements de l'allylation sur les aldéhydes α et β du galactose, nous n'avons pas été en mesure de compléter la synthèse jusqu'à l'obtention des di- et trisaccharides attendus. Afin de pouvoir déterminer la cause de ces faibles rendements, d'autres réactions d'allylation devront être effectuées en modifiant les groupements protecteurs dans le but de vérifier une possible interaction de ceux-ci avec le catalyseur lors de l'utilisation de ce type de groupement protecteur. Les groupements silylés sont à envisager suite à des précédents dans le laboratoire indiquant d'excellents rendements.

CHAPITRE V

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'objectif principal, consistant en la synthèse de deux nouvelles classes d'inhibiteurs potentiels contre PA-IL, a été atteint. Les S-galactopyranosides ont été obtenus en 7 étapes avec un rendement global de 22%. La série est composée de 21 molécules, toutes synthétisées selon les schémas 2 et 3 présentés au chapitre 2. Des réactions efficaces de transfert de phase, de propargylation sélective ainsi que divers types de couplage (Sonogashira et Glaser) ont été utilisés afin de mener à bien la synthèse de ces composés. Ces molécules seront évaluées *in vivo* et les résultats seront publiés dans un avenir proche. La deuxième série d'inhibiteurs potentiels a été discutée au chapitre 3. Le galactopyranoside désoxygéné à la position 2 a été synthétisé sur 11 étapes avec un rendement global de 4.5%. Il a fait parti d'un lot complet d'inhibiteurs mono- et multivalents ayant été testé *in vivo* contre PA-IL afin de vérifier si la présence du groupement hydroxyle en position deux du galactose est requise lors du «binding» avec la protéine. Les biologiques suggèrent que ce groupement est effectivement requis afin de maintenir une activité 200 fois plus puissante que le ligand naturel : le méthyle β -D-galactose. Cette série de composé a donné naissance à multiples idées qui seront entamées au laboratoire par de nouveaux arrivants au laboratoire Roy.

Le chapitre 4 discutait de l'utilisation de l'allylation de Keck dans le but de développer une méthodologie itérative dans le but d'obtenir des C-di- et C-trisaccharides à partir de divers glycosides. Cette méthodologie s'est avérée très stéréosélective fournissant des *d.e.* plus grand que 95/5, par contre, les faibles rendements rendent cette méthode peu expéditive à ce moment-ci. Plusieurs

améliorations et vérifications devront être faites afin de pouvoir fournir des explications justifiant les faibles rendements obtenus. La variation des groupements protecteurs est, selon moi, la première vérification devant être effectuée basée sur d'autres résultats obtenus par des membres du laboratoire.. Ces variations permettront de déterminer si une interaction des groupements benzyles, avec le catalyseur titane-binol, serait défavorable dans le cas du galactose.

CHAPITRE VI

PARTIE EXPÉRIMENTALE

La nomenclature utilisée a été adaptée de celle publiée en anglais : "International Union of Pure and Applied Chemistry and International Union of Biochemistry and Molecular Biology" (1997) Nomenclature of carbohydrates, *J. Carbohydr. Chem.*, **16**, 1191-1280.

6.1 Généralités

6.1.1 Solvants

Les solvants usuels (DCM, DMF, Et₂O, Toluène et THF) sont purifiés sur un purificateur de solvant sur filtre MBRAUN MB-SBS et conservé sur tamis moléculaire et sous atmosphère d'azote. La pyridine utilisée provient distillée sur hydroxyde de potassium. Le toluène est distillé sur hydrure de calcium. Lors des étapes de glycosidation et de glycosylation, les solvants utilisés ont été fraîchement distillés. Les solvants employés pour la chromatographie sont de qualité ACS et n'ont pas été distillés avant leur utilisation. Les solvants sont évaporés sous pression réduite (trompe à eau).

6.1.2 Chromatographies

Le progrès des réactions est suivi par chromatographie sur couche mince (CCM) sur plaque de gel de silice (Merk 60 F₂₅₄) en utilisant des systèmes d'éluants appropriés. La révélation est effectuée par irradiation sous lumière UV ($\lambda = 254$ nm) et par trempage dans des révélateurs spécifiques, un mélange acide (acide sulfurique/méthanol/eau : 5/45/45 ; v/v/v) pour les composés protégés ou une solution oxydante de molybdate (préparée à partir de 25 g de molybdate d'ammonium et de 10 g de sulfate cérique dissout dans 900 ml d'eau et 100 mL d'acide sulfurique concentré), puis par chauffage à 300 °C. Les séparations par chromatographie rapide sont réalisées sous pression d'air comprimé sur colonne de gel de silice (Silice-P Flash Silica Gel, Silicycle) avec l'éluant indiqué.

6.1.3 Analyses physico-chimiques

Les pouvoirs rotatoires sont mesurés sur un polarimètre JASCO P-1010 et sont enregistrés à la température correspondante. Les points de fusion sont mesurés sur un appareil de type Fisher Jones et ne sont pas corrigés. Les lyophilisations sont effectuées sur un appareil Freeze Mobile 24 (Virtis). Les mesures de masse nominale sont réalisées sur un instrument LC-MSD et les mesures de masses exactes par spectrométrie de masse haute résolution sont réalisées sur un instrument LC-MSD-TOF (liquid chromatography mass spectrometry time of flight) modèle 6210 d'Agilent technologies par le Laboratoire de Spectrométrie de Masse de l'Université de Montréal en ionisation par «électrospray» (ESI) et par le Laboratoire « Plateforme analytique pour molécules organiques » de l'Université du Québec à Montréal. La source utilisée sur le MS-TOF est l'électrospray en mode positif. La source utilisée sur le MS-TOF est «l'électrospray» en mode positif avec la condition de la source (capillaire à 4000V pour le scan ; température du gaz à 350 °C ; débit du gaz à 12 L/min ; nébuliser à 35 PSI) et, avec la condition du MS (fragmenteur à 100V ;

«skimmer» à 60V). Un volume de 1 μL est injecté en utilisant une phase mobile de ACN/H₂O 50% avec 0.1% d'acide formique. Les analyses élémentaires sont réalisées par Laboratoire d'Analyse Élémentaire de l'Université de Montréal.

6.1.4 Spectroscopie par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) proton (¹H) et carbone (¹³C) sont enregistrés avec des appareils Varian-Gemini 2000 ou Varian-Innova AS600. Les spectres du ¹H sont enregistrés à une fréquence de 300 MHz ou 600 MHz et ceux du ¹³C à 75 MHz ou 150 MHz.

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne et en utilisant comme solvants ceux indiqués ; les constantes de couplages (J) sont mesurées en Hz. La notation utilisée pour la description des spectres est la suivante : s (singulet), sl (singulet large), d (doublet), dd (doublet de doublet), m (massif ou multiplet), H_{arom.} (protons aromatiques), C_q (carbone quaternaire) et C_{arom.} (carbone aromatique).

Pour les composés protégés et/ou solubles dans le chloroforme, la référence utilisée est alors le signal du CHCl₃ pour les spectres de protons (étalonné à $\delta = 7.27$ ppm quelque soit la température utilisée) ou la raie centrale du signal du CDCl₃ pour les spectres du ¹³C (étalonné à $\delta = 77.0$ ppm). Les expériences bidimensionnelles homo- ou hétéronucléaires sont calibrées par analogie avec les spectres à une dimension correspondants.

L'assignation des protons est faite à l'aide de l'expérience de corrélation de déplacement chimique bidimensionnelle homonucléaire de type COSY (CORrelated SpectroscopY). Ces séquences permettent de mettre en évidence les noyaux de même nature possédant entre eux un couplage scalaire plus ou moins fort. Tandis que l'assignation des carbones est complétée par des expériences de type DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) qui permet de différencier les carbones quaternaires, les carbones secondaires et les carbones liées à un nombre impair de protons (carbones primaires et tertiaires), APT (Attached Proton Test) qui permet d'identifier les carbones liées à un nombre pair et impair de protons et, la corrélation de déplacement chimique bidimensionnelle hétéronucléaire inverse de type HETCOR (Heteronuclear Chemical Shift Correlation) permettant de mettre en évidence deux noyaux de natures différentes possédant entre eux un couplage plus ou moins fort. Le carbone anomère en série D-mannose est déterminée par l'expérience de ^{13}C non découplé de type HSQC (Heteronuclear Simple Quantum Correlation) permettant la visualisation de la multiplicité entre $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ grâce au couplage $^1J_{\text{C1-H1}}$ et permet d'associer le carbone anomérique au proton qui lui est lié. La valeur de la constante de couplage est corrélée avec la stéréochimie de la liaison (*ca.* 170 Hz pour l'anomère α ; 165 Hz pour β).¹²⁸

6.2 Protocoles généraux

6.2.1 Protocole A : couplage par transfert de phase

L'alpha bromo glycoside (1.0 équiv.) est dissous dans l'acétate d'éthyle (1mL par 100mg de produit de départ). Le nucléophile (2.0 équiv.) est ajouté, suivi par

¹²⁸ Bock, K.; Pedersen, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2: Physical Organic Chemistry*. **1974**, 3, 293-297.

l'ajout du sulfate d'hydrogène de tétrabutylammonium (1.5 équiv.). La solution de carbonate de sodium (1.0mL par 100mg de produit de départ) a été ajoutée au milieu réactionnel. La réaction a été agitée pendant 24 heures. Une fois la réaction terminée, le milieu réactionnel a été dilué avec de l'acétate d'éthyle (20 mL), lavé deux fois avec une solution saturée de carbonate de sodium, lavé une fois avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtré et concentré. Le produit a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant un mélange 3/7 d'acétate d'éthyle et d'hexanes comme éluant pour fournir le produit désiré.

6.2.2 Protocole B : déprotection de Zemplén

Le composé acétylé (1.0 équiv.) a été dissous dans le MeOH (0.2 M) sous atmosphère d'azote. Par la suite, une solution de méthoxyde de sodium 1.0 M (0.1 équiv.) a été ajoutée et le milieu réactionnel a été agité pendant 24 heures à 25°C. Une fois la réaction terminée, le milieu réactionnel a été neutralisé jusqu'à pH=7.0 avec de la résine acide DOWEX 50X8, filtré sous vide et concentré pour obtenir le produit final désiré. Si nécessaire, le produit est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange 1/9 en méthanol et dichlorométhane comme éluant.

6.2.3 Protocole C : propargylation sélective en O-3 du galactoside.

Le galactoside (1.0 équiv) a été dissous dans le MeOH (0.2M) sous atmosphère inerte. L'oxyde de dibutylétain (1.1 équiv.) a été ajouté et le mélange réactionnel a été amené à reflux pendant 3 heures. Par la suite, le solvant a été concentré et le produit résiduel a été redissous dans le dioxane (0.2 M) sous atmosphère inerte. L'iodure de tétrabutylammonium (0.4 équiv.) et le bromure de propargyle (5.0 équiv.) ont été ajoutés et le mélange réactionnel a été amené à reflux pendant 5 heures. Une fois la

réaction terminée, le solvant a été concentré et le produit résiduel a été dissous dans la pyridine (0.2M) sous atmosphère inerte. L'anhydre acétique (0.2M) a été ajouté et le mélange réactionnel a été agité pendant 24 heures à 25°C. Une fois la réaction terminée, une solution d'acide hydrochlorique 1.0 M (20 mL) et de l'acétate d'éthyle (20 mL) ont été ajoutés au mélange réactionnel. La solution a été lavée deux fois avec une solution d'acide hydrochloridrique 1.0 M, une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange 3/7 d'acétate d'éthyle et d'hexanes comme éluant pour obtenir le produit désiré.

6.2.4 Protocole D : couplage au Pd(0) de type Sonogashira

Le dichlorobis(triphénylphosphine)palladium (0.05 équiv.), l'iodure de cuivre (0.025 équiv.) et l'iodure d'aryle (2.0 équiv.) ont été dissous dans le DMF (0.2M) sous atmosphère inerte. Le mélange réactionnel a été dégazé sous atmosphère positive d'azote, dans le bain à ultrason, pendant 5 minutes. Par la suite, le galactoside propargylé **19** (1.0 équiv.) a été ajouté suivi de la triéthylamine (5.0 équiv.) et le mélange réactionnel a été agité pendant trois heures à 25°C. Une fois la réaction complétée, le solvant a été concentré et le produit résiduel dissous dans l'acétate d'éthyle (10mL). Cette solution a été lavée une fois avec une solution saturée en chlorure d'ammonium, lavée une fois à l'eau, lavée une fois avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange 3/7 d'acétate d'éthyle et d'hexanes comme éluant permettant d'obtenir le produit désiré.

6.2.5 Protocole E : couplage de Glaser-Hay

Le composé **19** (1.0 équiv.) et le chlorure de cuivre (0.3 équiv.) ont été dissous dans le DMF (0.2 M) sous atmosphère inerte. Le tétraméthyléthylènediamine (0.6 équiv.) a été ajoutée et (pour un couplage hétéro Glaser) le deuxième partenaire de couplage propargylé (4.0 équiv.) a été ajouté à ce moment. Ensuite, le mélange réactionnel a été agité à 40°C pendant 4 heures sous pression positive d'oxygène. Une fois la réaction terminée, 10mL d'acétate d'éthyle et 1.0 mL d'hexanes ont été ajoutés. Cette solution a été lavée avec une solution 5% EDTA, deux fois avec de l'eau, une fois avec une solution saturée en chlorure de sodium, filtrée et concentrée. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange 1/1 acétate d'éthyle et hexanes comme éluant pour obtenir le produit désiré pur.

6.2.6 Protocole F : couplage par chimie click

À une solution de **19** (1.0 équiv.) dans le THF (0.2 M) a été ajouté le sulfate de cuivre pentahydrate (0.4 équiv.) en solution dans l'eau (0.2 M). Par la suite, l'ascorbate de sodium (0.2 équiv.) et l'azote complémentaire (2.0 équiv.) ont été ajoutés à la solution. Le milieu réactionnel a été agité pendant 24 heures à 25°C. Une fois la réaction terminée, le milieu réactionnel a été dilué avec du dichlorométhane (10 mL), lavé avec une solution 5% EDTA, une fois avec une solution saturée en chlorure de sodium, filtrée et concentrée. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange 1/9 méthanol et dichlorométhane pour obtenir le produit désiré.

6.2.7 *Protocole G : Hydrogénation*

À une solution du produit de départ (1.0 équiv.), dégazé dans le MeOH sous pression positive d'azote, a été ajouté le palladium sur charbon (0.1. équiv., 10% p/p). La solution a été agitée sous pression positive d'hydrogène jusqu'à la disparition complète du produit de départ. Le mélange réactionnel a été filtré sur pad de célite et le filtrat a été concentré. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange 1/9 méthanol et dichlorométhane.

6.2.8 *Protocole H : Réaction de benzylation*

À une solution de produit de départ (1.0 équiv.) dans le DMF anhydre (0.2M), sous atmosphère d'azote, a été ajouté l'hydrure de sodium (1.02 équiv. par site) à 0°C. Après 10 minutes, le mélange réactionnel a été amené à 25°C et le bromure de benzyle (1.02 équiv. par site) a été ajouté goutte-à-goutte sur 5 minutes. Le mélange réactionnel a été agité pendant 24 heures. Une fois la réaction terminée, une solution d'eau glacée a été ajoutée pour neutraliser le mélange réactionnel. Après une extraction à l'acétate d'éthyle, la phase organique a été lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium anhydre, filtré et concentré. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5/95 Et₂O : Tol) pour obtenir le produit désiré.

6.2.9 *Protocole I : Ozonolyse*

Le produit de départ (1.0 équiv.) est dissous dans le DCM (0.2 M) sous atmosphère d'azote. Par la suite, à l'aide d'un générateur d'ozone, l'ozone est bullé dans la solution à -78°C jusqu'à l'obtention d'une coloration bleue. À ce moment, la

triphénylphosphine (1.2 équiv.) est ajouté et le mélange est agité à 25°C, sous atmosphère d'azote, pendant 24 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (3/7 EtOAc/Hexanes) pour obtenir l'aldéhyde désiré.

6.2.10 Protocole J : Allylation de Sakurai

Le produit de départ (1.0 équiv.) est dissous dans le ACN (0.2M) sous atmosphère d'azote. L'allyle triméthylsilane (3.0 équiv.) est ajouté au mélange réactionnel suivi par l'ajout goutte-à-goutte du trifluorure de bore étherate (5.0 équiv.). Le mélange réactionnel est agité à 25°C pendant 48 heures. Une fois la réaction terminée, le solvant est concentré sous pression réduite et le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (4/6 EtOAc/Hexanes) pour obtenir le produit désiré.

6.2.11 Protocole K : Allylation de Keck

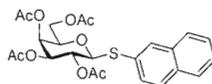
Le tamis moléculaire activé (100mg), le (*S*)- ou (*R*)- binaphtol (0.2 équiv.), le tétraisopropoxyde de titane(IV) (0.1 équiv.) et l'acide triflique (0.1 équiv) sont dissous dans le DCM anhydre (0.2M) sous atmosphère d'argon. Le mélange est chauffé à reflux pendant 1 heure et ramener à 25°C par la suite. L'allyle de tributylétain (3.0 équiv.) est ajouté goutte-à-goutte à -78°C et le mélange réactionnel est agité à -4°C pendant 72 heures. Une fois la réaction complétée, le mélange est neutralisé par l'ajout d'une solution saturée en bicarbonate de sodium. Après avoir extrait à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (1/2/7 CHCl₃/Et₂O/Tol) pour obtenir le produit désiré.

6.2.12 Protocole L : Installation de (S)- et (R)-MPA par couplage peptidique.

L'alcool de départ (1.0 équiv.), le *N-N'*-dicyclocarbodiimide (2.0 équiv.), le 1-hydroxybenzotriazole (0.1 équiv.), le 4-diméthylaminopyridine (2.0 équiv.) et le MPA (1.5 équiv.) sont dissous dans le DCM anhydre (0.01 M), sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel a été chauffé à reflux pendant 48 heures. Une fois la réaction complétée, le solvant a été évaporé et le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5/95 à 10/90 EtOAc/Hexanes) pour obtenir le produit désiré.

6.3 Caractérisation des composés

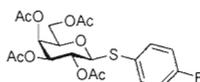
Composé 5: 2-Naphtyl 2, 4, 5, 6-tétra-*O*-acetyl 1-thio β-D-galactopyranoside



Protocole A: À partir du composé **1** (3.0 g, 7.69 mmol) pour obtenir le composé **5** (3.44 g, 91%) sous la forme d'une mousse blanche. **RMN ¹H** (600MHz, CDCl₃, δ, ppm); 7.97 (s, 1H), 7.73-7.78 (m, 3H), 7.53 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.44-7.46 (m, 1H), 5.38 (bs, 1H, H₄), 5.24 (tapp, 1H, J=10.4Hz, H₂), 5.03 (dd, 1H, J=8.7Hz, H₃), 4.76 (d, 1H, J=9.7Hz, H₁), 4.15-4.18 (m, 1H, H_{6a}), 4.07-4.10 (m, 1H, H_{6b}), 3.91 (tapp, 1H, J=6.3Hz, H₅), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).; **RMN ¹³C** (125MHz, CDCl₃, δ, ppm); 170.3, 170.1, 169.9, 169.3, 133.3, 132.6, 131.8, 129.6, 129.5, 128.3, 127.6, 127.5, 126.5, 86.5, 74.4, 71.9, 67.2, 61.6, 20.8, 20.6, 20.5. Les

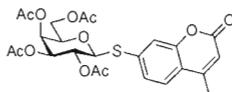
données spectrales et physiques correspondent en tout point avec les données rapportées dans la littérature.¹²⁹

Composé 6: 4-Fluorophenyl 2, 4, 5, 6-tétra-*O*-acétyl 1-thio β-D-galactopyranoside



Protocole A: À partir du composé **1** (150 mg, 0.384 mmoles) pour obtenir le composé **6** (155 mg, 88%) sous la forme d'une mousse blanche. $[\alpha]_D^{20} = 15.5$ (c = 0.8 acetone).; **RMN ¹H** (300MHz, CDCl₃, δ, ppm); 7.46-7.51 (m, 2H), 6.95-7.01 (m, 2H), 5.35 (d, 1H, J = 3.3Hz, H₄), 5.13 (tapp, 1H, J = 9.8Hz, H₂), 4.99 (dd, 1H, J = 3.3Hz, J = 6.6Hz, H₃), 4.56 (d, 1H, J = 9.8Hz, H₁), 4.02-4.17 (m, 2H, H_{6a + b}), 3.87 (tapp, 1H, J = 6.2Hz, H₅), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.93 (s, 3H); **RMN ¹³C** (75MHz, CDCl₃, δ, ppm); 203.8, 170.3, 170.1, 170.0, 170.0, 169.4, 164.7, 161.4, 135.9, 135.8, 116.0, 115.7, 86.3, 74.4, 71.93, 77.10, 61.5, 20.8, 20.7, 20.6; **RMN ¹⁹F** (540MHz, CDCl₃, δ, ppm): -115.5; **HRMS (ESI+)** pour C₂₀H₂₃FO₉S: Calc : 481.0955 [M+Na]⁺; Trouvé: 481.0950 [M+Na]⁺.

Composé 7: 7-Mercapto-4-methylcoumaryl 2, 4, 5, 6-tétra-*O*-acétyl 1-thio β-D-galactopyranoside

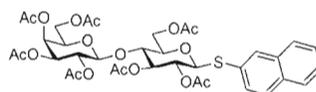


Protocole A: À partir du composé **1** (100 mg, 0.256 mmoles) pour obtenir le composé **7** (125 mg, 94%) sous forme d'une mousse blanche. $[\alpha]_D^{20} = -21.3$ (c = 0.81 CHCl₃); **RMN ¹H** (300MHz, CDCl₃, δ, ppm); 7.50-7.57 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 1H), 6.28 (bs,

¹²⁹ Mehta, S.; Gilbert, M.; Wakarchuk, W. W. and Whitfield, D. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 751-753.

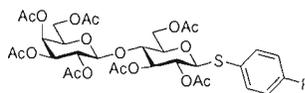
1H), 5.48 (d, 1H, J=3.3Hz, H_4), 5.33 (t, 1H, J=9.9Hz, H_2), 5.11 (dd, 1H, J=9.9Hz, J=3.3Hz, H_3), 4.84 (d, 1H, J=9.9Hz, H_1), 4.20 (d, 2H, J=5.9Hz, H_{6a+b}), 4.04 (t, 1H, J=5.8Hz, H_5), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.19 (s, 3H, AcO), 2.13 (s, 3H, AcO), 2.09 (s, 3H, AcO), 1.99 (s, 3H, AcO).; **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm); 170.5, 170.1, 169.9, 169.3, 153.5, 151.8, 138.4, 125.9, 124.5, 118.9, 117.8, 115.0, 85.2, 74.8, 71.7, 67.1, 66.6, 61.8, 20.7(2X), 20.6, 20.5, 18.5.; **HRMS (ESI+)** pour $C_{24}H_{26}O_{11}S$: Calc : 545.1093 $[M+Na]^+$; Trouvé: 545.1092 $[M+Na]^+$.

Composé 8: 2-Naphtyl 2', 4', 5', 6', 2, 3, 6-hepta-*O*-acétyl 1-thio β -D-lactopyranoside



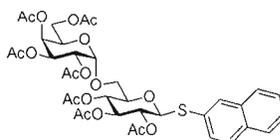
Protocole A: À partir du composé **2** (2.0 g, 2.94 mmoles) pour obtenir le composé **8** (1.94 g, 85%) sous forme d'une mousse blanche.; $[\alpha]_D = -17.2$ ($c = 1$, $CHCl_3$); **Mp.** 126.3-127.0 °C; **RMN** 1H (300MHz, $CDCl_3$, δ , ppm); 7.97 (bs, 1H), 7.69-7.89 (m, 3H), 7.47-7.57 (m, 3H), 5.33 (d, 1H, J=3.5Hz), 5.23 (tapp, 1H, J=9.1Hz), 5.06-5.12 (m, 1H), 4.89-4.97 (m, 2H), 4.74 (d, 1H, J=9.8Hz), 4.44 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 3H), 3.82-3.87 (m, 1H), 3.62-3.77 (m, 2H), 2.11-2.14 (m, 6H), 2.01-2.08 (m, 12H), 1.95 (s, 3H).; **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm); 170.4, 170.3, 170.1, 169.8, 169.7, 169.2, 133.5, 132.9, 130.4, 128.8, 128.5, 127.8, 126.8, 126.7, 101.1, 85.4, 76.8, 76.2, 73.9, 71.1, 70.8, 70.4, 69.2, 66.8, 62.2, 61.0, 20.9, 20.7, 20.6. **MS (ESI+)** pour $C_{36}H_{42}O_{17}S_1$: calc: 801.2 $[M+Na]^+$; Trouvé: 801.3 $[M+Na]^+$.

Composé 9: 4-Fluorophenyl 2', 4', 5', 6', 2, 3, 6-hepta-*O*-acétyl 1-thio β -D-lactopyranoside



Protocole A: À partir du composé **2** (150 mg, 0.221 mmoles) pour obtenir le composé **9** (83 mg, 51%) sous la forme d'une mousse blanche. $[\alpha]_D^{20} = -1.76$ (c = 1.4 acetone).; **RMN ^1H** (300MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 7.46-7.51 (m, 2H), 6.98-7.05 (m, 2H), 5.33 (d, 1H, J=3.2Hz, $H_{4\text{gal}}$), 5.20 (t, 1H, J= 9.0Hz, $H_{3\text{glu}}$), 5.09 (dd, 1H, J=7.8Hz, $H_{2\text{gal}}$), 4.94 (dd, 1H, J=10.4HZ, J=3.3Hz, $H_{3\text{gal}}$), 4.82 (t, 1H, J= 9.5Hz, $H_{2\text{glu}}$), 4.51-4.58 (m, 1H, $H_{1\text{glu}}$), 4.46 (d, 1H, J= 7.8Hz, $H_{1\text{gal}}$), 4.02-4.16 (m, 4H, $H_{6a+b\text{ gal}} + H_{6a+b\text{ glu}}$), 3.85 (m, 1H, $H_{5\text{gal}}$), 3.71 (t, 1H, J= 9.4Hz, $H_{5\text{glu}}$), 3.56-3.63 (m, 1H, $H_{4\text{glu}}$), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (m, 9H), 1.96 (s, 3H); **RMN ^{13}C** (75MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 204.7, 170.33, 170.18, 170.10, 169.7, 169.5, 168.9, 136.5, 116.0, 101.0, 85.0, 76.7, 75.9, 73.7, 70.9, 70.6, 70.0, 69.0, 66.5, 61.8, 60.6, 20.83, 20.7(2X), 20.6, 20.5, 20.4.; **RMN ^{19}F** (540MHz, CDCl_3 , δ , ppm): -115.2; **HRMS. (ESI+)** pour $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{FO}_{17}\text{S}$; Calc :769.1789 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé: 769.1789 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

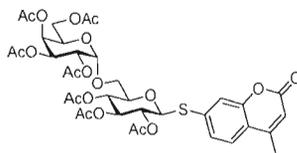
Composé 10: 2-Naphtyl 2, 4, 5, 6, 2, 3, 4-Hepta-O-acetyl 1-thio β -D-melibioside



Protocole A: À partir du composé **3** (154 mg, 0.220 mmoles) pour obtenir le composé **10** (115.4 mg, 67%) sous la forme d'une mousse blanche. $[\alpha]_D^{20} = 49.4$ (c = 1.1 CHCl_3).; **RMN ^1H** (300MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 7.94 (s, 1H), 7.78-7.87 (m, 3H), 7.48-7.56 (m, 3H), 5.23-5.33 (m, 3H), 5.15 (d, 1H, J=3.5Hz), 4.98-5.01 (m, 3H), 4.85 (d, 1H, J=9.8Hz), 4.15 (tapp, 1H, J=6.2Hz), 3.92-4.04 (m, 2H), 3.71-3.79 (m, 2H), 3.57 (d, 1H, J=8.9Hz), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.98 (s, 3H); **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 170.2, 170.1, 170.0, 169.8, 169.7, 169.3,

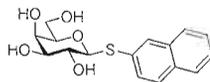
169.2, 151.9, 137.9, 125.2, 117.6, 115.0, 96.2, 76.8, 73.6, 69.5, 68.4, 67.9, 67.8, 67.3, 66.5, 66.4, 61.5, 20.7, 20.6, 18.5.; **HRMS. (ESI+)** pour $C_{36}H_{42}O_{17}S$; Calc :778.2147 $[M+Na]^+$; Trouvé: 801.2039 $[M+Na]^+$.

Composé 11: 7-Mercapto-4-methylcoumaryl 2 β , 4 β , 5 β , 6 β , 2, 3, 4-hepta-*O*-acétyl 1-thio β -D-mélibiopyranoside.



Protocole A: À partir du composé **3** (150 mg, 0.221 mmoles) pour obtenir le composé **11** (99.6 mg, 56%) sous la forme d'une mousse blanche. $[\alpha]_D^{20} = 19.9$ (c = 0.73 $CHCl_3$).; **RMN 1H** (300MHz, $CDCl_3$, δ , ppm); 7.63 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.31-7.34 (m, 2H), 6.27 (bs, 1H), 5.26-5.32 (m, 3H), 4.99-5.14 (m, 4H), 4.90 (d, 1H, J=10.0Hz), 4.22 (tapp, 1H, J=6.4Hz), 4.04 (d, 2H, J=7.0Hz), 3.77-3.87 (m, 2H), 3.57-3.62 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm); 170.6, 170.5, 170.4, 170.3, 169.8, 169.5, 133.6, 132.9, 132.1, 129.5, 129.2, 129.0, 128.0, 127.7, 126.9, 96.5, 85.8, 76.8, 74.1, 70.3, 68.7, 68.2, 67.5, 66.9, 66.6, 61.8, 21.0, 20.9, 20.8.; **HRMS. (ESI+)** pour $C_{36}H_{42}O_{19}S$; Calc :801.2044 $[M+Na]^+$; Trouvé : 801.2039 $[M+Na]^+$.

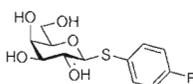
Composé 12: 2-Naphtyl 1-thio β -D-galactopyranoside



Protocole B: À partir du composé **5** (3.44 g, 7.02 mmoles) pour obtenir le composé **12** (1.98 g, 88%) sous la forme d'un solide blanc. **RMN 1H** (600MHz, pyridine- d_5 , δ , ppm); 8.92 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.00-8.08 (m, 3H), 7.67 (m, 2H), 5.61 (d, 1H,

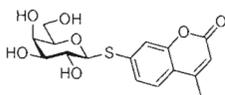
$J=9.5\text{Hz}$, H_1), 4.85-4.89 (m, 2H, $H_2 + H_4$), 4.70 (dd, 1H, $J=6.8\text{Hz}$, H_{6a}), 4.63 (dd, 1H, $J=5.2\text{Hz}$, H_{6b}), 4.48 (dd, 1H, $J=3.2\text{Hz}$, H_3), 4.43 (tapp, 1H, $J=6.0\text{Hz}$, H_5).; **RMN** ^{13}C (125MHz, pyridine- d_5 , δ , ppm); 134.5, 134.1, 132.6, 129.1, 128.9, 128.8, 128.3, 128.0, 127.1, 126.4, 90.0 (C_1), 81.3 (C_5), 76.7 (C_3), 71.0 (C_2), 70.4 (C_4), 62.5(C_6).; **HRMS(ESI+)**; Calc: 322.0876 Trouvé: 345.0768. Les données spectrales et physiques correspondent en tout point avec les données rapportées dans la littérature.¹²⁹

Composé 13: 4-Fluorophenyl 1-thio β -D-galactopyranoside



Protocole B: À partir du composé **6** (3.44 g, 7.02 mmoles) pour obtenir le composé **13** (78.8 mg, 100%) sous la forme d'un solide blanc. $[\alpha]_D^{20} = -39.1$ (c =0.76 acetone).; **Mp:** 136.8-141.0 °C.; **RMN** ^1H (300MHz, DMSO, δ , ppm); 7.48-7.52 (m, 2H), 7.12-7.18 (m, 2H), 5.75 (bs, 1H), 5.13 (m, 1H, H), 4.88 (bs, 1H, H_4), 4.62 (bs, 1H, H_1), 4.46-4.50 (m, 2H, H_2), 3.68 (m, 1H, H_3), 3.39-3.48 (m, 4H).; **RMN** ^{13}C (125MHz, pyridine- d_5 , δ , ppm); 162.7, 161.1, 133.7, 133.2, 132.7(2X), 131.3, 128.0, 127.6, 127.5, 127.4, 127.1, 126.4, 125.7, 115.9, 115.8, 87.6, 86.4, 84.2, 81.8, 79.0, 68.1, 64.9, 60.4, 56.7; **RMN** ^{19}F (540MHz, CDCl_3 , δ , ppm): -114.8; **HRMS. (ESI+)** pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FO}_5\text{S}$; Calc : 313.0528 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé : 313.0524 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

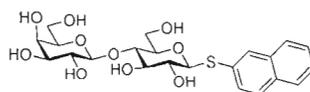
Composé 14: 7-Mercapto-4-methylcoumaryl 1-thio β -D-galactopyranoside.



Protocole B: À partir du composé **7** (83.5 mg, 0.159 mmoles) pour obtenir le composé **13** (49.8 mg, 88%) sous la forme d'une mousse blanche. $[\alpha]_D^{20} = -54.9$ (c =0.33 in

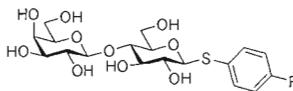
CHCl₃); **RMN** ¹H (300MHz, DMSO, δ, ppm); 7.62 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.38 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J=8.2Hz), 6.28 (s, 1H), 4.75 (d, 1H, J=9.2Hz), 3.67-3.69 (m, 1H), 3.41-3.56 (m, 5H), 3.29-3.36 (m, 4H), 2.44 (s, 3H); **RMN** ¹³C (75MHz, DMSO, δ, ppm); 160.3, 153.7, 142.2, 126.0, 124.4, 117.7, 115.3, 113.9, 86.8, 79.9, 75.0, 69.5, 68.9, 61.1, 18.6; **HRMS** (ESI+) pour C₁₆H₁₈O₇S; Calc : 377.0673 [M+Na]⁺; Trouvé : 377.0669 [M+Na]⁺.

Composé 15: 2-Naphtyl 1-thio β-D-lactopyranoside



Protocole B: À partir du composé **8** (3.44 g, 7.02 mmoles) pour obtenir le composé **15** (1.10 g, 86%) sous la forme d'un solide blanc. $[\alpha]_D^{20} = -26.9$ (c = 1, DMSO); **Mp**: 217.5-218.2 °C; **RMN** ¹H (600MHz, DMSO, δ, ppm); 7.48-7.50 (m, 2H), 7.10-7.13 (m, 2H), 5.40 (d, 1H, J=5.2Hz), 5.03 (bs, 1H), 4.72 (bs, 1H), 4.58 (bs, 1H), 4.54-4.56 (m, 2H), 4.46 (bs, 1H), 4.16 (d, 1H, J=7.0Hz), 3.69-3.72 (m, 1H), 3.57 (bs, 3H), 3.39-3.47 (m, 5H), 3.24-3.34 (m.); **RMN** ¹³C (125MHz, DMSO, δ, ppm); 162.9, 161.3, 134.0, 129.8, 116.5, 104.3, 87.4, 80.7, 79.4, 76.8, 76.1, 73.8, 72.6, 71.1, 68.7, 61.0.; **MS** (ESI+) pour C₂₂H₂₈O₁₀S; Calc: 484.1; Trouvé: 507.3 (M + Na).

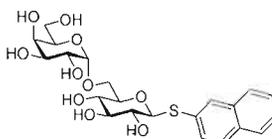
Composé 16: 4-Fluorophenyl 1-thio β-D-lactopyranoside



Protocole B: À partir du composé **9** (53 mg, 0.071 mmoles) pour obtenir le composé **16** (28.7 mg, 90%) sous la forme d'une mousse blanche. $[\alpha]_D^{20} = -17.8$ (c = 0.4 MeOH); **RMN** ¹H (600MHz, DMSO, δ, ppm); 7.48-7.50 (m, 2H), 7.10-7.13 (m, 2H), 5.40 (d, 1H, J=5.2Hz), 5.03 (bs, 1H), 4.72 (bs, 1H), 4.58 (bs, 1H), 4.54-4.56 (m, 2H),

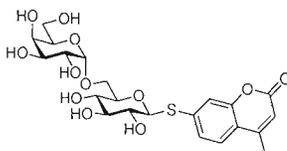
4.46 (bs, 1H), 4.16 (d, 1H, J=7.0Hz), 3.69-3.72 (m, 1H), 3.57 (bs, 3H), 3.39-3.47 (m, 5H), 3.24-3.34 (m,); **RMN** ^{13}C (125MHz, DMSO, δ , ppm); 162.9, 161.3, 134.0, 129.8, 116.5, 104.3, 87.4, 80.7, 79.4, 76.8, 76.1, 73.8, 72.6, 71.1, 68.7, 61.0.; **RMN** ^{19}F (540MHz, CDCl_3 , δ , ppm): -115.7; **HRMS (ESI+)** pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FO}_{10}\text{S}$; Calc :475.1049 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé : 475.1055 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Composé 17: 2-Naphtyl 1-thio β -D-melibioyranoside



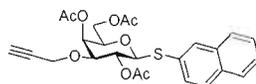
Protocole B: À partir du composé **10** (87 mg, 0.112 mmoles) pour obtenir le composé **17** (54 mg, 92%) sous la forme d'une mousse blanche. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 94.2$ ($c = 0.48$ MeOH).; **RMN** ^1H (600MHz, DMSO, δ , ppm); 7.91 (bs, 1H), 7.85 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.81 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.59 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.42-7.47 (m, 2H), 5.35 (bs, 1H), 5.26 (bs, 1H), 5.17 (bs, 1H), 4.66 (d, 2H, J=), 4.47-4.50 9m, 2H), 4.31 (bs, 1H), 3.56-3.65 (m, H), 3.41-3.47 (m, 3H), 3.35-3.38 (m, 1H), 3.20 (tapp, 1H, J=8.5Hz), 3.06 (m, 2H).; **RMN** ^{13}C (125MHz, DMSO, δ , ppm); 133.8, 133.0, 132.1, 128.9, 128.7, 128.6, 128.1, 128.0, 127.2, 126.5, 99.5, 87.7, 79.6, 78.8, 73.0, 71.5, 70.6, 70.2, 69.4, 69.0, 67.6, 61.2.; **HRMS (ESI+)** pour $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_{10}\text{S}$; Calc :507.1303 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé : 507.1298 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Composé 18: 7-Mercapto-4-methylcoumaryl 1-thio β -D-mélibioyranoside



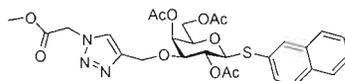
Protocole B: À partir du composé **11** (99.6 mg, 0.123 mmoles) pour obtenir le composé **18** (63.5 mg, 99%) sous la forme d'une mousse blanche. $[\alpha]_D^{20} = 46.7$ (c = 0.89 in MeOH).; **RMN ^1H** (600MHz, DMSO, δ , ppm); 7.66 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.43 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.32 (bs, 1H), 6.29 (s, 1H, H_{allyl}), 5.59 (bs, 1H), 5.41 (bs, 1H), 4.79 (d, 1H, J=9.7Hz, $H_{4\text{Gal}}$), 4.61 (bs, 1H), 4.50-4.53 (m, 2H), 4.38 (bs, 1H), 3.48-3.61 (m, 8H), 3.37-3.39 (m, 1H), 3.22 (tapp, 1H, J=8.7Hz), 3.06-3.11(m, 2H), 2.38 (s, 3H, Me), 1.56 (s, 1H).; **RMN ^{13}C** (125MHz, DMSO, δ , ppm); 160.4, 153.9, 153.4, 141.6, 126.4, 124.8, 118.0, 115.8, 114.0, 99.5, 86.3, 79.6, 78.7, 73.1, 71.5, 70.5, 70.1, 69.4, 68.9, 67.4, 61.0, 18.7.; **HRMS (ESI+)** pour $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_{12}\text{S}$; Calc :539.1204 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé : 539.1200 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Composé 19: 2-Naphtyl 3-*O*-propargyl 2, 4, 6-tri-*O*-acétyl thio β -D-galactopyranoside.



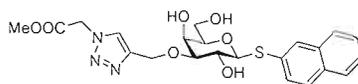
Protocole C: À partir du composé **12** (678 mg, 2.10 mmoles) pour obtenir le composé **19** (892 mg, 88%) sous la forme d'une mousse blanche. $[\alpha]_D^{20} = 43.1$ (c = 0.6 CHCl_3).; **RMN ^1H** (300MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 8.02-8.00 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 3H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 5.42 (d, 1H, J=3.4Hz, H_4), 5.14 (t, 1H, J=9.8Hz, H_2), 4.80 (d, 1H, J=10.0Hz, H_1), 4.23-4.12 (m, 4H, $\text{CH}_2 + H_{6a+b}$), 3.92-3.85 (m, 2H, $H_5 + H_3$), 2.44 (t, 1H, J=2.3Hz, $H\text{-CC-CH}_2$), 2.15 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).; **RMN ^{13}C** (75MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 171.2, 170.6, 170.5, 170.4 (2X), 170.3, 170.2, 169.5, 133.4, 132.6, 131.6, 129.9, 129.7, 129.6, 128.2, 127.6, 127.5, 126.5, 126.4, 86.5, 78.9, 76.7, 76.5, 75.1, 74.6, 68.4, 65.6, 62.2, 56.4, 21.0, 20.6.; **IR** (NaCl , cm^{-1}); 3278, 3055, 2920, 2851, 2118, 1747, 1372, 1228, 1068, 1050.; **HRMS. (ESI+)** pour $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{S}$; Calc :509.1257 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé : 509.1252 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Composé 20 : 2-Naphtyl 3-(4-(hydroxyméthyl)-1H-1,2,3-triazole-1-méthyl ester) 2, 4, 6-Tri-O-acetyl 1-thio β -D-galactopyranoside



Protocole F: À partir du composé **19** (242 mg, 0.498 mmoles) pour obtenir le composé **20** (205 mg, 68%) sous la forme d'une mousse blanche. $[\alpha]_D^{20} = 42.3$ (c = 1.9 CHCl_3).; **RMN** ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 7.95 (bs, 1H), 7.78-7.71 (m, 3H), 7.63 (s, 1H, H_{triazole}), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 5.45 (d, 1H, $J=3.2\text{Hz}$, H_4), 5.15-5.09 (m, 3H, H_2 + $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{Me}$), 4.74-4.59 (m, 3H, H_1 + $\text{CH}_2\text{-C=C-H}$), 4.19-4.08 (m, 2H, $H_{6a, b}$), 3.87-3.82 (m, 1H, H_5), 3.78-3.71 (m, 4H, H_3 + OMe), 2.03-2.00 (m, 6H), 1.98 (s, 3H); **RMN** ^{13}C (75MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 170.2, 170.1, 169.4, 166.4, 144.6, 133.2, 132.3, 131.0, 129.9, 129.2, 128.0, 127.4, 127.3, 126.3, 126.2, 124.3, 86.1, 77.69, 74.4, 68.5, 66.3, 62.7, 62.0, 52.7, 50.4, 20.6, 20.5, 20.4; **IR** (NaCl , cm^{-1}); 3146, 3013, 2956, 1748, 1372, 1230, 1050, 752.; **HRMS** (**ESI+**) pour $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$; Calc : 602.1812 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Trouvé : 602.1805 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

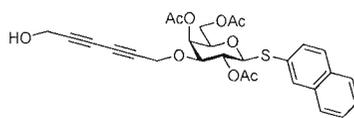
Composé 21: 2-Naphtyl 3-(4-(hydroxyméthyl)-1H-1,2,3-triazole-1-méthyl ester) 1-thio β -D-galactopyranoside



Protocole B: À partir du composé **20** (189 mg, 0.314 mmoles) pour obtenir le composé **21** (29 mg, 13%) sous la forme d'une mousse blanche. $[\alpha]_D^{20} = 15.4$ (c = 0.6 MeOH).; **RMN** ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 8.03 (bs, 2H), 7.81-7.90 (m, 3H), 7.46-7.55 (m, 3H), 5.41 (s, 2H), 5.12 (tapp, 1H, $J=10.0\text{Hz}$), 4.97-5.00 (m, 2H), 4.82 (bs, 1H), 4.72 (d, 1H, $J=12.2\text{ Hz}$), 4.55 (d, 1H, $J=12.3\text{ Hz}$), 4.10 (bs, 1H), 3.58-3.70 (m, 7H); **RMN** ^{13}C (75MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 169.9, 168.3, 144.8, 133.8, 132.3, 128.9, 128.6, 128.3, 127.9, 127.2, 126.6, 125.8, 85.5, 80.2, 79.9, 69.6, 65.1, 62.2, 61.0,

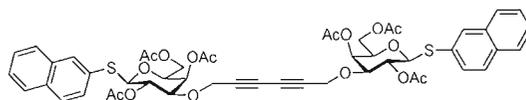
53.1, 50.8, 21.3.; **IR** (NaCl, cm^{-1}); 3146, 3013, 2956, 1748, 1372, 1230, 1050, 752.; **HRMS** (ESI+) pour $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$; Calc :476.1492 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Trouvé : 476.1486 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Composé 22: 2-Naphtyl 3-*O*-hepta-2,4-diyn-1-ol 2, 4, 6-tri-*O*-acétyl 1-thio β -D-galactopyranoside.



Protocole E: À partir du composé **19** (315 mg, 0.647 mmoles) pour obtenir le composé **22** (198.6 mg, 57%) sous la forme d'une mousse blanche. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 58.6$ ($c = 1.1$ CHCl_3).; **RMN** ^1H (600MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 7.99 (bs, 1H), 7.73-7.79 (m, 3H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.45-7.47 (m, 2H), 5.37 (d, 2H, $J=3.5\text{Hz}$, H_4), 5.10 (t, 1H, $J=10.0\text{Hz}$, H_2), 4.75 (d, 1H, $J=9.9\text{Hz}$ H_1), 4.31 (bs, 2H, $\underline{CH_2}$) 4.22 (s, 2H, $\underline{CH_2}$), 4.11-4.17 (m, 2H, H_{6a+b}), 3.86 (t, 2H, $J=6.9\text{Hz}$, H_5), 3.75 (dd, 2H, $J=9.4\text{Hz}$, H_3), 2.13 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 1.98 (s, 3H, OAc).; **RMN** ^{13}C (125MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 170.3, 169.5, 169.4 133.5, 132.7, 131.9, 129.8, 128.3, 127.6, 126.5, 86.5, 74.9, 70.9, 70.7, 69.6, 68.6, 65.8, 62.2, 60.3, 57.1, 51.3, 20.9, 20.5 .; **IR** (NaCl, cm^{-1}); 3146, 3013, 2956, 1748, 1372, 1230, 1050, 752.; **HRMS**. (ESI+) pour $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_9\text{S}$; Calc :563.1347 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé : 563.1342 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

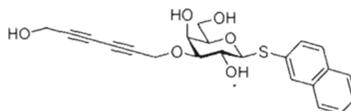
Composé 23



Protocole E: À partir du composé **19** (100.2 mg, 0.206 mmoles) pour obtenir le composé **23** (72 mg, 77%) sous la forme d'une mousse blanche; **RMN** ^1H (600MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 8.00 (bs, 2H), 7.75-7.81 (m, 6H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.47-.49 (m, 2H),

5.39 (d, 2H, $J=2.8\text{Hz}$, $\underline{H_4} + \underline{H_4'}$), 5.12 (t, 2H, $J=9.8\text{Hz}$, $\underline{H_2} + \underline{H_2'}$), 4.77 (dd, 2H, $J=10.0\text{Hz}$ $\underline{H_1} + \underline{H_1'}$), 4.25 (bs, 4H, $\underline{CH_2}(2x)$), 4.10-4.20 (m, 4H, $\underline{H_{6a+b}} + \underline{H_{6a,b'}}$), 3.88 (t, 2H, $J=6.8\text{Hz}$, $\underline{H_5}$), 3.78 (dd, 2H, $J=9.4\text{Hz}$, $\underline{H_3}$), 2.15 (s, 6H, OAc(2x)), 2.04 (s, 6H, OAc(2x)), 2.00 (s, 6H, OAc(2x)).; **RMN** ^{13}C (125MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 170.4(2x), 169.5, 133.4, 132.6, 131.7, 129.8, 129.6, 128.3, 127.6, 127.5, 126.5(2x), 86.5, 77.3, 74.9, 74.5, 70.6, 68.3, 65.6, 62.1, 57.0, 20.9, 20.6.; **IR** (NaCl , cm^{-1}); 3146, 3013, 2956, 1748, 1372, 1230, 1050, 752.; **HRMS**. (ESI+) pour $\text{C}_{50}\text{H}_{50}\text{O}_{16}\text{S}$; Calc :993.2437 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé : 993.2431 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Composé 24: 2-Naphtyl 3-*O*-hepta-2,4-diyn-1-ol 1-thio β -D-galactopyranoside.



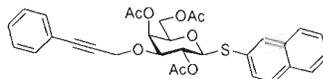
Protocole B: À partir du composé **22** (30 mg, 0.055 mmoles) pour obtenir le composé **24** (23 mg, 99%) sous la forme d'une mousse blanche. $[\alpha]_D^{20} = 84.8$ ($c = 0.36$ MeOH).; **RMN** ^1H (600MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 8.02 (bs, 1H), 7.80-7.88 (m, 3H), 7.55—7.57 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 5.46 (d, 1H, $J=6.3\text{Hz}$, $\underline{H_4}$), 4.72-4.78 (m, 3H, $\underline{H_2} + \underline{H_1} + \underline{OH}$), 4.40-4.49 (qapp, 2H, $\underline{CH_2}$), 4.18 (bs, 2H, \underline{OH}), 3.94 (bs, 1H, \underline{OH}), 3.60-3.64 (m, 1H, $\underline{H_3}$), 3.50-3.55 (m, 3H, $\underline{H_{6a+b}}$, \underline{OH}), 3.40-3.42 (dd, 2H, $J=3.0\text{Hz}$, $J=5.8\text{Hz}$, $\underline{H_5}$).; **RMN** ^{13}C (125MHz, DMSO, δ , ppm); 133.9, 133.3, 132.0, 128.7, 128.3, 128.2, 127.8, 127.1, 126.4, 88.2, 82.5, 80.7, 79.6, 77.1, 70.2, 68.7, 68.4, 65.4, 61.0, 57.2, 49.9; **IR** (NaCl , cm^{-1}); 3146, 3013, 2956, 1748, 1372, 1230, 1050, 752.; **HRMS** (ESI+) pour $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$; Calc :437.1042 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé : 437.1037 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Composé 25



Protocole B: À partir du composé **23** (58 mg, 0.060 mmoles) pour obtenir le composé **25** (41 mg, 96%) sous la forme d'une mousse blanche. $[\alpha]_D^{20} = 22.5$ ($c = 1.9$ acetone).; **RMN ^1H** (600MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 7.98 (bs, 2H), 7.76-7.84 (m, 6H), 7.41-7.47 (m, 6H), 5.39 (d, 2H, $J=6.2\text{Hz}$), 4.67-4.73 (m, 4H), 4.41 (m, 4H), 3.87-3.91 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.46-3.51 (m, 8H), 3.37 (dd, 2H, $J=3.0\text{Hz}$, 6.0Hz); **RMN ^{13}C** (75MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 133.9, 133.3, 132.0, 128.6, 128.3, 128.2, 127.8, 127.1, 126.4, 88.2, 82.6, 79.6, 77.6, 70.0, 68.7, 65.4, 61.0, 57.2, .; **IR** (NaCl , cm^{-1}); 3146, 3013, 2956, 1748, 1372, 1230, 1050, 752.; **HRMS.** (**ESI+**) pour $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{O}_{10}\text{S}$; Calc : 741.1801 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé : 741.1796 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

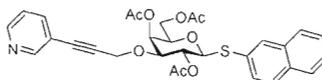
Composé 26: 2-Naphtyl 3-(3-phenyl-2-Propyn-1-hydroxy) 2, 4, 6-tri-*O*-acétyl 1-thio β -D-galactopyranoside



Protocole D: À partir du composé **19** (130 mg, 0.267 mmoles) pour obtenir le composé **26** (75 mg, 77%) sous la forme d'une mousse blanche. $[\alpha]_D^{20} = 60.5$ ($c = 0.5$ CHCl_3); **RMN ^1H** (300MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 8.03 (bs, 1H), 7.83-7.76 (m, 3H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 4H), 7.36-7.30 (m, 3H), 5.52 (d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$, H_4), 5.18 (t, 1H, $J=9.5\text{Hz}$, H_2), 4.83 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$, H_1), 4.41 (s, 2H, $\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CC}$), 4.23-4.16 (m, 2H, $H_{6a, b}$), 3.99-3.91 (m, 2H, $H_3 + H_5$), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); **RMN ^{13}C** (75MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 170.4, 170.3, 169.6, 133.4, 132.5, 131.6, 131.4, 130.0, 129.5, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.5, 126.5, 126.4, 122.2, 86.7, 86.4, 76.7, 74.6, 68.5, 65.8, 62.2, 57.2, 20.9, 20.7, 20.6; **IR** (NaCl , cm^{-1}); 3063, 2937, 2854,

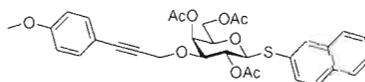
1748, 1371, 1226, 1066, 1049, 757; **HRMS.** (ESI+) pour $C_{31}H_{30}O_8S$; Calc :585.1566 $[M+Na]^+$; Trouvé : 585.1562 $[M+Na]^+$.

Composé 27: 2-Naphtyl 3-(3-(2-pyridine)-2-Propyn-1-hydroxy) 2, 4, 6-tri-*O*-acétyl 1-thio β -D-galactopyranoside



Protocole D: À partir du composé **19** (97.2 mg, 0.200 mmoles) pour obtenir le composé **27** (82 mg, 73%) sous la forme d'une mousse blanche. $[\alpha]_D^{20} = 63.9$ ($c = 0.4$ $CHCl_3$); **RMN** 1H (300MHz, $CDCl_3$, δ , ppm); 8.01 (bs, 1H), 7.88-7.71 (m, 4H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 5.51 (d, 1H, $J=3.3$ Hz, H_4), 5.17 (t, 1H, $J=10.0$ Hz, H_2), 4.82 (d, 1H, $J=10.0$ Hz, H_1), 4.43 (s, 2h, CH_2), 4.25-4.14 (m, 2H, H_{6a+b}), 3.99-3.87 (m, 2H, $H_3 + H_5$), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); **RMN** ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$, δ , ppm); 170.4, 170.3, 169.5, 151.5, 148.2, 139.3, 133.4, 132.6, 131.6, 129.9, 129.6, 128.3 (3X), 128.2, 128.0, 127.6 (2X), 127.5, 127.4, 126.5, 126.4, 88.3, 86.5, 77.2, 76.5, 74.6, 68.5, 65.8, 62.2, 57.2, 21.0, 20.6; **IR** (NaCl, cm^{-1}); 3009, 2907, 1748, 1371, 1227, 1066, 1048; **HRMS.** (ESI+) pour $C_{30}H_{29}NO_8S$; Calc :564.1701 $[M+H]^+$; Trouvé : 564.1695 $[M+H]^+$.

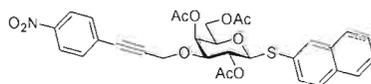
Composé 28: 2-Naphtyl 3-(3-(4-methoxyphenyl)-2-Propyn-1-hydroxyl) 2-, 3-, 4-, 6-tétra-*O*-acétyl 1-thio β -D-galactopyranoside



Protocole D: À partir du composé **19** (150 mg, 0.308 mmoles) pour obtenir le composé **28** (71.2 mg, 74%) sous la forme d'une mousse blanche. $[\alpha]_D^{20} = 68.0$ ($c = 0.63$ $CDCl_3$). **RMN** 1H (300MHz, $CDCl_3$, δ , ppm); 7.97m(bs, 1H), 7.70-7.77 (m, 3H),

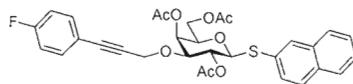
7.51-7.55 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.33 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 6.79 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 5.46 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$, H_4), 5.12 (tapp, 1H, $J=9.8\text{Hz}$, H_2), 4.78 (d, 1H, $J=10.1\text{Hz}$), 4.34 (s, 2H, CH_2), 4.10-4.20 (m, 2H, H_{2a+b}), 3.85-3.93 (m, 2H, H_3+H_5), 3.74 (s, 3H, MeO), 2.07 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); **RMN** ^{13}C (75MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 170.4, 170.3, 169.6, 159.7, 133.3, 133.1, 132.5, 131.4, 130.0, 129.5, 128.2, 127.5, 127.4, 126.3, 113.9, 86.4, 82.8, 76.6, 74.6, 68.5, 65.9, 62.2, 57.3, 55.2, 20.9, 20.6; **IR** (NaCl , cm^{-1}); 3078, 2922, 1747, 1520, 1344, 1226, 749.; **HRMS (ESI+)** pour $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{O}_9\text{S}$; Calc : 615.1651 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé : 615.1646 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Composé 29: 2-Naphtyl 3-(3-(4-nitrophenyl)-2-Propyn-1-hydroxy) 2, 4, 6-tri-*O*-acétyl 1-thio β -D-galactopyranoside



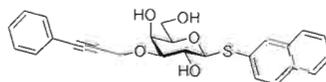
Protocole D: À partir du composé **19** (139 mg, 0.286 mmoles) pour obtenir le composé **29** (173 mg, 61%) sous la forme d'une mousse blanche. $[\alpha]_D^{20} = 55.6$ (CHCl_3); **RMN** ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 8.19-8.16 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.82-7.76 (m, 3H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.50-7.47 (m, 2H), 5.52 (d, 1H, $J=3.2\text{Hz}$, H_4), 5.17 (t, 1H, $J=10.0\text{Hz}$, H_2), 4.84 (d, 1H, $J=10.0\text{Hz}$, H_1), 4.44 (s, 2H, CH_2), 4.21-4.17 (m, 2H, H_{6a+b}), 3.97-3.89 (m, 2H, H_3+H_5), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); **RMN** ^{13}C (75MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 170.4, 170.3, 169.4, 147.2, 133.3, 132.3, 131.5, 129.5, 128.2, 127.5, 127.4, 126.5, 126.4, 123.5, 89.7, 86.4, 84.7, 77.3, 76.5, 74.5, 68.5, 65.8, 62.2, 57.2, 20.9, 20.6; **IR** (NaCl , cm^{-1}); 3078, 2922, 1747, 1520, 1344, 1226, 749.; **HRMS. (ESI+)** pour $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{NO}_{10}\text{S}$; Calc : 630.1417 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé : 630.1412 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Composé 30: 2-Naphtyl 3-(3-(4-fluorophenyl)-2-Propyn-1-hydroxy) 2, 4, 6-tri-*O*-acétyl 1-thio β -D-galactopyranoside



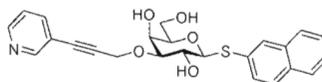
Protocole D: À partir du composé **19** (139 mg, 0.286 mmoles) pour obtenir le composé **30** (90 mg, 54%) sous la forme d'une mousse blanche. $[\alpha]_D^{20} = 53.7$ ($c = 0.49$ CHCl_3); **RMN ^1H** (300MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 7.97 (bs, 1H), 7.78-7.71 (m, 3H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 4H), 7.00-6.94 (m, 2H), 5.46 (d, 1H, $J = 2.6\text{Hz}$, H_4), 5.13 (t, 1H, $J = 9.7\text{Hz}$, H_2), 4.79 (d, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$, H_1), 4.35 (s, 2H, O- CH_2 -CC), 4.21-4.10 (m, 2H, $H_{6a,b}$), 3.96-3.83 (m, 2H, $H_3 + H_5$), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); **RMN ^{13}C** (75MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 170.4 (2X), 170.3, 169.5, 164.2, 160.9, 133.5, 133.4, 133.3, 132.5, 131.4, 129.9, 129.5, 128.2, 127.5, 127.4, 126.4 (2X), 115.7, 115.4, 86.3, 85.6, 84.0, 76.8, 74.5, 68.5, 65.8, 62.2, 57.2, 20.9, 20.6; **RMN ^{19}F** (540MHz, CDCl_3 , δ , ppm): -113.2; **HRMS. (ESI+)** pour $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{FO}_8\text{S}$; Calc : 603.1478 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé : 603.1473 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Composé 31: 2-Naphtyl 3-(3-phenyl-2-propyn-1-hydroxy) 1-thio β -D-galactopyranoside



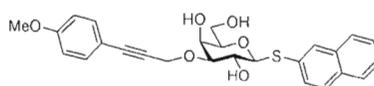
Protocole B: À partir du composé **26** (51 mg, 0.091 mmoles) pour obtenir le composé **31** (32 mg, 82%) sous la forme d'un solide blanc. $[\alpha]_D^{20} = -13.5$ ($c = 0.4$ MeOH); **Mp:** 158.6-161.1 °C; **RMN ^1H** (300MHz, DMSO, δ , ppm); 7.98 (bs, 1H), 7.75-7.84 (m, 3H), 7.32-7.53 (m, 8H), 5.42 (d, 1H, $J = 6.1\text{Hz}$, H_4), 4.68-4.76 (m, 2H, $H_2 + H_1$), 4.49 (q, 2H, CH_2), 3.96-3.99 (m, 1H, OH), 3.56-3.65 (m, 1H, H_{6a}), 3.43-3.54 (m, 4H, $H_{6b} + H_5 + \text{OH}(2\text{X})$). **RMN ^{13}C** (125MHz, pyridine- d_5 , δ , ppm); 162.7, 161.1, 133.7, 133.2, 132.7(2X), 131.3, 128.0, 127.6, 127.5, 127.4, 127.1, 126.4, 125.7, 115.9, 115.8, 87.6, 86.4, 84.2, 81.8, 79.0, 68.1, 64.9, 60.4, 56.7. **HRMS. (ESI+)** pour $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}$; Calc : 459.1241 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé : 459.1231 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Composé 32: 2-Naphtyl 3-(3-(2-pyridine)-2-propyn-1-hydroxy) 1-thio β -D-galactopyranoside



Protocole B: À partir du composé **27** (82 mg, 0.145 mmoles) pour obtenir le composé **32** (30.5 mg, 66%) sous la forme d'un solide blanc. $[\alpha]_D^{20} = 11.2$ (c = 0.23 in MeOH); **Mp:** 133.0-135.7 °C; **RMN ^1H** (300MHz, DMSO, δ , ppm); 8.61-8.62 (m, 1H), 8.51-8.53 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74-7.87 (m, 4H), 7.37-7.53 (m, 4H), 4.74 (d, 1H, $J=9.6\text{Hz}$), 4.40-4.59 (m, 3H), 3.98 (d, 1H, $J=2.8\text{Hz}$), 3.61 (t, 1H, $J=9.3\text{Hz}$), 3.43-3.53 (m, 4H); **RMN ^{13}C** (125MHz, DMSO, δ , ppm); 151.4, 148.7, 138.8, 133.2, 132.7, 131.3, 128.0, 127.6, 127.5, 127.4, 127.1, 126.4, 125.7, 123.6, 119.1, 90.0, 87.6, 82.1, 81.9, 79.0, 68.1, 64.9, 60.4, 56.7; **HRMS. (ESI+)** pour $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$; Calc : 489.1347 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé : 489.1341 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

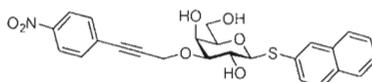
Composé 33: 2-Naphtyl 3-(3-(4-methoxyphenyl)-2-propyn-1-hydroxyl) 1-thio β -D-galactopyranoside.



Protocole B: À partir du composé **28** (68 mg, 0.114 mmoles) pour obtenir le composé **33** (39 mg, 75%) sous la forme d'une mousse blanche. $[\alpha]_D^{20} = -17.0$ (c = 0.23 CHCl_3); **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO, δ , ppm); 7.98 (s, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.28 – 7.56 (m, 3H), 6.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.40 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz, H_4), 4.64 – 4.77 (m, 3H, $H_1 + H_2 + H_3$), 4.46 (q, 1H, $J = 16.0$ Hz, CH_2), 3.96 (bs, 1H, OH), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.54-3.66 (m, 1H, H_{6a}), 3.39-3.54 (m, 4H, $H_{6b} + H_5 + OH(2X)$); **RMN ^{13}C** (75MHz, DMSO, δ , ppm); 160.0, 133.9, 133.6, 133.4, 131.9, 128.6, 128.3, 128.2, 128.0, 127.7, 127.1,

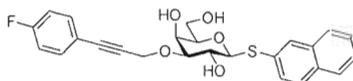
126.3, 114.9, 88.3, 85.7, 82.3, 79.7, 68.7, 65.6, 61.1, 57.5, 55.8.; **HRMS (ESI+)** pour $C_{26}H_{26}O_6S$; Calc : 489.1347 $[M+Na]^+$; Trouvé : 489.1341 $[M+Na]^+$.

Composé 34: 2-Naphtyl 3-(3-(4-nitrophenyl)-2-propyn-1-hydroxy) 1-thio β -D-galactopyranoside



Protocole B: À partir du composé **29** (105 mg, 0.172 mmoles) pour obtenir le composé **34** (63.9 mg, 77%) sous la forme d'un solide blanc. $[\alpha]_D^{20} = -19.89$ (c = 0.25 MeOH); **Mp:** 175.5-180.2 °C; **RMN 1H** (300MHz, DMSO, δ , ppm); 8.16-8.19 (m, 2H), 7.98 (bs, 1H), 7.75-7.83 (m, 3H), 7.65-7.68 (m, 2H), 7.41-7.53 (m, 3H), 5.44 (d, 1H, $J=6.4\text{Hz}$, H_4), 4.69-4.76 (m, 3H, $H_2 + H_1 + H_3$), 4.56 (q, 2H, CH_2), 3.98 (bs, 1H, OH), 3.57-3.66 (m, 1H, H_{6a}), 3.44-3.54 (m, 4H, $H_{6b} + H_5 + OH(2X)$); **RMN ^{13}C** (125MHz, DMSO, δ , ppm); 162.7, 161.1, 133.7, 133.2, 132.7(2X), 131.3, 128.0, 127.6, 127.5, 127.4, 127.1, 126.4, 125.7, 115.9, 115.8, 87.6, 86.4, 84.2, 81.8, 79.0, 68.1, 64.9, 60.4, 56.7; **HRMS. (ESI+)** pour $C_{25}H_{23}NO_7S$; Calc : 504.1092 $[M+Na]^+$; Trouvé : 504.1090 $[M+Na]^+$.

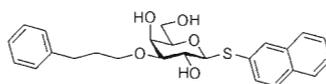
Composé 35: 2-Naphtyl 3-(3-(4-fluorophenyl)-2-propyn-1-hydroxyl) 1-thio β -D-galactopyranoside



Protocole B: À partir du composé **30** (86 mg, 0.148 mmoles) pour obtenir le composé **35** (50 mg, 75%) sous la forme d'un solide blanc. $[\alpha]_D^{20} = -14.0$ (c = 0.74 $CHCl_3$); **Mp:** 157.1-159.1 °C; **RMN 1H** (600MHz, pyridine- d_5 , δ , ppm); 8.01 (bs, 1H), 7.78-7.86 (m, 3H), 7.43-7.55 (m, 5H), 7.20 (t, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 5.41 (d, 1H, $J=6.4\text{Hz}$, H_4), 4.76 (d,

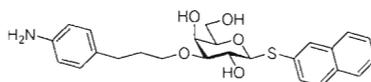
1H, $J=9.6\text{Hz}$, \underline{H}_1), 4.71 (t, 1H, $J=5.4\text{Hz}$, \underline{H}_2), 4.69 (d, 1H, $J=5.2\text{Hz}$, \underline{H}_3), 4.51 (q, 2H, \underline{CH}_2), 3.98-4.00 (m, 1H, \underline{OH}), 3.61-3.66 (m, 1H, \underline{H}_{6a}), 3.45-3.55 (m, 4H, $\underline{H}_{6b} + \underline{H}_5 + \underline{OH}(2X)$); **RMN** ^{13}C (125MHz, pyridine- d_5 , δ , ppm); 162.7, 161.1, 133.7, 133.2, 132.7(2X), 131.3, 128.0, 127.6, 127.5, 127.4, 127.1, 126.4, 125.7, 115.9, 115.8, 87.6, 86.4, 84.2, 81.8, 79.0, 68.1, 64.9, 60.4, 56.7; **RMN** ^{19}F (540MHz, CDCl_3 , δ , ppm): -111.0; **HRMS. (ESI+)** pour $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FO}_5\text{S}$; Calc : 477.1147 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé : 477.1137 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Composé 36: 2-Naphtyl 3-(3-phényl-1-hydroxy) 1-thio β -D-galactopyranoside



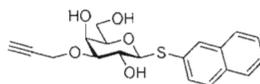
Protocole G: À partir du composé **31** (15 mg, 0.034 mmoles) pour obtenir le composé **36** (12.5 mg, 85%) sous la forme d'un solide blanc. $[\alpha]_D^{20} = -6.2$ ($c=0.6$ CHCl_3); **Mp:** 167.1-174.0 °C; **RMN** ^1H (300 MHz, DMSO , δ , ppm); 7.98 (s, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.38-7.54 (m, 3H), 7.07-7.25 (m, 5H), 5.26 (d, 1H, $J=6.2$ Hz, \underline{H}_4), 4.67 (d, 2H, $J=9.7$ Hz, $\underline{H}_2 + \underline{H}_1$), 4.46 (d, 1H, $J=4.6$ Hz, \underline{H}), 3.88 (s, 1H, \underline{OH}), 3.44-3.62 (m, 6H,), 3.39 (m, 2H), 3.15 (d, 1H, $J=8.4$ Hz,), 2.60 (d, 2H, $J=9.2$ Hz, \underline{CH}_2), 1.69 – 1.83 (m, 2H, \underline{CH}_2); **RMN** ^{13}C (125MHz, DMSO , δ , ppm); 142.7, 133.9, 133.5, 132.0, 129.0, 128.8, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.1, 126.4, 126.2, 88.4, 88.5, 79.8, 68.6, 65.5, 61.2, 32.2, 31.9; **HRMS. (ESI+)** pour $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$; Calc : 463.1554 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé : 463.1558 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Composé 37: 2-Naphtyl 3-(3-(aniline)-2-propyn-1-hydroxyl) 1-thio β -D-galactopyranoside

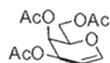


Protocole G: À partir du composé **34** (39.8 mg, 0.091 mmoles) pour obtenir le composé **37** (41.4 mg, 100%) sous la forme d'un solide blanc. $[\alpha]_D^{20} = -31.8$ (c = 0.16 MeOH); **Mp:** 149.0-156.9 °C; **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO) δ 7.97 (s, 1H), 7.74-7.83 (m, 3H), 7.39 – 7.52 (m, 3H), 6.80 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.42 (m, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 5.23 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz, H_4), 4.75 (bs, 1H), 4.65-4.68 (m, 2H, $H_2 + H_1$), 4.43 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, H), 3.85-3.88 (m, 1H, OH), 3.42 – 3.58 (m, 5H,), 3.30-3.39 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 1H), 1.62-1.69(m, 2H, CH_2); **RMN ^{13}C** (125MHz, CDCl_3 , δ , ppm); 146.2, 133.2, 132.8, 131.1, 128.8, 128.6, 127.9, 127.6, 127.5, 127.4, 127.1, 126.4, 125.6, 113.9, 87.7, 82.8, 79.1, 68.0, 64.8, 60.5, 31.6, 30.7; **IR** (NaCl , cm^{-1}); 3078, 2922, 1747, 1520, 1344, 1226, 749.; **HRMS. (ESI+)** pour $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}$; Calc :456.1845 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Trouvé : 456.1835 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calc :478.1663 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 478.1659 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

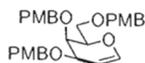
Composé 38: 2-Naphtyl 3-*O*-propargyl 1-thio β -D-galactopyranoside.



Protocole C (sans acétylation): À partir du composé **12** (250 mg, 0.775 mmoles) pour obtenir le composé **38** (162.5 mg, 58%) sous la forme d'un solide blanc. $[\alpha]_D^{20} = +1.7$ (c = 0.72 DMSO); **Mp:** 144.5-152.6 °C; **RMN ^1H** (600MHz, pyridine- d_5 , δ , ppm); 6.76-6.78 (m, 1H), 6.56-6.61 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.20-6.24 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.44 (bs, 4H). 4.21 (d, 1H, $J=9.6\text{Hz}$, H_1), 3.53-3.62 (m, 4H, $H_2 + H_4 + CH_2$), 3.31-3.34 (m, 1H, H_{6a}), 3.23-3.25 (m, 1H, H_{6b}), 2.99 (t, 1H, $J=5.8\text{Hz}$, H_5), 2.91 (dd, 1H, $J=3.1\text{Hz}$, $J=9.0\text{Hz}$, H_3), 2.19 (t, 1H, $J=1.9\text{Hz}$, CH); **RMN ^{13}C** (125MHz, pyridine- d_5 , δ , ppm); 133.05, 132.60, 131.20, 127.9, 127.7, 127.3, 126.8, 126.5, 125.5, 124.8, 88.6, 82.6, 80.3, 79.9, 74.7, 68.4, 66.1, 61.2, 56.5; **HRMS. (ESI+)** pour $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$; Calc : 383.0928 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé : 383.0930 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Composé 46: 3, 4, 6-tri-*O*-acétyl-D-galactal

Le sulfate de cuivre pentahydraté (1.2 g, 4.8 mmoles) a été ajouté à une solution d'acétate de sodium (20 g, 31.2 mmoles) dans l'acide acétique (80 mL) et dans l'eau (160 mL) à 25°C. Par la suite, la poudre de Zinc (12.8 g, 195.7 mmoles) a été ajouté au mélange réactionnel. Le mélange a été refroidi à 0°C et une solution de bromure de 2-, 3-, 4-, 6-*O*-acétyl- α -D-galactopyranoside (12.8 g, 31.2 mmoles) dans l'acide acétique a été ajouté. Une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel a été filtré et lavé avec une solution d'acide acétique et eau froide dans un mélange 1 pour 1. Le filtrat a été extrait au chloroforme, lavé une fois avec une solution saturée en bicarbonate de sodium, lavé une fois avec une solution saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium anhydre, filtré et concentré. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/Hex (4:6)) pour obtenir le produit désiré (5.15 g, 60%). Huile incolore. $R_f = 0.58$. Les caractéristiques spectrales correspondent à celles rapportées dans la littérature.¹³⁰

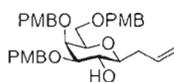
Composé 47: 3, 4, 6-*Tri-O-p*-methoxybenzyl-D-galactal

À une solution de **46** (5.15 g, 18.52 mmoles) dans le MeOH (100 mL), sous atmosphère d'azote, a été ajoutée une solution de méthoxyde de sodium 1.0M (1.85 mL, 1.85 mmoles). Le mélange réactionnel a été agité pendant 24 heures à 25°C. Le mélange a été neutralisé avec de la résine Amberlyst 120, filtré, lavé au MeOH et concentré pour obtenir un sirop jaune (2.70 g, quant.) correspondant au produit décrit

¹³⁰ Bukowski, R.; Morris, L. M.; Woods, R. J.; Weimar, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2697-2705.

dans la littérature.¹³¹ Le produit brut (2.70 g, 18.96 mmoles) a été dissous dans le DMF (100 mL) sous atmosphère d'azote. L'hydruure de sodium (2.28 g, 56.08 mmoles) a été ajouté à 0°C. Le mélange réactionnel a été agité 10 minutes en revenant à 25°C. Par la suite, le chlorure de *p*-méthoxybenzyle (7.71 mL, 56.88 mmoles) a été ajouté goutte-à-goutte à 25°C et agité pendant 24 heures à 25°C. La réaction a été neutralisée en ajoutant de l'eau (200 mL). La solution a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (2 fois 40 mL), lavé avec une solution saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium anhydre et concentré. Le produit résultant a été purifié par chromatographie sur gel de silice (toluène/Et₂O (9:1)) pour obtenir le produit désiré **47** (8.08 g, 84%) sous la forme d'une huile incolore. $[\alpha]_D^{25}$: -61.1 (*c* = 3.1 CHCl₃); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.29-7.24 (m, CH_{ar}, 6H), 6.90-6.84 (m, CH_{ar}, 6H), 6.35 (dd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 1.4 Hz, OCH=CH, 1H), 4.84 (m, H₃, 1H) 4.82 (m, OCH=CH, 1H), 4.64-4.32 (m, OCH₂Ph (x2) + H₅, 5H), 4.16 (m, OCH₂Ph, 2H), 3.92-3.88 (m, H₄, 1H), 3.82-3.80 (s (x3), OCH₃, 9H), 3.71-3.52 (m, H_{6a,b}, 2H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 159.2, 144.1, 131.9, 130.5, 130.0, 129.8, 129.5, 129.0, 128.2, 113.7, 100.1, 75.7, 73.0, 72.8, 70.6, 70.5, 70.5, 68.1, 55.2; IR ν_{\max} (NaCl) cm⁻¹: 3419, 2910, 2868, 1646, 1612, 1514, 1463; **HRMS. (ESI⁺)** pour C₃₀H₃₄O₇: 529.2197 [M+Na]⁺, Trouvé: 529.2178 [M+Na]⁺.

Composé 48: 3-, 4-, 6-Tri-*O*-*p*-methoxybenzyl- β -D-galactopyranosyl 1-propene.

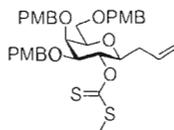


Une solution d'Oxone (23.7 g, 47.88 mmoles) a été ajouté goutte-à-goutte à une solution de **47** (8.08 g, 15.96 mmoles) dans un mélange DCM (80 mL), acétone (8.0 mL) et une solution saturée en bicarbonate de sodium (134 mL). Le mélange réactionnel a été agité vigoureusement pendant 30 minutes à 0°C et 2h30 minutes à

¹³¹ Kuhn, R.; Baer, H. H. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1537-1543.

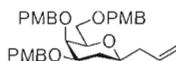
25°C. Une fois la réaction terminée, la solution a été extraite au DCM (50 mL), séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée pour obtenir une huile incolore. Le produit résultant (6.93 g, 13.27 mmoles) a été dissous dans le THF (66.0 mL). Le bromure d'allyle magnésium (19.90 mL, 19.90 mmoles) a été ajouté goutte-à-goutte à -78°C. Le mélange réactionnel a été agité à -78°C pendant une heure et 30 minutes additionnelles à 25°C. Une fois la réaction complétée, une solution saturée en chlorure d'ammonium (100.0 mL) a été ajoutée au mélange et agité pendant 15 minutes. Le mélange a été extrait avec l'acétate d'éthyle (50.0 mL X2), lavé avec une solution saturée en chlorure de sodium (100 mL), séché sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/Hexanes (3/7)) pour obtenir le produit désiré **48** (4.39 g, 59% sur 2 étapes) sous forme d'huile incolore. $[\alpha]_D^{25}$: +20.4 ($c = 3.1$ CHCl₃); **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.28-7.23 (m, \underline{CH}_{ar} , 6H), 6.91-6.83 (m, \underline{CH}_{ar} , 6H), 6.00-5.86 (m, $\underline{CH}=\underline{CH}_2$, 1H), 5.15-5.03 (m, $\underline{CH}=\underline{CH}_2$, 2H), 4.78 (d_{app}, \underline{H}_1 , 1H), 4.67-4.37 (m, $\underline{OCH}_2\text{Ph}$ (x2) + \underline{H}_2 , 5H), 4.00 (m, \underline{H}_4 , 1H), 3.82-3.78 (s (x3), \underline{OCH}_3 + \underline{H}_3 + \underline{H}_5 , 11H), 3.56 (br s, $\underline{OCH}_2\text{Ph}$, 2H), 3.36-3.20 (m, $\underline{H}_{6a,b}$, 2H), 2.60 (m, \underline{OH} 1H), 2.36-2.24 (m, $\text{C}_1\underline{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, 2H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 159.1, 159.0, 158.9, 134.8, 130.5, 129.8, 129.7, 129.4, 129.3, 129.1, 116.3, 113.7, 113.5, 113.3, 83.5, 79.4, 76.3, 73.6, 72.9, 71.8, 70.9, 70.0, 68.3, 55.0, 36.1; **IR** ν_{max} (NaCl) cm⁻¹: 3484, 2909, 2866, 2839, 1613, 822.5; **HRMS. (ESI⁺)** pour C₃₃H₄₀O₈: 587.2615 [M+Na]⁺, Trouvé: 587.2601 [M+Na]⁺.

Composé 49: 2-méthylxanthate 3-, 4-, 6-tri-*O-p*-méthoxybenzyl- β -D-galactopyranosyl 1-propène.



À une solution de **48** (4.39 g, 7.77 mmoles) dans le THF (40.0 mL), sous atmosphère d'Azote, a été ajouté de l'hydruire de sodium (1.86 g, 46.62 mmoles) et de l'imidazole (53.0 mg, 0.777 mmoles). Le mélange réactionnel a été agité pendant une heure à 25°C. Par la suite, le disulfure de carbone (6.07 mL, 101.01 mmoles) a été ajouté goutte-à-goutte à 25°C et le mélange réactionnel a été agité pendant une heure additionnelle. L'iodométhane (3.38 mL, 54.39 mmoles) a été ajouté goutte-à-goutte et le mélange réactionnel a été agité pendant 12 heures à 25°C. Une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel a été concentré, redissous dans le DCM (20.0 mL) et lavé à l'eau. La phase organique a été séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/Hexanes (1.5/8.5 à 3/7)) pour obtenir le produit désiré **49** (4.15 g, 82%) sous forme d'huile jaune. $R_f = 0.57$ EtOAc/hexanes (3:7); $[\alpha]_D^{25}$: -13.2 ($c = 3.1$ CHCl₃); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.28-7.22 (m, CH_{ar}, 6H), 6.91-6.83 (m, CH_{ar}, 6H), 6.32-6.26 (m, H₂, 1H), 5.92-5.78 (m, CH=CH₂, 1H), 5.05-4.96 (m, CH=CH₂, 2H), 4.87 (d_{app}, H₁, 1H), 4.59-4.35 (m, OCH₂Ph (x2) + H₃, 5H), 3.96 (d_{app}, H₄, 1H), 3.81 (m, OCH₃, 9H), 3.66-3.42 (m, OCH₂Ph + H₅ + H_{6a,b}, 5H), 2.59 (s, SCH₃, 3H), 2.34 (m, C₁CH₂CH=CH₂, 2H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 215.6, 159.2, 134.3, 130.6, 130.1, 130.0, 129.9, 129.5, 129.1, 116.8, 113.7, 113.5, 81.3, 80.9, 78.2, 77.5, 77.4, 77.2, 73.8, 73.1, 71.7, 68.5, 55.2, 36.2, 19.3; **IR** ν_{max} (NaCl) cm⁻¹: 2912, 2866, 2362, 2336, 1614, 1513, 821; **HRMS**. (ESI⁺) pour C₃₅H₄₂O₈S₂: 655.2394 [M+H]⁺, Trouvé 655.2393 [M+H]⁺; 677.2213 [M+Na]⁺, Trouvé 677.2188[M+Na]⁺.

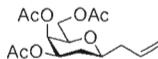
Composé 50: 2-désoxy-3-, 4-, 6-tri-*O-p*-methoxybenzyl- β -D-galactopyranosyl 1-propène.



À une solution de **49** (4.15 g, 7.35 mmoles) dans le toluène (50.0 mL), sous atmosphère d'azote, a été ajouté le azobisisobutyronitrile (AIBN, 0.965 g, 5.88 mmoles) et l'hydruire de tributylétain (25.0 mL, 95.55 mmoles). Le mélange

réactionnel a été chauffé à reflux pendant 16 heures. Une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel a été concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/Hexanes (5 :95 à 20/80)) pour obtenir le produit désiré **50** (1.71 g, 43%) sous la forme d'une huile incolore. $[\alpha]_D^{25}$: -10.1 ($c = 6.6$ CHCl₃); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.30-7.23 (m, $\underline{C}H_{ar}$, 6H), 6.92-6.84 (m, $\underline{C}H_{ar}$, 6H), 5.91-5.77 (m, $\underline{C}H=CH_2$, 1H), 5.13-5.04 (m, $\underline{C}H=\underline{C}H_2$, 2H), 4.85 (d_{app}, \underline{H}_4 , 1H), 4.62-4.35 (m, $\underline{O}C\underline{H}_2Ph$ (x2) + \underline{H}_3 , 5H), 3.83-3.80 (s (x3), $\underline{O}C\underline{H}_3$ + \underline{H}_5 , 10H), 3.58-3.34 (m, $\underline{O}C\underline{H}_2Ph$ + \underline{H}_1 + $\underline{H}_{6a,b}$, 5H), 2.52-2.19 (m, \underline{H}_2 , 2H), 1.89-1.83 (m, $\underline{C}_1\underline{C}H_2CH=CH_2$, 2H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 159.2, 159.1, 159.0, 134.6, 131.1, 130.5, 130.2, 129.9, 129.8, 129.5, 128.8, 116.9, 113.7, 113.5, 113.4, 78.4, 77.7, 76.0, 73.5, 73.1, 71.7, 69.7, 69.4, 55.2, 40.2, 32.3; **IR** ν_{max} (NaCl) cm⁻¹: 3069, 2999, 2926, 2860, 1614, 1514, 1079, 1035; **HRMS**. (**ESI**⁺) pour C₃₃H₄₀O₇ : 571.2666 [M+Na]⁺, Trouvé : 571.2653 [M+Na]⁺.

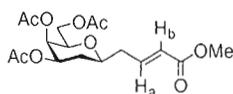
Composé 51: 2-désoxy-3, 4, 6-tri-*O*-acétyl- β -D-galactopyranosyl 1-propène.



Le composé **50** (713 mg, 1.30 mmoles) a été dissous dans l'éthanol (150.0 mL). Une solution d'acide chlorhydrique 1.0M (60.0 mL) a été ajoutée au mélange réactionnel et chauffé à reflux pendant 3 heures. Le mélange a été concentré et le substrat résultant a été redissous dans la pyridine (15.0 mL) sous atmosphère d'azote. L'anhydride acétique (10.0 mL) a été ajouté et le mélange réactionnel a été agité pendant 16 heures à 25°C. Une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel a été dilué avec l'acétate d'éthyle, lavé deux fois avec une solution HCl 1.0M, une fois avec une solution saturée en bicarbonate de sodium, une fois avec une solution saturée en chlorure, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/Hexanes 1/9 à 3/7) pour obtenir le produit désiré **51** (319 mg, 78%) sous la forme d'une huile incolore. $[\alpha]_D^{25}$: +12.1 (c

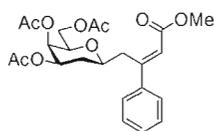
= 3.1 CHCl₃); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.89-5.77 (m, CH=CH₂, 1H), 5.30 (m, H₄, 1H), 5.15-4.98 (m, CH=CH₂, 2H), 4.12-4.09 (m, H_{6a,b}, 2H), 3.81-3.53 (m, H₃ + H₅ + H₁, 3H), 2.49-2.20 (m, H₂, 2H), 2.14-2.00 (s (x3), OCH₃, 9H), 1.85-1.70 (m, C₁CH₂CH=CH₂, 2H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 170.5, 170.4, 170.2, 133.6, 117.6, 75.5, 74.3, 69.8, 66.1, 62.3, 39.8, 31.2, 20.8, 20.7; **IR** ν_{max} (NaCl) cm⁻¹: 2966, 2935, 2858, 1746, 1371, 1245, 1045; **HRMS**. (ESI⁺) pour C₁₅H₂₂O₇: 337.1258 [M+Na]⁺, Trouvé: 337.1258 [M+Na]⁺.

Composé 52: (*E*)-Methyl 4-(2-désoxy-3, 4, 6-tri-*O*-acétyl-β-D-galactopyranosyl) but-2-enoate.



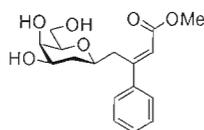
À une solution 0.04M du β-C-allyl glycoside **51** (0.138 g, 0.440 mmoles), dans le DCM, a été ajouté de l'acrylate de méthyle (0.118 mL, 1.33 mmoles) et du catalyseur de Grubbs 2^{ième} génération (18.4 mg, 0.0216 mmoles). Le mélange réactionnel a été chauffé à reflux (45°C) sous atmosphère d'azote pendant 3 heures. La solution a été concentrée sous pression réduite et purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/Hexanes (3/7 à 1/1)) pour obtenir le produit désiré **52** (0.144g, 88%) sous la forme d'une huile incolore. [α]_D²⁵: +11.6 (c = 1.0 CHCl₃); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.99-6.89 (m, H_a, 1H), 5.90 (d, J = 15.7 Hz, H_b, 1H), 5.27 (br s, H₄, 1H), 5.01-4.95 (m, H₃, 1H), 4.14-4.02 (m, H_{6a,b}, 2H), 3.80-3.76 (m, H₅, 1H), 3.72 (s, COOCH₃, 3H), 3.71-3.57 (m, H₁, 1H), 2.59-2.36 (m, C₁CH₂CH=CH, 1H), 2.13-1.98 (s (x3), OCH₃, 9H), 1.83-1.73 (m, H₂, 2H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 170.5, 170.3, 170.0, 166.6, 144.0, 123.5, 74.4, 69.5, 65.9, 62.1, 51.5, 37.9, 31.4, 20.8, 20.7, 20.6; **IR** ν_{max} (NaCl) cm⁻¹: 3021, 1744, 1216, 1045, 759, 669; **HRMS**. (ESI⁺) pour C₁₇H₂₄O₉ [M+H]⁺: 373.14930 [M+H]⁺; Trouvé: 373.14911; 395.1313 [M+Na]⁺, Trouvé: 395.1313 [M+Na]⁺.

Composé 53: (*E*)-Methyl 3-phenyl 4-(2-désoxy-3-, 4-, 6-tri-*O*-acétyl- β -D-galactopyranosyl)but-2-énoate



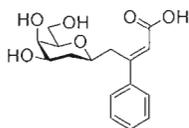
À une solution 0.16M de **52** (0.144 g, 0.387 mmoles) dans le DMF anhydre à laquelle a été ajouté l'acétate de palladium (II) (9 mg, 0.039 mmoles), l'iodobenzène (0.085 mL, 0.774 mmoles), le bromure de tétrabutylammonium (0.125 g, 0.387 mmoles) et le bicarbonate de sodium (97 mg, 1.160 mmoles). Le mélange réactionnel a été chauffé à 85°C sous atmosphère d'azote pendant 8 heures. Une fois la réaction complétée, l'acétate d'éthyle (10 mL) a été ajouté à 25°C et la phase organique a été lavée avec l'eau (5 fois 15 mL) et une solution saturée en chlorure de sodium (5 fois 15 mL). La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/Hexanes (1/4 à 3/7)) pour obtenir le produit **53** (0.113 g, 65%) sous la forme d'une huile incolore. $[\alpha]_D^{25}$: -2.6 ($c = 1.0$ CHCl₃); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.46-7.21 (m, $\underline{C}H_{ar}$, 5H), 6.10 (s, $C_q=CHCOOMe$, 1H), 5.19 (br s, \underline{H}_4 , 1H), 4.91-4.86 (m, \underline{H}_3 , 1H), 4.00-3.98 (m, $\underline{H}_{6a,b}$, 2H), 3.74 (s, $COOCH_3$, 3H), 3.65-3.48 (m, $C_1CH_2C_q + \underline{H}_5$, 3H), 3.25-3.18 (m, \underline{H}_1 , 1H), 2.11-1.95 (s (x3), OCH_3 , 9H) 1.82-1.75 (m, \underline{H}_2 , 2H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 170.4, 170.4, 170.0, 166.6, 157.1, 141.2, 129.0, 128.4, 126.9, 119.0, 75.8, 74.1, 69.6, 65.9, 62.1, 51.2, 36.7, 31.2, 20.8, 20.7, 20.6; **IR** ν_{max} (NaCl) cm⁻¹: 3020, 1742, 1215, 782, 669; **HRMS**. (ESI^+) pour C₂₃H₂₈O₉ $[M+H]^+$: 449.1806; Trouvé: 449.1805 $[M+H]^+$; 471.1626 $[M+Na]^+$, Trouvé: 471.1622 $[M+Na]^+$.

Composé 54: (*E*)-Methyl 3-phenyl 4-(2-désoxy- β -D-galactopyranosyl)but-2-énoate



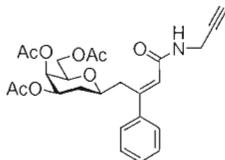
Procédure B. Synthèse effectuée selon la procédure de déprotection de Zemplén à partir du composé **53** pour obtenir le **54** sous la forme d'un solide blanc dans un rendement quantitatif. **mp** = 37-39 °C; $[\alpha]_D^{25}$: -26.7 ($c = 0.1$ CHCl₃); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.45-7.25 (m, $C\text{H}_{ar}$, 5H), 6.10 (s, $C_q=CHCOOMe$, 1H), 3.85-3.00 (m, OH , H_1 , H_3 , H_4 , H_5 , H_6 , $C_1CH_2C_q$, OCH_3 , 14H), 1.78-1.59 (m, H_2 , 2H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 167.1, 157.2, 141.3, 129.1, 128.5, 126.8, 118.8, 77.8, 75.4, 69.4, 68.3, 62.5, 51.3, 36.5, 34.3; **IR** ν_{max} (NaCl) cm⁻¹: 3423, 3020, 1708, 1216, 779, 669; **HRMS. (ESI⁺)** pour C₁₇H₂₂O₆ [M+H]⁺: 323.1489; Trouvé: 323.1491 [M+H]⁺; 345.1309 [M+Na]⁺, Trouvé: 345.1310 [M+Na]⁺.

Composé 55: (*E*)-3-Phenyl 4-(2-deoxy- β -D-galactopyranosyl)but-2-enoic acid



Une solution d'hydroxyde de lithium 1.0 M (0.300 mL, 0.300 mmoles) a été ajoutée à une solution de **54** (27 mg, 0.084 mmoles) dans 1.0 mL de MeOH/H₂O/THF (3:2:5). Le mélange réactionnel a été agité à 25°C pendant 3 heures. Après avoir neutralisé le mélange avec de la résine Amberlite IR-120 (H⁺), la solution a été filtrée et les solvants évaporés sous pression réduite pour obtenir le produit désiré **55** (26 mg, 97%) sous la forme d'un solide blanc. **mp** (dégradation) = 200-205 °C; $[\alpha]_D^{25}$: +29.4 ($c = 0.1$ H₂O); **RMN** ¹H (300 MHz, D₂O, δ ppm): 7.36-7.22 (m, $C\text{H}_{ar}$, 5H), 6.03 (s, $C_q=CHCOOMe$, 1H), 3.54-2.94 (m, H_1 , H_3 , H_4 , H_5 , H_6 , $C_1CH_2C_q$, 8H), 1.58-1.30 (m, H_2 , 2H); **RMN** ¹³C (75 MHz, D₂O, δ ppm): 171.0, 143.8, 141.8, 129.3, 128.9, 127.5, 127.4, 79.2, 75.2, 69.6, 68.0, 62.3, 36.6, 33.6; **IR** ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3492, 1629, 1270, 1033, 904; **HRMS. (ESI⁺)** pour C₁₆H₂₀O₆ [M+H]⁺: 309.1333; Trouvé: 309.1329 [M+H]⁺; 331.1152 [M+Na]⁺, Trouvé: 331.1150 [M+Na]⁺.

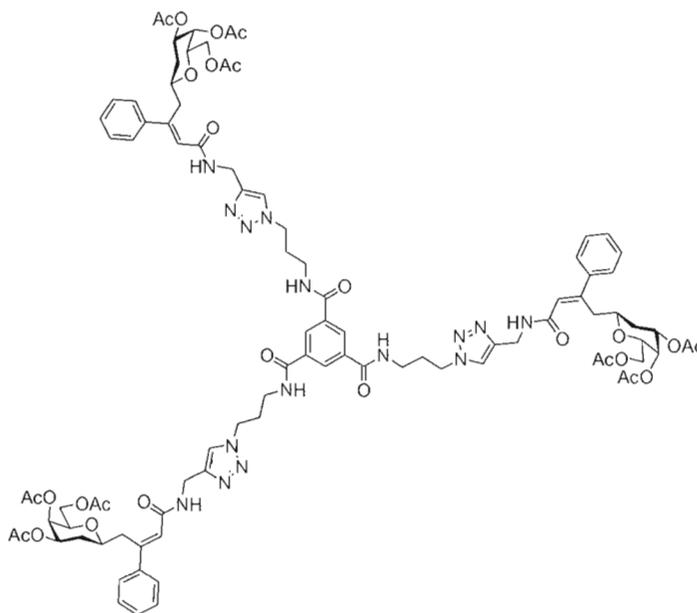
Composé 56 : (*E*)-3-Phenyl 4-(2-désoxy-3-, 4-, 6-tri-*O*-acétyl- β -D-galactopyranosyl)-*N*-(prop-2-ynyl)but-2-enamide



À une solution de **55** (66 mg, 0.213 mmoles) dans le DMF anhydre (1.6 mL) a été ajouté le HBTU (0.106 g, 0.28 mmoles) à 0°C. Le mélange réactionnel a été agité pendant 45 minutes à 0°C. à cette solution, la propargylamine (0.021 mL, 0.32 mmoles) et DIPEA (0.050 mL, 0.28 mmoles), en solution dans du DMF anhydre (1.6 mL) ont été ajoutée goutte-à-goutte. Après l'addition, le mélange réactionnel a été amené à 25°C et agité pendant 24 heures. Une fois la réaction complétée, la pyridine (3.2 mL) et l'anhydride acétique (3.2 mL) ont été ajouté au mélange réactionnel et agité 24 heures à 25°C. L'acétate d'éthyle (25 mL) a été ajouté et la phase organique a été lavé avec une solution d'acide chlorydrique 1.0M (5 fois 20 mL), lavé avec une solution saturée en bicarbonate de sodium (5 fois 20 mL), lavé à l'eau (5 fois 20 mL) et lavé avec une solution saturée en chlorure de sodium (5 fois 20 mL). La phase organique a été séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtré et concentré. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/Hexanes (1/1)) pour obtenir le produit désiré **56** (82 mg, 82% sur 2 étapes) sous la forme d'une huile incolore. $[\alpha]_D^{25}$: +54.7 ($c = 0.5$ CHCl₃); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.34 (m, CH_{ar} , 5H), 7.06 (t, $J = 5.5$ Hz, NH , 1H), 6.06 (s, $C_q=CHCOOMe$, 1H), 5.21 (dd, $J = 3.0$ Hz, H_4 , 1H), 4.91-4.85 (m, H_3 , 1H), 4.14-4.10 (m, $NHCH_2$, 2H), 4.08-4.05 (m, $H_{6a,b}$, 2H), 3.65 (t_{app}, H_5 , 1H), 3.55-3.50 (m, H_1 , 1H), 3.19-3.06 (m, $C_1CH_2C_q$, 2H), 2.26 (t, $J = 2.5$ Hz, $C\equiv CH$, 1H), 2.14-1.95 (s (x3), OCH_3 , 9H), 1.91-1.75 (m, H_2 , 2H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 170.4, 170.2, 170.0, 166.1, 148.0, 140.6, 128.5, 126.7, 123.6, 79.7, 74.7, 74.4, 71.4, 69.4, 65.9, 62.0, 37.3, 31.6, 28.7, 20.7, 20.6, 20.6; **IR** ν_{max} (NaCl) cm^{-1} : 3293, 1745, 1653, 1247, 1096; **HRMS** (ESI⁺) pour C₂₅H₂₉NO₈ :

Calc: 472.1966 $[M+H]^+$; Trouvé: 472.1972 $[M+H]^+$; Calc : 494.1784 $[M+Na]^+$; 494.1785 (M+Na).

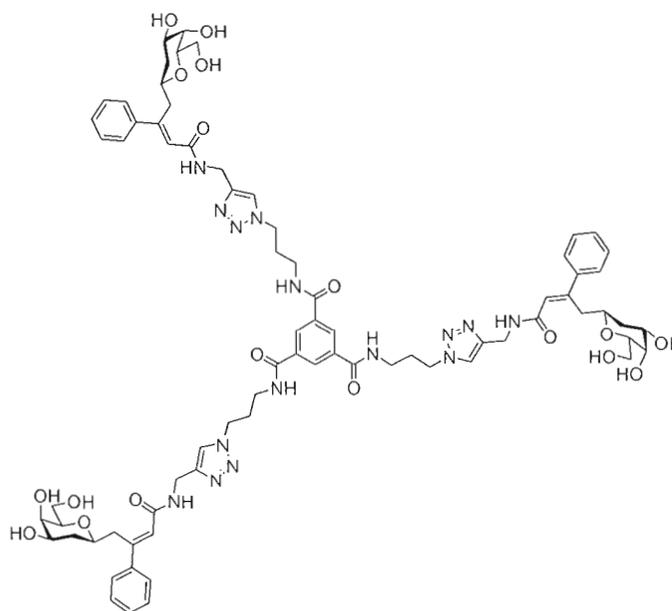
Composé 57:



Procédure F. Le produit désiré **57** (59 mg, 90%) a été obtenu sous la forme d'un solide blanc. ; $R_f = 0.21$ $CH_2Cl_2/MeOH$ (94:6); **Mp** : 125-129°C; **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 8.14 (s, CH_{core} , 3H), 8.05 (br s, $CONHCH_2CH_2$, 3H), 7.76 (br s, $CONHCH_2C_q$, 3H), 7.65 (s, $CH_{triazole}$, 3H), 7.24 (br s, CH_{ar} , 15H), 6.04 (s, $C_q=CHCONH$, 3H), 5.14 (s, H_4 , 3H), 4.83 (m, H_3 , 3H), 4.43 (br s, $CONHCH_2C_q$, 6H), 4.32 (m, $CH_2N=N=N$, 6H), 3.99-3.86 (m, $H_{6a,b}$, 6H), 3.57 (m, $H_5 + H_1$, 6H), 3.38-3.08 (m, $CONHCH_2CH_2CH_2 + C_1CH_2C_q$, 12H), 2.09 (m, $CH_2CH_2CH_2$, 6H), 2.08-1.90 (m, OCH_3 , 36H), 1.77-1.70 (m, H_2 , 3H); **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 170.4, 170.3, 170.0, 166.5, 166.3, 150.5, 145.0, 141.3, 134.6, 128.5, 128.4, 126.7, 122.9, 122.9, 122.7, 77.2, 77.1, 75.4, 74.1, 69.6, 65.8, 61.9, 48.1, 37.4, 36.7, 34.6, 31.3, 29.4, 20.7, 20.6, 20.6; **HRMS (ESI+)** pour $C_{93}H_{111}N_{15}O_{27}$; 624.26640 $[M+3H]^{3+}$, Trouvé

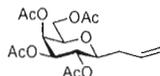
624.26648; 935.89597 $[M+2H]^{2+}$, Trouvé 935.89725; 1870.78466 $[M+H]^+$, Trouvé 1870.78441; 1892.76660 $[M+Na]^+$, Trouvé 1892.76793.

Composé 58:



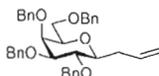
Procédure B. Le produit désiré **58** (29 mg, 91%) a été obtenu sous la forme d'un solide blanc. **RMN 1H** (300 MHz, CD_3OD , δ ppm): 8.34 (s, CH_{core} , 3H), 8.02 (s, $CH_{triazole}$, 3H), 7.40-7.30 (m, CH_{ar} , 15H), 6.09 (s, $C_q=CHCONH$, 3H), 4.57 (m, $NHCH_2C_q$, 6H), 4.52 (m, NCH_2CH_2 , 6H), 3.63-3.14 (m, H_1 , H_3 , H_4 , H_5 , $H_{6a,b}$, $NHCH_2CH_2$, $C_1CH_2C_q$, 30H), 2.22 (quint, $J = 6.5$ Hz, $CH_2CH_2CH_2$, 6H), 1.61-1.59 (m, H_2 , 6H); **RMN ^{13}C** (75 MHz, CD_3OD , δ ppm): 170.0, 169.5, 151.9, 147.2, 143.5, 137.3, 131.0, 130.6, 128.9, 125.7, 124.8, 81.1, 81.1, 77.0, 71.6, 70.1, 64.0, 39.4, 38.8, 36.3, 31.8, 30.5, 29.6; **HRMS (ESI+)** pour $C_{75}H_{93}N_{15}O_{18}$; Calc : $[M+H]^+$: 1492.68958, Trouvé: 1492.69135; 1514.67152 $[M+Na]^+$, Trouvé: 1541.67349; 746.84843 $[M+2H]^+$, Trouvé 746.84873; 498.23471 $[M+3H]^+$, 498.23455.

Composé 63: 2-, 3-, 4-, 6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl 1-propene



À partir du composé **1**, selon la procédure du groupe de C. H. Wong. **RMN ^1H** (300MHz. CDCl_3 , δ , ppm); 5.79-5.89 (m, 1H), 5.41 (dd, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 4.98-5.15 (m, 4H), 4.02-4.17 (m, 2H), 3.85 (tapp, 1H, $J=6.6\text{Hz}$), 3.43-3.50 (m, 1H), 2.29-2.33 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.97 (s, 3H). Les caractéristiques spectrales correspondent à celles rapportées dans la littérature.¹³²

Composé 64: 2-, 3-, 4-, 6-Tetra-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl 1-propene

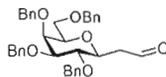


Protocole B suivi de H directement : À partir du composé **63** (3.96 g, 10.64 mmoles) pour obtenir le composé **64** (2.82 g, 45% sur 2 étapes) sous la forme d'une mousse blanche. **RMN ^1H** (300MHz. CDCl_3 , δ , ppm); 5.79-5.89 (m, 1H), 5.41 (dd, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 4.98-5.15 (m, 4H), 4.02-4.17 (m, 2H), 3.85 (tapp, 1H, $J=6.6\text{Hz}$), 3.43-3.50 (m, 1H), 2.29-2.33 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.97 (s, 3H). Les caractéristiques spectrales correspondent à celles reportées dans la littérature.¹³³

Composé 65: 2-(2, 3, 4, 6-tétra-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-acétaldéhyde

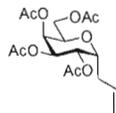
¹³² a) Uchiyama, T.; Vassilev, V. P.; Kajimoto, T.; Wong, W.; Huang, H. and Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5395-5396. b) Tam, R. Y.; Ferreira, S. S.; Czechura, P.; Chaytor, J. L. and Ben, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17494-17501.

¹³³ Lewis, M. D.; Cha, J. K. and Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976-4978.



Protocole I : À partir du composé **64** (990 mg, 1.77 mmoles) pour obtenir le composé **65** (901 mg, 91%) sous la forme d'une huile incolore. **RMN ¹H** (300MHz. CDCl₃, δ, ppm); 9.69 (s, 1H, CHO), 7.27-2.36 (m, 20H, Ph (X4)), 4.92-4.96 (m, 2H, CH₂Ph), 4.78 (d, 1H, J=11.7Hz, CH₂Ph), 4.68 (d, 1H, J=11.7Hz, CH₂Ph), 4.61 (dd, 2H, J=7.6Hz, J=11.6Hz, CH₂Ph), 4.38-4.48 (m, 2H, CH₂Ph), 4.02 (d, 1H, J=2.5Hz, H₄), 3.71-3.81 (m, 2H, H₁ + H₂), 3.58-3.66 (m, 2H, H₃ + H₅), 3.51-3.54 (m, 2H' H_{6a+b}), 2.69-2.77 (m, 1H, CH₂CHO), 2.55-2.64 (m, 1H, CH₂CHO). Les caractéristiques spectrales correspondent à celles reportées dans la littérature.¹³⁴

Composé 66: 2, 3, 4, 6-tétra-*O*-acétyl- α -D-galactopyranosyl 1-propène

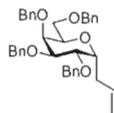


Protocole J : À partir du D-galactose pentaacétate (5.0 g, 13.36 mmoles) pour obtenir le composé **66** (3.96 g, 80%) sous la forme d'une mousse blanche. **RMN ¹H** (300MHz. CDCl₃, δ, ppm); 5.69-5.85 (m, 1H), 5.41-5.44 (m, 1H), 5.22-5.27 (dd, 1H, J=10.7Hz, 4.6Hz), 5.09-5.16 (m, 2H), 4.27-4.34 (m, 1H), 4.06-4.13 (m, 3H), 2.42-2.53 (m, 1H), 2.25-2.34 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). Les caractéristiques spectrales correspondent à celles reportées dans la littérature.¹³⁵

Composé 67: 2-, 3-, 4-, 6-tétra-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosyl 1-propène

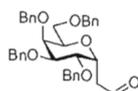
¹³⁴ Wang, Z.; Shao, H.; Lacroix, E.; Wu, S.-H.; Jenninigs, H. J. and Zou, W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8097-8105.

¹³⁵ Bapst, J.-P.; Calame, M.; Tanner, H. and Eberle, A. N. *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 984-993.



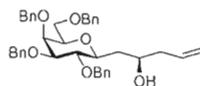
Protocole B suivi de H directement : À partir du composé **66** (3.96 g, 10.64 mmoles) pour obtenir le composé **67** (2.82 g, 45% sur 2 étapes) sous la forme d'une huile incolore. **RMN ¹H** (300MHz. CDCl₃, δ, ppm); 7.22-7.36 (m, 20H), 5.65-5.78 (m, 1H), 4.96-5.06 (m, 2H), 4.42-4.68 (m, 8H), 3.93-4.05 (m, 3H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.60-3.73 (m, 3H), 2.26-2.41 (m, 2H). Les caractéristiques spectrales correspondent à celles reportées dans la littérature.¹³⁶

Composé 68: (2, 3, 4, 6-tétra-O-benzyl-α-D-galactopyranosyl) acétaldéhyde



Protocole I : À partir du composé **67** (1.0 g, 1.77 mmoles) pour obtenir le composé **68** (887 mg, 88%) sous la forme d'une huile incolore. **RMN ¹H** (300MHz. CDCl₃, δ, ppm); 9.64 (s 1H), 7.19-7.33 (m, 20H), 4.40-4.68 (m, 9H), 3.95-4.02 (m, 2H), 3.73-3.83 (m, 2H), 3.58-3.67 (m, 2H), 2.58-2.61 (m, 2H). Les caractéristiques spectrales correspondent à celles reportées dans la littérature.¹³⁷

Composé 69: (*R*)-1-(2, 3, 4, 6-tétra-*O*-benzyl-β-D-galactopyranosyl) pent-4-en-2-ol



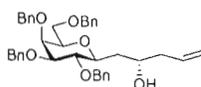
Protocole L (*S*)-Binol: À partir du composé **65** (157 mg, 0.277 mmoles) pour obtenir le composé **69** (95 g, 56%) sous la forme d'une huile incolore. ; [α]_D²⁰: -2.0 (*c*= 1.6 in

¹³⁶ Tian, Q.; Xu, L.; Ma, X. ; Zou, W. and Shao, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 540-543.

¹³⁷ Lu, X.; Song, L.; Metelitsa, L. S. and Bittman, R. *ChemBioChem*, **2006**, *7*, 1750-1756.

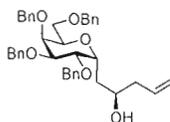
CHCl₃), ; **RMN** ¹H (600MHz. CDCl₃, δ, ppm); 7.37-7.25 (m, 25H), 5.84-5.77 (m, 1H), 5.09-5.05 (m, 2H), 4.93 (d, 2H, J=11.7Hz), 4.76-4.68 (q_{app}, 2H), 4.61 (t_{app}, 2H), 4.41 (q_{app}, 2H), 3.93 (bs, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.69 (t, 1H, J=9.3Hz), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.46-3.41 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 1H); **RMN** ¹³C (125MHz. CDCl₃, δ, ppm); 157.3, 138.4, 138.1, 138.0, 135.0, 128.4 (3X), 128.2, 128.1, 127.9, 127.5, 117.0, 103.9, 84.3, 80.8, 78.7, 75.6, 74.5, 73.5, 72.3, 71.4, 68.9, 51.6, 41.8, 37.4. **IR** (neat NaCl) cm⁻¹: 3047, 2911, 1653, 1559, 1097, 697; **HRMS** (ESI⁺) pour C₃₉H₄₄O₆; Calc: 631.3026 [M+Na]⁺; Trouvé: 631.3021 [M+Na]⁺.

Composé 70: (S)-1-(2, 3, 4, 6-tétra-O-benzyl-β-D-galactopyranosyl) pent-4-en-2-ol



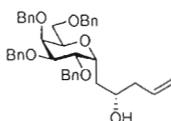
Protocole K (R)-Binol : À partir du composé **65** (150 mg, 0.277 mmoles) pour obtenir le composé **70** (44 mg g, 26%) sous la forme d'une huile incolore. $[\alpha]_D^{20}$: -3.1 ($c=0.7$ CHCl₃); **RMN** ¹H (600MHz. CDCl₃, δ, ppm); 7.26-7.37 (m, 20H), 5.75-5.82 (m, 1H), 5.07 (m, 2H), 4.94 (d, 2H, J=11.4Hz), 4.66-4.76 (m, 2H), 4.63 (t, 2H, J=12.1Hz), 4.42 (q_{app}, 2H), 3.97 (bs, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.76 (t, 1H, J=9.4Hz), 3.60-3.62 (m, 1H), 3.47-3.56 (m, 4H), 2.62 (bs, 1H), 2.16-2.22 (m, 2H), 1.86-1.90 (m, 1H), 1.73-1.77 (m, 1H).; **RMN** ¹³C (125MHz. CDCl₃, δ, ppm); 138.6, 138.2, 137.8, 135.0, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.5, 117.4, 84.8, 77.8, 77.3, 75.3, 74.4, 73.5, 72.2, 68.9, 67.8, 41.9, 37.5; **IR** (NaCl) cm⁻¹, 3031, 2924, 2861, 1745, 1168, 1107, 735, 697; **HRMS** (ESI⁺) pour C₃₉H₄₄O₆; Calc: 631.3025 [M+Na]⁺; Trouvé : 631.3020 [M+Na]⁺.

Composé 71: (R)-1-(2, 3, 4, 6-tétra-O-benzyl-α-D-galactopyranosyl) pent-4-en-2-ol



Protocole K (S)-Binol : À partir du composé **68** (479 mg, 0.844 mmoles) pour obtenir le composé **71** (135 g, 28%) sous la forme d'une huile incolore. $[\alpha]_D^{20}$: 21.5 ($c=1.1$ CHCl₃); **RMN** ¹H (600MHz. CDCl₃, δ, ppm); 7.21-7.34 (m, 20H), 5.78-5.85 (m, 1H), 5.06-5.10 (m, 2H), 4.73 (d, 1H, J=11.8Hz), 4.54 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.46-4.50 (m, 4H), 4.34-4.38 (q_{app}, 2H), 4.21-4.24 (m, 1H), 4.14-4.17 (m, 2H), 3.83-3.87 (m, 1H), 3.80-3.82 (m, 1H), 3.63-3.71 (m, 3H), 2.17-2.27 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 2H); **RMN** ¹³C (125MHz. CDCl₃, δ, ppm); 138.3, 138.0, 137.8, 137.7, 134.8, 128.4 (2X), 128.3, 128.2, 128.1, 217.7 (2X), 127.6 (2X), 117.2, 88.6, 84.0, 82.6, 82.5, 77.5, 73.5, 73.0, 72.0, 71.9, 70.7, 70.5. **IR** (NaCl) cm⁻¹, 3064, 3031, 2920, 2866, 1746. 1167, 1108, 734, 697; **HRMS** (ESI+) pour C₃₉H₄₄O₆; Calc: 631.3025 [M+Na]⁺; Trouvé: 631.3024 [M+Na]⁺.

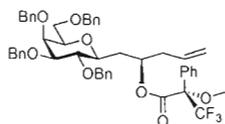
Composé 72: (S)-1-(2, 3, 4, 6-tétra-O-benzyl-α-D-galactopyranosyl) pent-4-en-2-ol



Protocole K (R)-Binol: À partir du composé **68** (200 mg, 0.352 mmoles) pour obtenir le composé **72** (54 mg, 25.2%) sous la forme d'une huile incolore. $[\alpha]_D^{20}$: 3.4 ($c=0.54$ CHCl₃); **RMN** ¹H (600MHz. CDCl₃, δ, ppm); 7.24-7.36 (m, 20H), 5.75-5.82 (m, 1H), 5.06-5.10 (m, 2H), 4.94 (d, 1H, J=10.9Hz), 4.75 (d, 1H, J=11.6Hz), 4.67 (d, 1H, J=11.6Hz), 4.63 (t_{app}, 4H, J=10.9Hz), 4.41 (dd, 2H, J=11.8Hz, 3.97 (d, 1H, J=2.7Hz), 3.89-3.92 (m, 1H), 3.76 (t, 1H, J=9.5Hz), 3.60 (dd, 1H, J=2.7Hz, 6.Hz), 3.52-3.55 (m, 4H), 2.16-2.22 (m, 2H), 1.85-1.90 (m, 1H), 1.72-1.77 (m, 1H). **RMN** ¹³C (600MHz. CDCl₃, δ, ppm); 166.0, 138.6, 138.3, 138.2, 137.8, 132.6, 132.3, 129.4, 128.4, 128.3

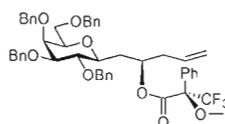
(3X), 128.2 (2X), 128.0, 127.9, 127.7, 127.6 (2X), 127.5, 127.4, 118.4, 84.6, 78.6, 75.5, 75.1, 74.6, 73.4 (2X), 73.1, 72.1, 68.5, 55.3, 38.7, 35.9. **IR** (NaCl) cm^{-1} , 3064, 3031, 2920, 2866, 1746. 1167, 1108, 734, 697; **HRMS** (ESI+) pour $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{O}_6$; Calc. 631.3025 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé: 631.3028 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Composé 73: (2*S*)-(2*R*)-1-(2, 3, 4, 6-tétra-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl) pent-4-en-2-yl 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate



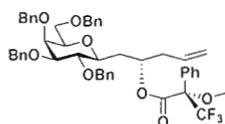
Protocole L: À partir du composé **69** (35 mg, 0.057 mmoles) pour obtenir le composé **73** (30 mg, 63%) sous la forme d'une huile incolore. $[\alpha]_D^{20}$: -48.4 ($c=2.7$ CHCl_3); **RMN** ^1H (600MHz. CDCl_3 , δ , ppm); 7.50 (d, 2H, $J=7.3$ hz), 7.36-7.24 (m, 23H), 5.60-5.42 (m, 1H), 5.38-5.36 (m, 1H), 4.95-4.89 (m, 4H), 4.70 (dd, 2H, $J=11.6$ Hz), 4.63-4.59 (m, 2H), 4.41 (q, 2H, $J_1=11.7$ Hz, $J_2=14.3$ Hz), 3.99 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 3.65 (t, 1H, $J=9.2$ Hz), 3.55 (d, 1H, $J=9.3$ Hz), 3.52-3.47 (m, 6H), 3.29 (t, 1H, $J=9.4$ Hz), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H). **RMN** ^{13}C (125MHz. CDCl_3 , δ , ppm); 165.1, 138.1, 137.6 (2X), 137.3, 132.2, 131.8, 128.8, 127.9 (2X), 127.8, 127.7 (3X), 127.6, 127.3, 127.2 (2X), 127.1 (2X), 127.0, 126.9, 117.8, 84.2, 78.0, 76.0, 74.8, 74.0, 73.7, 73.0, 71.6, 54.9, 37.0, 34.7. **IR** (NaCl) cm^{-1} , 3059, 2930, 1653, 1559, 1100, 698; **HRMS** (ESI+) pour $\text{C}_{49}\text{H}_{51}\text{F}_3\text{O}_8$; Calc: 847.3417 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé: 847.3413 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Composé 74: (2*R*)-(2*R*)-1-(2, 3, 4, 6-tétra-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl) pent-4-en-2-yl 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate



Protocole L: À partir du composé **69** (35 mg, 0.06 mmoles) pour obtenir le composé **74** (20 g, 41%) sous la forme d'une huile incolore. $[\alpha]_D^{20}$: 53.1 ($c=1.91$ CHCl₃); **RMN** ¹H (600MHz. CDCl₃, δ , ppm); 7.51 (d, 2H, J=6.9Hz), 7.36-7.24 (m, 23H), 5.76-5.69 (m, 1H), 5.38-5.34 (m, 1H), 5.07-5.04 (m, 2H), 4.90 (t, 2H, J=11.2Hz), 4.69 (dd, 2H, J=11.7Hz), 4.59 (t, 2H, J=11.3Hz), 4.40 (q, 2H, J=14.0Hz, J=11.7Hz), 3.95 (d, 1H, J=2.3Hz), 3.62 (t, 1H, J=9.3Hz), 3.51-3.45 (m, 6H), 3.37 (t, 1H, J=6.5Hz), 3.17 (t, 1H, J=9.2Hz), 2.51-2.45 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H). **RMN** ¹³C (125MHz. CDCl₃, δ , ppm); 169.4, 165.2, 138.0, 137.7, 137.6, 137.3, 132.8, 131.8, 128.8, 127.9 (2X), 127.8, 127.7 (2X), 127.6, 127.3, 127.2 (2X), 127.1, 127.0 (3X), 117.8, 84.1, 78.0, 76.4, 75.6, 74.8, 74.0, 73.9, 72.9, 71.5, 68.2, 55.1, 37.0, 34.5. **IR** (NaCl) cm⁻¹, 3031, 2924, 2861, 1745, 1168, 1107, 735, 697; **HRMS** (ESI+) pour C₄₉H₅₁F₃O₈; Calc: 847.3417 [M+Na]⁺; Trouvé: 847.3419 [M+Na]⁺.

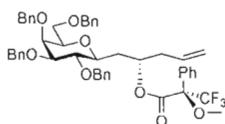
Composé 75: (2*S*)-(5*S*)-1-(2, 3, 4, 6-tétra-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl) pent-4-en-2-yl 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate



Protocole L: À partir du composé **70** (20 mg, 0.03 mmoles) pour obtenir le composé **75** (19 g, 70%) sous la forme d'une huile incolore. $[\alpha]_D^{20}$: -85.2 ($c=1.85$ CHCl₃); **RMN** ¹H (600MHz. CDCl₃, δ , ppm); 7.35-7.24 (m, 25H), 5.73-5.66 (m, 1H), 5.38-5.34 (m, 1H), 5.07-5.04 (m, 2H), 4.90-4.86 (m, 2H), 4.70 (d, 1H, J=11.7Hz), 4.62-4.57 (m, 4H), 4.49-4.40 (q_{app}, 2H), 3.96 (bs, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.56-3.51 (m, 7H), 3.42-3.40 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.00-2.96 (t, 1H, J=10.9Hz), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H). **RMN** ¹³C (125MHz. CDCl₃, δ , ppm); 166.0, 138.6, 138.3, 138.2, 137.9, 132.9, 132.4, 129.6, 129.4, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.6, 127.5, 118.4, 84.5, 78.5, 76.7, 75.1, 74.8, 74.5, 73.5, 73.4, 72.9, 72.1, 68.5, 39.0, 35.7; **IR**

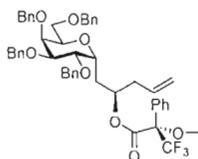
(NaCl) cm^{-1} , 3031, 2864, 2361, 1746, 1167, 1107, 1026; **HRMS (ESI+)** pour $\text{C}_{49}\text{H}_{51}\text{F}_3\text{O}_8$; Calc: 847.3417 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé: 847.3414 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Composé 76: (2*R*)-(S)-1-(2, 3, 4, 6-tétra-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl) pent-4-en-2-yl 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate



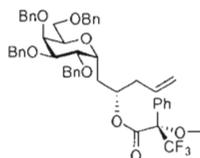
Protocole L: À partir du composé **70** (35 mg, 9.06 mmoles) pour obtenir le composé **76** (29 mg, 58%) sous la forme d'une huile incolore. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -40.4 ($c = 3.2 \text{ CHCl}_3$); **RMN ^1H** (600MHz. CDCl_3 , δ , ppm); 7.52-7.50 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 23H), 5.62-5.55 (m, 1H), 5.38-5.34 (m, 1H), 4.99-4.96 (m, 2H), 4.91 (t, 2H, $J=10.8\text{Hz}$), 4.72 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$), 4.64-4.61 (m, 3H), 4.42 (m, 2H), 3.99 (d, 1H, $J=2.3 \text{ Hz}$), 3.59 (q, 1H, $J=9.3\text{Hz}$, $J=9.3\text{Hz}$), 3.55-3.49 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 1H), **RMN ^{13}C** (125MHz. CDCl_3 , δ , ppm); 166.0, 138.6, 138.3, 138.2, 137.8, 132.6, 132.3, 129.4, 128.4, 128.3 (3X), 128.2 (2X), 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 118.4, 84.6, 78.6, 75.5, 75.1, 74.6, 73.4, 73.1, 72.1, 68.5, 55.3, 38.7, 35.9. **IR** (NaCl) cm^{-1} , 3064, 3031, 2920, 2866, 1746. 1167, 1108, 734, 697; **HRMS (ESI+)** pour $\text{C}_{49}\text{H}_{51}\text{F}_3\text{O}_8$; Calc: 847.3417 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé: 847.3421 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Composé 77: (2*S*)-(R)-1-(2, 3, 4, 6-tétra-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosyl) pent-4-en-2-yl 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate



Protocole L: À partir du composé **72** (29 mg, 0.047 mmoles) pour obtenir le composé **77** (16 mg, 41%) sous la forme d'une huile incolore. $[\alpha]_D^{20}$: -47.6 ($c= 1.6$ CHCl₃); **RMN** ¹H (600MHz. CDCl₃, δ , ppm); 7.52 (d_{app}, 2H), 7.36-7.21 (m, 23H), 5.53-5.60 (m, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.97-4.94 (m, 2H), 4.74 (d, 1H, J=11.8Hz), 4.55 (d_{app}, 1H), 4.51-4.45 (m, 3H), 4.35 (q_{app}, 2H), 4.16-4.11 (m, 3H), 3.78-3.80 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H); **RMN** ¹³C (125MHz. CDCl₃, δ , ppm); 165.9, 138.4, 138.2, 137.8 (2X), 132.6, 132.3, 129.4, 128.4, 128.3 (2X), 128.2 (2X), 128.1, 127.7 (3X), 127.6, 127.5 (2X), 127.4, 118.5, 88.2, 84.5, 82.6, 78.8, 78.0, 74.0, 73.4, 73.1, 71.9, 71.7, 70.7, 55.5, 37.4, 36.3; **IR** (NaCl) cm⁻¹: 3070, 2922, 1744, 1455, 1170, 1100, 697; **HRMS** (ESI+) pour C₄₉H₅₁F₃O₈; Calc: 847.3417 [M+Na]⁺; Trouvé: 847.3419 [M+Na]⁺.

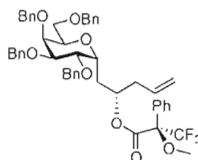
Composé 78: (2*S*)-(5*S*)-1-(2, 3, 4, 6-tétra-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosyl) pent-4-en-2-yl 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate



Protocole L: À partir du composé **72** (37 mg, 0.061 mmoles) pour obtenir le composé **78** (30.7 mg, 62%) sous la forme d'une huile incolore. $[\alpha]_D^{20}$: -266.7 ($c= 3.1$ CHCl₃); **RMN** ¹H (600MHz. CDCl₃, δ , ppm); 7.50-7.54 (m, 2H), 7.20-7.33 (m, 23H), 5.69-5.76 (m, 1H), 5.32-5.38 (m, 1H), 5.05-5.09 (m, 2H), 4.75 (d, 2H, J=11.7Hz, 6.7Hz), 4.56-4.62 (m, 2H), 4.50 (s 2H), 4.33-4.38 (m, 2H), 4.10-4.12 (dd, 1H), 4.06 (tapp, 1H, J=4.5Hz), 4.01 (m, 1H), 3.77-3.79 (m, 1H), 3.71-3.73 (m, 1H), 3.65-3.68 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.40-2.49 (m, 2H), 2.05-2.10 (m, 1H), 1.82-1.90 (m, 1H). **RMN** ¹³C (125MHz. CDCl₃, δ , ppm); 165.9, 138.4, 138.2, 137.8 (2X), 132.6, 132.3, 129.4, 128.4, 128.3 (2X), 128.2 (2X), 128.1, 127.7 (3X), 127.6, 127.5 (2X), 127.4, 118.5, 88.2, 84.5, 82.6, 78.8, 78.0, 74.0, 73.4, 73.1, 71.9, 71.7, 70.7, 55.5, 37.4, 36.3; **IR**

(NaCl) cm^{-1} : 3064, 2918, 1747, 1455, 1170, 1101, 698; **HRMS (ESI+)** pour $\text{C}_{49}\text{H}_{51}\text{F}_3\text{O}_8$; Calc: 847.3417 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé: 847.3420 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Composé 79: (2*R*)-(5*S*)-1-(2, 3, 4, 6-tétra-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosyl) pent-4-en-2-yl 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate



Protocole L: À partir du composé **71** (25.5 mg, 0.042 mmoles) pour obtenir le composé **79** (15.3 mg, 44%) sous la forme d'une huile incolore. $[\alpha]_D^{20}$: 10.2 ($c= 1.5$ CHCl_3); **RMN ^1H** (600MHz. CDCl_3 , δ , ppm); 7.51 (d_{app} , 2H), 7.34-7.20 (m, 23H), 5.75-5.68 (m, 1H), 5.31-5.27 (m, 1H), 5.08-5.06 (m, 2H), 4.71 (d, 1H, $J=11.8\text{Hz}$), 4.54 (d, 1H, $J=11.8\text{Hz}$), 4.47-4.51 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.34 (q, 2H, $J=11.0\text{Hz}$), 4.13-4.07 (m, 3H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H); **RMN ^{13}C** (125MHz. CDCl_3 , δ , ppm); 165.9, 138.4, 138.2, 137.7, 133.0, 132.2, 129.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 118.6, 88.0, 84.3, 82.6, 78.6, 77.7, 74.1, 73.4, 73.1, 71.8, 71.6, 70.7, 55.4, 37.5, 36.1; **IR** (NaCl) cm^{-1} , 3064, 2918, 1740, 1455, 1160, 1100, 697; **HRMS (ESI+)** pour $\text{C}_{49}\text{H}_{51}\text{F}_3\text{O}_8$; Calc: 847.3417 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Trouvé: 847.3418 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.