

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

SYNTHÈSE DE GALACTOSIDES COMME INHIBITEURS SÉLECTIFS
POTENTIELS DE LA GALECTINE-3

MÉMOIRE PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE

PAR
MARC-ANDRÉ BELLEFLEUR

JANVIER 2008

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.»

À mes parents, sans qui rien n'aurait été possible.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier sincèrement mon directeur de recherche, Pr. René Roy, pour m'avoir donné la chance de travailler dans son laboratoire et pour m'avoir permis d'accroître mon savoir scientifique.

Je remercie également Pr. Sylvain Canesi et Mme Hoa Le Thanh qui m'ont donné la chance de travailler comme moniteur pour leur cours de chimie organique et qui m'ont appris énormément. Je remercie aussi tous les professeurs de l'UQAM, de l'Université Claude-Bernard en France et d'ailleurs, qui m'ont permis de me passionner pour cette science.

Je remercie tous mes collègues pour lesquels j'ai beaucoup d'admiration.

Je remercie aussi tous mes amis, d'Europe et d'ici, qui m'ont aidé directement ou indirectement à la réalisation de ce projet.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	viii
LISTE DES TABLEAUX	xii
LISTE DES SCHÉMAS.....	xiii
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	xv
RÉSUMÉ.....	xix
CHAPITRE I : INTRODUCTION	1
1.1 Mise en contexte	1
1.2 L'attrait des galectines	1
1.3 Introduction aux galectines	3
1.4 Organisations structurales et sous-groupes	4
1.5 Le domaine de reconnaissance du carbohydrate.....	5
1.6 Activités biologiques des galectines	8

1.7 Les galectines et le cancer.....	10
1.8 La synthèse d'inhibiteurs de la galectine-3.....	14
1.9 Stratégies de synthèse proposées pour la préparation de nouveaux inhibiteurs de la galectine-3.....	20
1.10 Références.....	23
CHAPITRE II : SYNTHÈSE DE PHENYL 1-THIO- β -D- GALACTOPYRANOSIDES AVEC CYCLE 1,2,3-TRIAZOLE EN POSITION O-3.....	28
2.1 Introduction.....	28
2.2 Première génération de galactosides thiophényles avec cycle triazole en position O-3.....	29
2.2.1 Synthèse des produits de départ.....	29
2.2.2 La cycloaddition de « click chemistry ».....	37
2.2.3 Synthèse de dérivés azotures.....	44
2.2.4 Synthèse de galactosides possédant un cycle triazole.....	46
2.3 Conclusions.....	53

2.4 Références.....	54
CHAPITRE III : SYNTHÈSE DE 2-METHOXYCARBONYLPHENYL 1-THIO- β -D-GALACTOPYRANOSIDES AVEC CYCLE 1,2,3-TRIAZOLE EN POSITION O-3.....	57
3.1 Introduction.....	57
3.2 Synthèse des produits de départ.....	58
3.3 Deuxième génération de galactosides thiophényles avec fonction ester ou acide carboxylique en position anomérique et cycle triazole en position O-3	63
3.4 Troisième génération de galactosides thiophényles avec pharmacophore en position anomérique synthétisé par couplage peptidique	65
3.5 Quatrième génération de galactosides thiophényles avec pharmacophore en position anomérique et cycle triazole en position O-3.....	70
3.6 Conclusion	78
3.7 Références.....	79
CHAPITRE IV : CONCLUSIONS GÉNÉRALES.....	80
CHAPITRE V : MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	82

5.1 Généralités	82
5.2 Procédures générales.....	84
5.2.1 Procédure générale dé-O-acétylation (Zemplén)	84
5.2.2 Procédures générales de la réaction de CuAAC : cycloaddition entre un alcyne terminal et un azoture en présence de cuivre(I).....	84
5.3 Modes opératoires et caractérisations	85
5.4 Références.....	172

LISTE DES FIGURES

Figure		Page
1.1	Nombre de publications sur les galectines retrouvées sur SciFinder Scholar par année pour la dernière décennie	2
1.2	Trois types architecturaux des galectines ²³	5
1.3	Complexe LacNAc – galectine-3, d’après la structure cristalline observée aux rayons X, où est illustré le CRD constituées de deux feuillets- β (PDB 1A3K) ²⁶	6
1.4	Image schématique de l’emboîtement du LacNAc dans les sites C et D du CRD de la galectine-3 où les traits pointillés représentent des liaisons-H ²⁷	7
1.5	Phénomènes d’association des galectines de la surface cellulaire et induction de signaux intra et extracellulaires ²	9
1.6	Visualisation de cellules de cancer du sein MDA-MB-435 par fluorescence GFP montrant la surexpression de la galectine-3 (vert) et de la galectine-8 (rouge) ⁴⁸	12

1.7	Dérivés méthylés des ligands naturels de la galectine-3 utilisés comme références : le méthyl β -D-galactoside (1), le méthyl β -D-lactoside (2) et le méthyl <i>N</i> -acétyllactosamine (3)	15
1.8	Meilleurs inhibiteurs synthétiques de la galectine-3 basée sur la modification de la position anomérique des ligands naturels	17
1.9	Complexe LacNAc – galectine-3 d’après la structure par diffraction aux rayons X où les flèches indiquent des sites d’interaction potentiels donnant sur la position <i>O</i> -3’ du ligand (le bleu représente une surface concave et le brun une surface convexe) (PDB 1KJR) ⁸³	18
1.10	Meilleurs inhibiteurs synthétiques de la galectine-3 basée sur la modification de la position <i>C</i> -3’ du méthyl <i>N</i> -acétyllactosamine (3)	19
1.11	Schéma conceptuel de la structure de l’inhibiteur visé et de son emboîtement dans le CRD de la galectine-3	21
2.1	Illustration de l’effet anomérique par hyperconjugaison des orbitales <i>n</i> et σ^*	30
2.2	Acétal d’étain du composé 15 montrant l’antipériplanéarité du doublet d’électrons de l’oxygène équatorial et de la liaison <i>C</i> -2 et <i>C</i> -3	33

		x
2.3	Spectre RMN ^1H COSY du composé 17	36
2.4	Agrandissement du spectre RMN ^1H COSY du composé 17 avec corrélations et assignations des protons	37
2.5	Cycle catalytique proposé pour la réaction de cycloaddition catalysée par le cuivre entre un azoture et un alcyne terminal (CuAAC) ¹⁰⁸	41
2.6	Évolution énergétique de la réaction de cycloaddition catalysée par le cuivre entre un azoture et un alcyne terminal (CuAAC) ¹⁰⁸	43
2.7	Mécanisme réactionnel proposé de la réaction de diazotransfert catalysée par le cuivre(II)	46
2.8	Spectre RMN ^1H du composé 31 (référence : CDCl_3)	50
2.9	Spectre RMN ^{13}C du composé 31 (référence : CDCl_3)	51
2.10	Première génération de galactosides synthétisés comme inhibiteurs potentiels de la galectine-3	52
3.1	Deuxième génération de galactosides synthétisés comme inhibiteurs potentiels de la galectine-3	64
3.2	Mécanisme réactionnel de la réaction de couplage peptidique	68

3.3	Troisième génération de galactosides synthétisés comme inhibiteurs potentiels de la galectine-3	69
3.4	Spectre RMN ^1H du composé 81 (référence : CDCl_3)	74
3.5	Spectre RMN ^{13}C du composé 81 (référence : CDCl_3)	75
3.6	Quatrième génération de galactosides synthétisés comme inhibiteurs potentiels de la galectine-3	76

LISTE DES TABLEAUX

Tableau		Page
2.1	Azotures préparés par déplacement nucléophile en phase homogène (18 à 22), par catalyse de transfert de phase (23 à 26) et par diazotransfert (27)	45
2.2	Résultats de synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués par CuAAC	49
3.1	Résultats de synthèse du composé 47	59
3.2	Résultats de synthèse du composé 49	61
3.3	Résultats de synthèse du composé 51	62
3.4	Résultats de synthèse des galactosides 61 à 68 par couplage peptidique	67
3.5	Résultats de synthèse des galactosides 78 à 86 par CuAAC	71

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma		Page
2.1	Acétylation des fonctions hydroxyles du D-galactose et bromation stéréosélective de la position anomérique	30
2.2	Installation de l'aglycone par déplacement nucléophile en condition de catalyse de transfert de phase et déprotection des groupes <i>O</i> -acétyles	31
2.3	Alkylation régiosélective à l'aide de l'oxyde de dibutylétain puis protection des groupes hydroxyles sous forme d'acétates	32
2.4	a) La cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen ; b) la cycloaddition catalysée par le cuivre(I) entre un alcyne terminal et un azoture (CuAAC)	39
2.5	Préparation d'une première génération de galactosides triazoles par CuAAC selon la méthode « ascorbate aqueux »	47
3.1	Glycosidation catalysée par un acide de Lewis puis déprotection des groupes <i>O</i> -acétyles par méthanolyse	59

3.2	Installation régiosélective de la fonction propargyle à l'aide de l'oxyde de dibutylétain et protection des alcools sous forme d'acétates	61
3.3	Installation régiosélective de la fonction allyle à l'aide de l'oxyde de dibutylétain	62
3.4	Hydrolyse de l'ester méthylique des composés 49 et 51 , puis protection des alcools sous forme d'acétates	63
3.5	Préparation d'une deuxième génération de galactosides possédant un cycle triazole par CuAAC selon la méthode « ascorbate aqueux »	64
3.6	Formation de galactosides possédant un pharmacophore en position anomérique par couplage peptidique	66
3.7	Préparation de galactosides possédant un cycle triazole par CuAAC selon la méthode du « cuivre organique »	70

LISTE DES ABRÉVIATIONS

α	Alpha
Ac	Acétyle
Ac ₂ O	Anhydride acétique
ACS	Grade de réactif de l'American Chemical Society
AcOEt	Acétate d'éthyle
ADN	Acide désoxyribonucléique
aq.	Aqueux
Ala	Alanine
Arg	Arginine
ARN	Acide ribonucléique
Asp	Acide aspartique
β	Béta
Bu ₂ SnO	Oxyde de dibutylétain
°C	Degré Celsius
cat.	Catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
COSY	Correlation spectroscopy, anglais, Spectroscopie de corrélation H-H
CTP	Catalyseur de transfert de phase
CuAAC	Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition, anglais, cycloaddition catalysée par le cuivre entre un azoture et un alcyne
CRD	Domaine de reconnaissance du carbohydrate
D ₂ O	Oxyde de deutérium

DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMSO- <i>d</i> ₆	Diméthylsulfoxyde deutéré
E	Énergie
éq.	Équivalent
Et ₂ O	Oxyde de diéthyle
g	Gramme
GAL-3	Galectine-3
GFP	Green Fluorescent Protein
GlcNAc	<i>N</i> -acétylglucosamine
Gly	Glycine
Hex	Hexane
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
Hz	Hertz
IES	Ionisation Électrospray
Kd	Constante de dissociation
l	Litre
LacNAc	<i>N</i> -acétyllactosamine
Liaison-H	Liaison-Hydrogène
M	Molaire, concentration (mol/L)
M ⁺	Ion moléculaire
Me	Méthyle
MeOH	Méthanol
mg	Milligramme
MHz	Mégahertz
mL	Millilitre
mmol	Millimole

mol	Mole
m/z	Rapport masse/charge (en SM)
<i>o</i>	Ortho
<i>p</i>	Para
p.f.	Point de fusion (°C)
Phe	Phénylalanine
Pro	Proline
Pyr	Pyridine
Quant.	Quantitatif
<i>R</i>	<i>R</i> de <i>rectus</i> , latin, droit
	Symbole de configuration absolue (selon Cahn-Ingold-Prelog)
Rdt	Rendement
RMN	Résonnance magnétique nucléaire
R_f	Rapport frontal
<i>S</i>	<i>S</i> de sinister, latin, gauche
	Symbole de configuration absolue (selon Cahn-Ingold-Prelog)
Ser	Sérine
SM(IES)	Spectrométrie de masse en ionisation par électrospray
SN_2	Substitution nucléophile de type 2
<i>t</i>	Tert
ta	Température ambiante
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyle
<i>t</i> BuOH	<i>tert</i> -butanol
TBAI	Tétrabutylammonium iodine, anglais, iodure de tétrabutylammonium
TBAHS	Tétrabutylammonium hydrogen sulfate, anglais, hydrogènesulfate de tétrabutylammonium

TBTU	<i>O</i> -(benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium tetrafluoroborate, anglais, tétrafluoroborate de <i>O</i> -(benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyluronium
Tf	Trifluorométhanesulfonate
Tf ₂ O	Anhydride trifluorométhanesulfonique
TfN ₃	Azoture trifluorométhanesulfonique
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilane
Trp	Tryptophane
μmol	Micromole
Z	<i>Z</i> de <i>zusammen</i> , allemand, ensemble Symbole de configuration pour un alcène

Abréviations de la RMN :

δ	Déplacement chimique
d	Doublet
dd	Doublet de doublets
dt	Doublet de triplets
dq	Doublet de quartets
ddd	Doublet de doublets dédoublés
<i>J</i>	Constante de couplage (Hz)
m	Multiplet
q	Quartet
s	Singulet
t	Triplet

RÉSUMÉ

Les galectines sont une famille de protéines cytosoliques possédant au moins un domaine de reconnaissance du carbohydrate (CRD) d'environ 130 acides aminés lui conférant une affinité particulière pour les β -D-galactosides. Parmi les quinze membres identifiés à ce jour chez les mammifères, la galectine-3 est unique avec un seul domaine se terminant par une chaîne peptidique capable de s'auto-associer. Alors que le rôle des galectines n'a pas été encore clairement identifié, elles semblent être impliquées dans un vaste champ d'activités biologiques allant de l'adhésion cellulaire à la réponse immunitaire et inflammatoire, ainsi qu'à l'induction de signaux. Des études récentes montrent l'implication de la galectine-3 dans la progression des tumeurs cérébrales et du colon. Ainsi, une inhibition sélective de celle-ci pourrait mener à des traitements anti-cancer et anti-métastatique. Dans le but de préparer des molécules de haute affinité pour la galectine-3, nous avons fait la synthèse de galactosides comportant des pharmacophores en position anomérique et *O*-3. La catalyse par transfert de phase a permis l'insertion de thiophényles carboxyliques en position anomérique et la chimie de l'étain celle de fonctions propargyle et allyle en position *O*-3 du galactose. La formation régiosélective de cycles triazoles catalysée par le cuivre, ainsi que l'utilisation de couplages peptidiques avec une variété d'amines, a permis de produire une famille de galactosides modifiés en position *O*-3 et contenant divers autres pharmacophores en position anomérique.

Mots-Clés : Galectines, galectine-3, chimie médicinale, cancer, D-galactose, glycosidation, click chemistry, métathèse croisée, couplage peptidique, alkylation régiosélective, catalyse par transfert de phase.

CHAPITRE I

INTRODUCTION

1.1 Mise en contexte

L'introduction présentera tout d'abord la problématique biologique inhérente à ce projet. Puis, suite à une révision des travaux effectués par les autres équipes de recherche, les objectifs d'un point de vue chimique seront abordés. Les chapitres subséquents décriront les méthodologies synthétiques employées ainsi que les résultats obtenus dans la synthèse de nouveaux glycomimétiques comme inhibiteurs potentiels de la galectine-3.

1.2 L'attrait des galectines

L'intérêt de la communauté scientifique pour la recherche sur les galectines se caractérise par un engouement en pleine effervescence. Le nombre d'articles scientifiques publiés sur le thème des « galectines » sur SciFinder Scholar ne cesse d'augmenter depuis une décennie, et l'on retrouve pour l'année 2006 seulement plus de 500 articles sur le sujet (Figure 1.1).

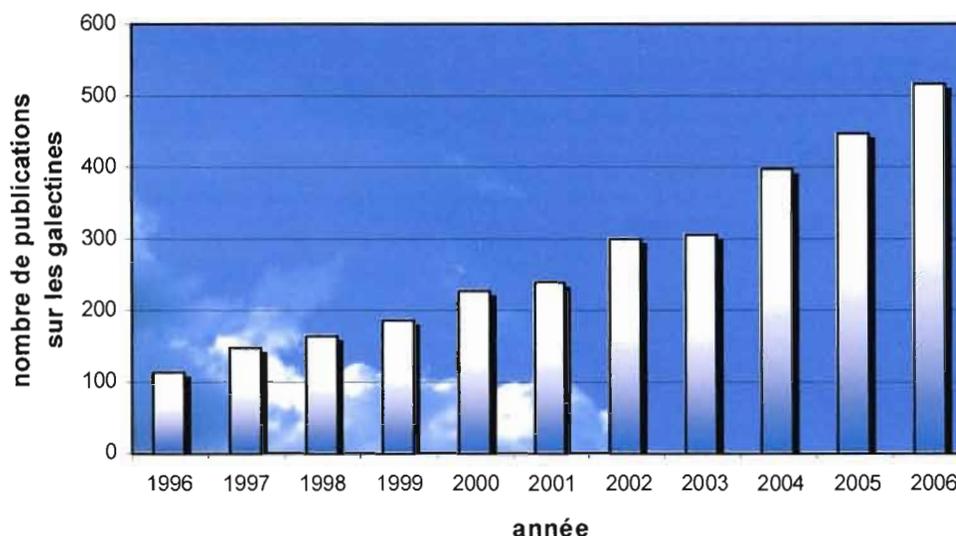


Figure 1.1 : Nombre de publications sur les galectines retrouvées sur SciFinder Scholar par année pour la dernière décennie

Cet enthousiasme est partagé par des scientifiques oeuvrant dans plusieurs disciplines, allant de la chimie organique à la médecine. Pourquoi cette soudaine vague d'intérêt pour une famille de lectines possédant une affinité particulière pour les dérivés β -D-galactosides? La réponse tient du rôle clé que tiennent ces protéines dans une diversité de processus biologiques, essentiels à l'organisme ainsi que pathologiques, et de l'impact inestimable qu'aurait leur inhibition, leur identification et leur quantification sur la médecine moderne. Au cœur même de cet engouement se trouve la lutte contre le cancer.^{1,2} En effet, nombre d'études montre l'implication des galectines dans les processus d'initiation tumorale,² d'apoptose,³ d'angiogénèse⁴ et de métastase tumorale.⁵ Outre leur rôle incontestable dans le cancer, les galectines sont essentielles à la communication cellulaire^{6,7} et suscitent un intérêt croissant pour leur implication dans le système immunitaire et inflammatoire.⁸⁻¹² Elles participeraient même à la stabilisation du VIH-1 lors de son attachement aux cellules hôtes.¹³ Les travaux de chimistes du monde entier ont été entrepris afin de synthétiser des inhibiteurs sélectifs aux galectines, ayant un potentiel thérapeutique et pouvant

aider à comprendre davantage leur participation aux processus biologiques.¹⁴ De plus, le besoin pressant d'acquérir des méthodes simples et efficaces à la détection et à la quantification des différentes galectines dans les tissus de l'organisme ainsi qu'au niveau cellulaire a initié un rassemblement d'efforts considérable.

1.3 Introduction aux galectines

Une définition a été proposée en 1994 sur le terme des galectines : « Un membre des galectines doit posséder les deux attributs suivants : d'une part, une affinité pour les β -D-galactosides, et d'autre part, une similarité significative de sa séquence en acides aminés au niveau de son domaine de reconnaissance du carbohydrate (CRD), laquelle a été identifiée par cristallographie aux rayons X (Lobsanov *et al.*, 1993) ». ¹⁵ Cette définition a permis de regrouper plusieurs protéines découvertes de manière indépendante et nommées selon les circonstances singulières de leur découverte. De plus, le nom de galectine a permis de lever l'ambiguïté qu'avait engendrée la nomenclature utilisée auparavant, soit de lectine de type-S, qui était basée sur la dépendance aux thiols que présentait l'activité de la galectine-1.¹⁶ Plus tard, des études ont montré que cette particularité n'était que peu ou pas partagée par les autres membres des galectines. Ainsi, le nom de galectine, plus approprié, a peu à peu dominé.¹⁷

La découverte des galectines a été basée sur l'hypothèse que les carbohydrates retrouvés sur la surface des cellules étaient en partie responsable de l'adhésion cellulaire.¹⁸ Ainsi, des extraits tissulaires ont été soumis à des analyses d'agglutination aux érythromycines et à des colonnes d'affinité, sur lesquelles étaient immobilisés des β -D-galactosides, afin d'isoler les protéines impliquées dans le processus d'adhésion.¹⁹ Des études impliquant le lactose ont ensuite été menées afin d'évaluer davantage les propriétés liantes de ces dernières, ce qui a permis

l'identification des premiers membres des galectines.²⁰ Lorsque le clonage et les analyses séquentielles débutèrent, on se rendit compte que ces lectines étaient soit identiques ou hautement similaires à d'autres protéines découvertes antérieurement. Plusieurs protéines retrouvées chez les vertébrés, les invertébrés, les nématodes, les insectes, les éponges et les champignons ont alors été regroupées dans la famille des galectines, laquelle contient maintenant quinze membres chez les mammifères.^{15,21,22} C'est ainsi que la recherche sur les galectines prit un essor considérable. Voyons maintenant les caractéristiques architecturales de celles-ci.

1.4 Organisations structurales et sous-groupes

Les galectines sont constituées d'une chaîne polypeptidique unique et ont en commun un domaine de reconnaissance du carbohydrate (CRD) hautement conservé à travers l'évolution d'environ 130 acides aminés. Celui-ci est formé de deux feuillets- β disposés en sandwich et est responsable de leur affinité envers les β -D-galactosides.¹⁴ Il a comme particularité intéressante de ne pas être associé à un autre domaine protéique défini, ou seulement, dans le cas de la galectine-3, à une chaîne peptidique relativement flexible. Ainsi, contrairement à plusieurs autres domaines protéiques connus (e.g. domaines des lectines de type-C), celui des galectines agit principalement de façon indépendante ou de concert avec un autre CRD d'une seconde galectine.¹⁴ Il peut exister sous forme de monomère, de dimère ou d'oligomère d'ordre supérieur selon les conditions du milieu (concentration, présence de ligands) dans lequel il se trouve. L'organisation structurale spécifique du domaine de chacun des 15 membres mammaliens des galectines a permis de classer ces derniers dans trois sous-groupes selon les appellations proposées par Hirabayashi et Kasai.²⁴ Le premier d'entre eux porte le nom de « proto » et est défini par la présence d'un seul CRD possédant la faculté de s'auto-associer sous forme d'homodimère non

covalent (figure 1.2). La majorité des membres des galectines présente ce type d'architecture (galectine-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13 et -14).

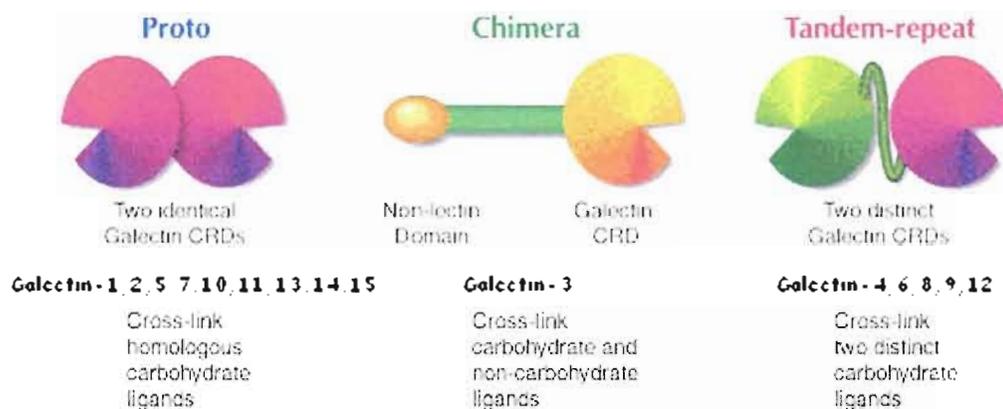


Figure 1.2 : Trois types architecturaux des galectines²³

En second plan, l'organisation dite « chimérique » est unique à la galectine-3, le membre le plus répandu de cette famille. Elle se caractérise par un seul CRD se trouvant lié à une chaîne peptidique de type collagène *via* son extrémité *N*-terminale, lui conférant la possibilité de s'assembler sous forme d'agrégat. Enfin, le sous-groupe « tandem-répété » (galectine-6, -8, -9 et -12) est constitué de deux unités de galectines différentes liées entre-elles par leur extrémité *N*-terminale à l'aide d'une chaîne peptidique d'environ trente acides aminés.²

1.5 Le domaine de reconnaissance du carbohydrate

Le domaine de reconnaissance du carbohydrate (CRD) des galectines est composé de deux feuillets- β partiellement inclinés avec un côté concave constitué de 6 brins (S1-S6) et un côté convexe en possédant 5 (F1-F5), (figure 1.3). Le feuillet concave forme une cavité dans laquelle le carbohydrate vient s'ancrer et est d'une longueur telle qu'il

permet la fixation d'un tetrasaccharide linéaire. Ainsi, le CRD des galectines est souvent décrit de façon schématique comme ayant quatre sites principaux (A-D) où les sites C et D constituent le noyau de l'emboîtement avec le saccharide.²⁵

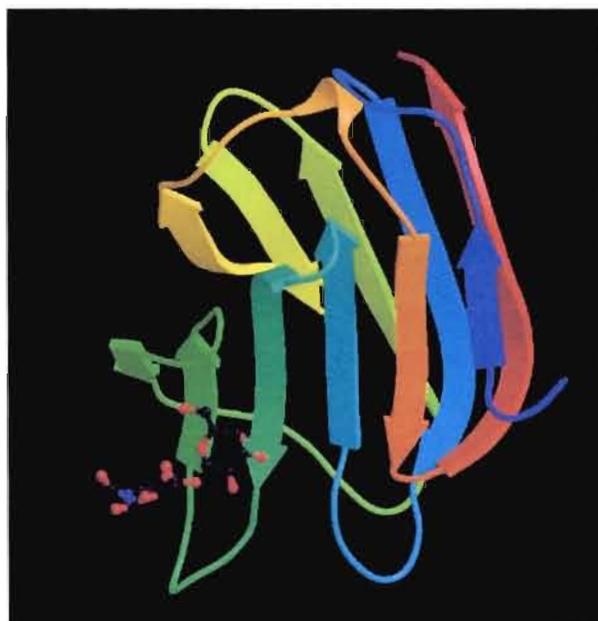


Figure 1.3 : Complexe LacNAc – galectine-3, d’après la structure cristalline observée aux rayons X, où est illustré le CRD constituées de deux feuillets- β (PDB 1A3K)²⁶

Alors que la liaison de l’unité galactoside avec le site C est une caractéristique dominante et hautement conservée parmi les galectines (six interactions spécifiques), celle du second résidu avec le site D est beaucoup moins définie et peut accepter des espèces aglyconiques de différentes natures. Prenons l’exemple du *N*-acétyllactosamine (LacNAc), le disaccharide naturel possédant la plus forte affinité avec la galectine-3, et examinons les interactions retrouvées lors de sa liaison avec le CRD de celle-ci (figure 1.4). L’unité galactoside est fortement ancrée dans le site C avec six liaisons-H tandis que le résidu *N*-acétylglucosamide est plus labile avec seulement deux liaisons-H avec le site D.²⁶ Outre le cas particulier de la galectine-3,

les interactions spécifiques qui émanent du site D sont moins conservées pour l'ensemble des galectines et la variabilité structurale de ce dernier contribue grandement à la « spécificité fine » des galectines, c'est-à-dire la préférence d'une galectine donnée pour un ligand particulier.^{25,26}

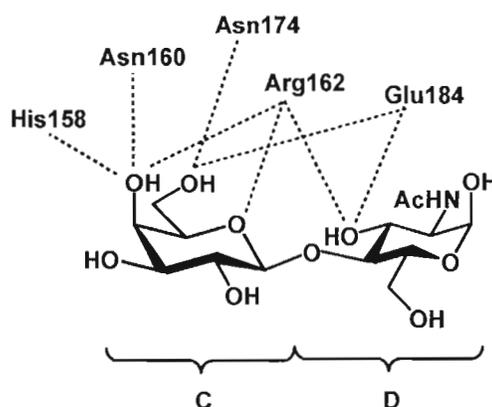


Figure 1.4 : Image schématique de l'emboîtement du LacNAc dans les sites C et D du CRD de la galectine-3 où les traits pointillés représentent des liaisons-H²⁶

D'autre part, les sites de liaison B et A donnent sur la position O-3 de l'unité galactoside et peuvent accueillir des résidus sacchariques (GlcNAc, Gal, GalNAc, NeuAc) ainsi que de diverses extensions moléculaires fonctionnalisées.²⁵ Ceux-ci sont également d'une importance majeure quant à la spécificité des galectines et peuvent augmenter considérablement la force de la liaison ligand-protéine. De plus, un cinquième site de liaison (E), plus distant et moins structuré, donne lieu à des interactions additionnelles avec des entités pointant loin du site D, telles qu'un résidu carbohydrate supplémentaire, une protéine ou un lipide.²⁵ Ainsi, ces trois facteurs de variabilité architecturale confèrent aux membres des galectines l'aptitude d'être activés indépendamment l'un de l'autre et constituent des voies d'exploration intéressantes en ce qui a trait à la synthèse de ligands sélectifs.

1.6 Activités biologiques des galectines

De prime abord, les galectines exhibent des propriétés tout à fait similaires aux protéines cytosoliques : elles sont synthétisées sur les ribosomes du cytosol, ont leur extrémité *N*-terminale acétylée et ne possèdent pas de peptide « no-signal ».²⁵ Elles sont également relativement simples quant à leur structure et, bien que la galectine-3 puisse être phosphorylée, aucune autre modification post-translationnelle n'a été établie avec certitude. De plus, les galectines peuvent être retrouvées autant à l'intérieur qu'à l'extérieur de la cellule. Une fois assemblées, celles-ci sont envoyées vers le noyau, les différents organites cellulaires ou vers l'extérieur de la cellule *via* des voies dites non-classiques (non-ER-Golgi).^{27,28} Ce type de passage inhabituel, dont le mécanisme reste à élucider avec précision, est une caractéristique importante et constitue sûrement un élément crucial sous-tendant leurs activités intra et extracellulaires. Ainsi, les galectines sont omniprésentes à plusieurs niveaux et sont douées d'une grande mobilité.

À l'extérieur de la cellule, les galectines peuvent se lier aux glycoconjugués (glycolipides ou glycoprotéines) de la surface cellulaire, sur lesquels se trouvent des oligosaccharides galactosylés, ainsi qu'à des glycoprotéines de la matrice extracellulaire, telles que la fibronectine, la laminine, l'hésérine et l'élastine.²⁹⁻³¹ Compte tenu que les galectines sont de nature monovalente, bivalente ou multivalente, la liaison d'une galectine avec un ligand de la surface ou de la matrice cellulaire peut engendrer une association avec un ou plusieurs autres ligands (figure 1.5). Lorsque l'association est à la surface de la cellule, un treillis est formé et celui-ci peut, à son tour, déclencher une cascade d'événements signalétiques transmembranaires.² Ce phénomène permet aux galectines de réguler les processus que sont la mitose, l'apoptose et la progression du cycle cellulaire.¹ D'autre part, lorsque l'association se fait entre des ligands de différentes surfaces ou matrices

cellulaires, des interactions de cellule à cellule ou de cellule à matrice ont lieu. Celles-ci permettent aux galectines de moduler la communication cellulaire,^{6,7} ce qui est à l'origine du rôle qu'ont ces dernières dans les processus immunitaires et inflammatoires.⁸⁻¹²

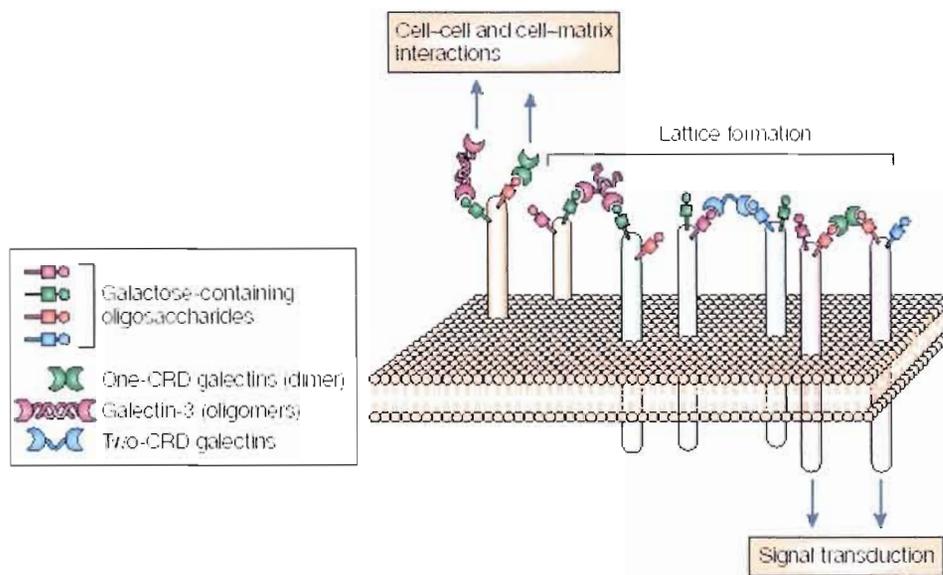


Figure 1.5 : Phénomènes d'association des galectines de la surface cellulaire et induction de signaux intra et extracellulaires²

À l'intérieur de la cellule, les galectines se déplacent entre le noyau et le cytoplasme³² et prennent part à la régulation de processus fondamentaux, telle que la transduction de l'ARN pré-messagé.³³⁻³⁵ Elles modulent également la croissance cellulaire, la progression du cycle cellulaire et l'apoptose en agissant au niveau des voies signalétiques correspondantes.^{2,3} Les mécanismes par lesquels les galectines modulent ces événements ne sont pas encore bien compris, toutefois ce serait en s'associant à d'autres protéines intracellulaires connues que celles-ci participeraient à la régulation de ces processus.^{35,36} Des études sont actuellement en cours afin d'identifier les sites d'interactions protéine à protéine en jeu lors de ces associations.

Selon des études impliquant des cultures tissulaires, plusieurs propositions ont été faites quant aux rôles des galectines dans l'organisme. Elles réguleraient la réponse immunitaire et inflammatoire,^{10,37-40} moduleraient certains processus du développement^{41,42} et seraient impliquées dans la progression du cancer.⁴³⁻⁴⁶ Jusqu'à aujourd'hui, les expériences *in vivo* ont supportées ces hypothèses. Bien que les souris déficientes en galectine-1 et 3 sont viables et possèdent la capacité de se reproduire, celles-ci présentent plusieurs anomalies du développement.⁴⁷ Elles montrent des lacunes au niveau de la croissance osseuse ainsi que dans la production des neurones olfactifs et de certaines cellules musculaires.⁴² Ces souris possèdent également un système immunitaire appauvri et présentent des carences en neutrophiles et en macrophages aux sites d'inflammation.⁴⁷ Aussi, les souris manquant les gènes codant pour la galectine-3 sont défaillantes en ce qui a trait à l'induction de l'apoptose,³ ce qui appuie l'idée que les galectines sont impliquées dans le cancer.^{1,2} De plus, les galectines sont souvent surexprimées dans les tissus cancéreux humains (figure 1.6)⁴⁸ et certaines galectines sont utilisées comme marqueur au diagnostique de cancers spécifiques.²

1.7 Les galectines et le cancer

Le développement du cancer est initié lorsqu'une cellule normale subit une transformation néoplastique, suite à un mauvais contrôle de ses mécanismes de régulation de la croissance cellulaire, du cycle cellulaire et de l'apoptose, la rendant maligne et apte à se diviser ainsi qu'à proliférer d'une manière incontrôlée.² Il a été démontré de façon claire que l'expression des galectines-1 et 3 était nécessaire à la transformation phénotypique des cellules normales en tumeurs. L'inhibition de l'expression de la galectine-1 a conduit à la perte du phénotype cancéreux de cellules humaines du glioma (déterminé par morphologie cellulaire), une tumeur du système nerveux central primaire.⁴⁹ Également, suite à l'inhibition de l'expression de la

galectine-3, des cellules de cancers du sein et de la thyroïde ont perdu, lors d'études en cultures cellulaires, leur phénotype acquis.^{50,51} Ce serait en participant à l'ancrage membranaire de protéines oncogènes RAS, telles que la HRAS, la KRAS et la NRAS que les galectines moduleraient l'initiation tumorale.^{52,53} Une cascade d'événements signalétiques serait ainsi déclenchée modulant l'expression génique au niveau translationnel.

Une fois le phénotype cancéreux acquis, la survie de la tumeur est étroitement liée à sa capacité de résister aux signaux pro-apoptotiques induits par des agents d'origine immunitaire ou thérapeutique.^{54,55} L'implication des galectines dans la régulation de l'apoptose a été montrée par plusieurs groupes de recherche sur une variété de cellules tumorales. Lors d'une première approche, l'ajout de galectines recombinantes exogènes à des cultures cellulaires – comprenant des cellules cancéreuses – a conduit à l'induction de l'apoptose.² Ensuite, l'étude de cellules tumorales dont l'ADN avait été modifié pour n'encoder qu'une seule galectine, a permis de comprendre que chacun des membres possédait des propriétés soit anti ou pro-apoptotiques, et que c'était la galectine-3 qui présentait le caractère anti-apoptotique le plus marqué.³⁶ De plus, des cultures cellulaires exprimant une galectine-3 tronquée en sa chaîne *N*-terminale (entravant son activité normale) se sont montrées posséder une sensibilité accrue aux stimuli apoptotiques.⁵⁶

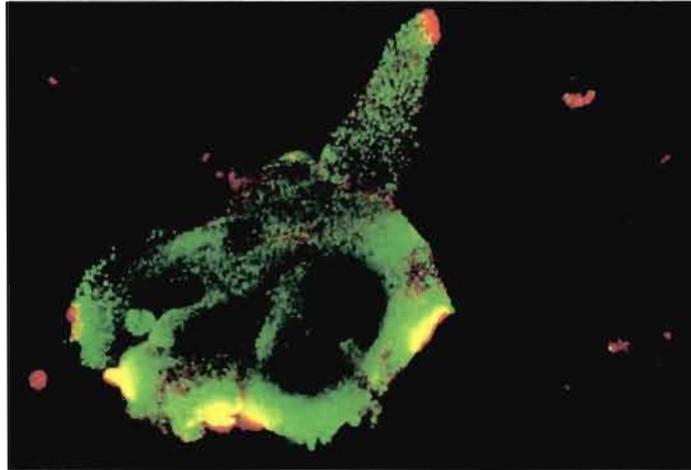


Figure 1.6 : Visualisation de cellules du cancer du sein humain MDA-MB-435 par fluorescence GFP montrant la surexpression de la galectine-3 (vert) et de la galectine-8 (rouge)⁴⁸

Les mécanismes de l'activité anti-apoptotique de la galectine-3 n'ont pas encore été pleinement élucidés, mais plusieurs observations importantes ont été faites. Suite à l'exposition de la cellule à des agents cytotoxiques, la protéine se translocalise du cytosol ou du noyau vers la membrane périnucléaire et les mitochondries où elle prévient tout changement au niveau du potentiel membranaire, contrecarrant ainsi la mort cellulaire.⁵⁸ Lorsque l'acide aminé Ser6 est tronqué (remplacé par l'alanine ou l'acide glutamique), la galectine-3 perd la capacité d'être phosphorylée, ce qui empêche son exportation à partir du noyau, et son activité anti-apoptotique en est grandement réduite.⁵⁸ De plus, la modification du motif Asp-Trp-Gly-Arg de la partie C-terminale de la molécule (présent aussi chez la protéine anti-apoptotique BCL2)⁵⁹ par celui de Asp-Trp-Ala-Arg, se traduit par une perte de son activité anti-apoptotique.⁶⁰ Il a également été proposé que la galectine-3 se lie à la BCL2 afin d'exercer ses effets sur la membrane des mitochondries.² D'autres protéines intracellulaires semblent s'associer à la galectine-3 afin d'exercer son effet sur l'apoptose. C'est le cas de la synexine (annexine VII) qui serait nécessaire à la

translocation de la galectine-3 vers la membrane périnucléaire lors d'une induction cytotoxique.⁵⁷ Enfin, notons que l'implication de la galectine-3 dans le processus d'apoptose dépend de sa localisation cellulaire. Lorsque celle-ci se trouve dans le cytoplasme, elle protégerait la cellule contre l'apoptose, alors qu'elle aurait l'effet contraire lorsqu'elle se trouve localisée dans le noyau.⁶¹

En plus de permettre aux cellules tumorales de résister à l'apoptose, les galectines moduleraient leur croissance ainsi que leur mobilité et la galectine-3 en a été identifiée comme un régulateur positif.² En effet, Raz *et al* ont montré que l'inhibition de l'expression de la galectine-3 chez les cellules de carcinomes du sein et de la thyroïde résultait en une croissance tumorale ralentie *in vivo*.^{50,51} De plus, Castronovo *et al* ont montré que les cellules MDA-MB-435 du cancer du sein, dont l'ADN avait été modifié pour exprimer une galectine-3 non fonctionnelle, proliféraient à une vitesse ralentie, lorsque comparées aux cellules contrôles.⁶² Il a été proposé que la galectine-3 contribuait à la prolifération cellulaire en interagissant avec des facteurs de transcription tels que la TTF1 et des régulateurs du cycle cellulaire tels que les cyclines (A et E), la β -catéine et les inhibiteurs p21 (WAF1) et p27 (KIP1).⁶³⁻⁶⁶

La virulence d'un cancer est souvent liée à sa capacité de se propager dans le reste du corps par métastase. Ce phénomène implique la diffusion de cellules malignes depuis la tumeur d'origine, *via* les vaisseaux de la lymphe et du sang, vers d'autres tissus où une nouvelle tumeur apparaît.^{2,4} Les galectines seraient impliquées à plusieurs étapes de ce processus. Lors de l'initiation de la métastase, une perte de l'adhésion intercellulaire a lieu, ce qui permet l'évasion de cellules tumorales.⁶⁷ En se liant aux glycoprotéines de la surface cellulaire et de la matrice extracellulaire, les galectines libérées par les cellules cancéreuses, peuvent perturber les interactions de cellule à cellule ou de cellule à matrice, ce qui peut conduire à une perte de l'adhésion.² En effet, l'ajout exogène de galectines recombinantes 1 et 3 à des cellules tumorales

inhibe leur adhésion aux protéines de la matrice extracellulaire, ce qui les rend plus labiles.^{6,29,68} De plus, les galectines pourraient moduler la métastase tumorale en se liant ou en régulant l'expression des intégrines,⁶⁹⁻⁷³ une famille de molécules essentielles à l'adhésion cellulaire. D'autre part, l'angiogénèse contribue à la progression du cancer par métastase en assurant à la nouvelle tumeur un apport en nutriment par la création de capillaires sanguins.⁷⁴ La galectine-3 serait impliquée dans ce phénomène en induisant la migration de cellules endothéliales, ce qui a été démontré par l'étude *in vitro* de cultures cellulaires, où une nette augmentation de la densité en vaisseaux sanguins entourant la tumeur a été notée après l'ajout exogène de galectine-3 recombinante.⁴

Pour conclure, les galectines jouent de nombreux rôles dans le développement du cancer. Elles contribuent à la transformation néoplastique, à la survie cellulaire, à l'angiogénèse et à la métastase tumorale. De plus, en modulant la réponse immunitaire et inflammatoire, elles aideraient les cellules malignes à déjouer la surveillance immunitaire.^{9,10,75-77} La galectine-3, avec son activité anti-apoptotique et son effet sur la croissance tumorale, constitue une cible thérapeutique de choix et l'emploi d'un inhibiteur sélectif, de concert avec un agent cytotoxique, pourrait découler sur un traitement anti-tumoral et anti-métastase.⁷⁸

1.8 La synthèse d'inhibiteurs de la galectine-3

Depuis quelques années, certains groupes de recherche se sont penchés sur l'inhibition compétitive de la galectine-3 dans l'espoir de créer un médicament contre le cancer. Bien qu'il existe des ligands naturels – les plus courants sont le galactose, le lactose et le *N*-acétyllactosamine – ceux-ci présentent des caractéristiques les rendant peu souhaitables à être utilisés comme agent thérapeutique.⁷⁸ Vu leur sensibilité à l'hydrolyse acide et enzymatique, ainsi que leur forte polarité, ils sont

difficilement administrables par voie orale. De plus, ceux-ci possèdent de faibles potentiels d'inhibition, ce qui impliquerait l'administration de quantité faramineuse de produit pour obtenir l'effet désiré.⁷⁸ Ils sont également peu sélectifs pour une galectine donnée⁷⁹ et ne respecte que piètrement les cinq règles théoriques de Lipinski d'un médicament « idéal ». Afin d'en améliorer leurs propriétés pharmacologiques, différentes stratégies de modification de ces molécules ont été entreprises.

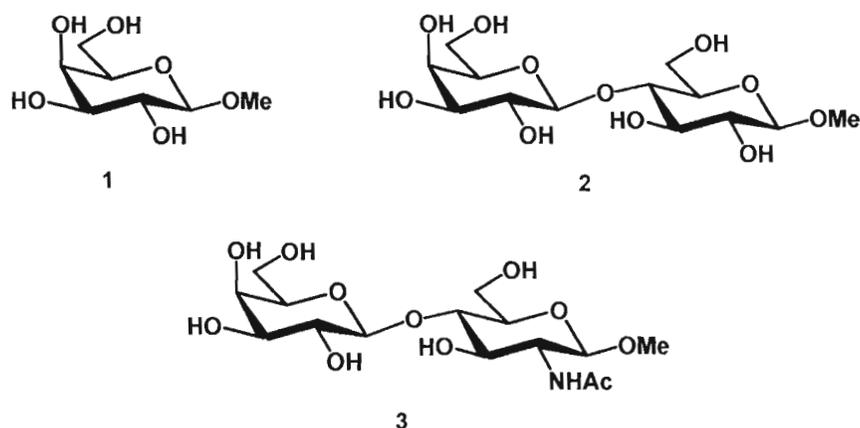


Figure 1.7 : Dérivés méthylés des ligands naturels de la galectine-3 utilisés comme références : le méthyl β-D-galactoside (1), le méthyl β-D-lactoside (2) et le méthyl N-acétyllactosamine (3)

De prime abord, la méthylation des ligands naturels en leur position anomérique a été effectuée, ce qui a permis d'observer une nette augmentation du potentiel d'inhibition de la galectine-3 lors d'études *in vitro*. En effet, le méthyl β-D-galactoside **1**, le méthyl β-D-lactoside **2** et le méthyl N-acétyllactosamine **3** sont aujourd'hui considérés comme des composés références, avec des constantes de dissociation (Kd) de respectivement 4400 μM, 220 μM et 67 μM (figure 1.7).⁸⁰ La méthylation de l'oxygène anomérique permet de figer la molécule dans sa configuration active β, de sorte qu'elle est toute prête à s'emboîter dans la poche du récepteur, et lui confère des propriétés électroniques légèrement différentes.⁷⁸ Notons que lors d'une étude chez

des souris affectées du mélanome B16, le traitement des cellules tumorales par le composé **2**, avant inoculation *in vivo*, a conduit à une réduction de 35 à 45 % des dépôts métastatiques au niveau des poumons.⁸¹ Ces résultats sont prometteurs et encouragent à la création de ligands de plus haut potentiel.

Le groupe de Nilsson a ensuite évalué la simplification des ligands disacchariques naturels, en remplaçant l'unité glucoside par des structures aromatiques substituées de fonctions alcool, nitro, amine et halogène. Parmi les molécules préparées, deux galactosides acétals d'oximes anomériques (**4** et **5**) se sont avérés être 24 fois plus efficaces que le méthyl galactose **1** et légèrement plus actifs que le méthyl lactoside **2** avec des constantes de dissociation de respectivement 180 μM et 192 μM (figure 1.8).⁸⁰ De plus, ce même groupe a fait la synthèse d'une série de galactosides dont l'oxygène de la position anomérique a été remplacé par un atome de soufre et ont obtenu le composé **6** possédant une valeur de K_d de 975 μM , soit cinq fois meilleure que celle du méthyl galactose **1**.⁷⁸ L'utilisation de thiosaccharides dans le design d'un médicament potentiel est une idée intéressante vue la relative stabilité physiologique que présentent ces composés.

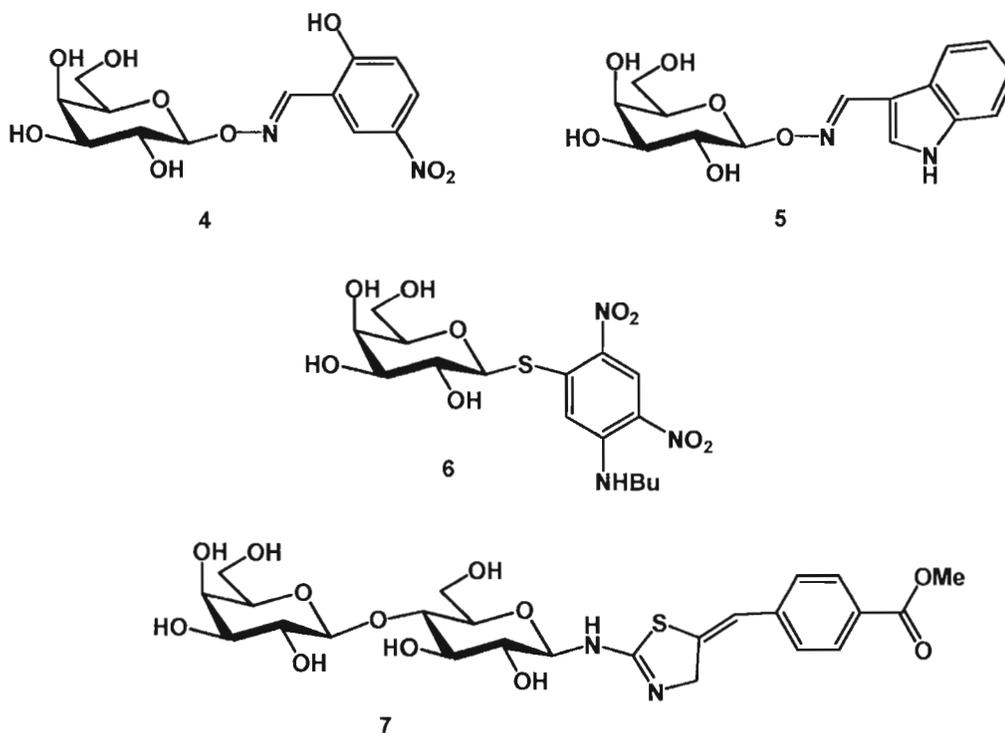


Figure 1.8 : Meilleurs inhibiteurs synthétiques de la galectine-3 basée sur la modification de la position anomérique des ligands naturels

Le groupe de Pieters a, quant à lui, fait l'exploration du récepteur de la galectine-3 au-delà du noyau de l'emboîtement ligand-protéine que constituent les sites C et D. En faisant la synthèse d'analogues du lactose modifiés en position anomérique, ils ont obtenus un composé tête de série **7** possédant une constante de dissociation ($K_d = 26 \mu\text{M}$) de trois fois meilleure que celle du méthyl LacNAc **3**.⁸² Ce composé comporte une longue chaîne, volumineuse et rigide, s'étendant depuis son carbone anomérique vers le site de liaison E, plus distant, moins structuré et de nature hydrophobe, où des interactions de type van der Waals auraient lieu. De plus, la présence d'hétéroatomes sur sa chaîne lui confère la possibilité de réaliser des liaisons-H avec les acides aminés du récepteur.

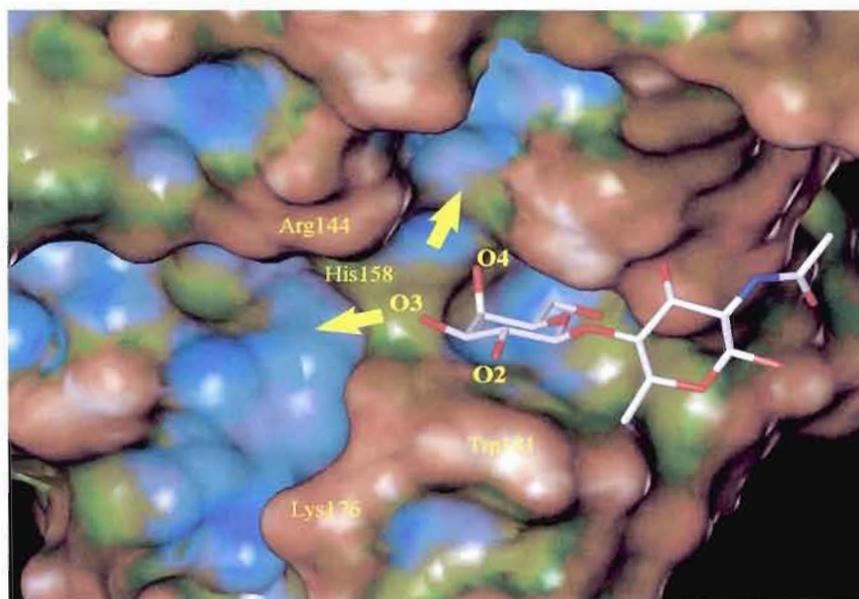


Figure 1.9 : Complexe LacNAc – galectine-3 d’après la structure par diffraction aux rayons X où les flèches indiquent des sites d’interactions potentiels donnant sur la position O-3’ du ligand (le bleu représente une surface concave et le brun une surface convexe) (PDB 1KJR).⁸³

Par ailleurs, l’étude de la structure par diffraction aux rayons X du complexe *N*-acétyllactosamine et du CRD de la galectine-3 permet d’identifier une cavité concave donnant sur la position O-3 de l’unité galactoside (figure 1.9).⁸³ Celle-ci forme le site de liaisons B et, plus éloigné, le site A, lesquels peuvent accueillir des extensions moléculaires de taille relativement grande (section 1.5).²⁵ Le groupe de Nilsson s’est intéressé à la synthèse de dérivés du méthyl LacNAc **3** dont la position O-3’ a été modifiée par des fonctions de types amide, sulfonamide et urée, substituées de structures aromatiques. Parmi les composés obtenus, deux dérivés benzamides (**8** et **9**, figure 1.10) se sont avérés augmenter le potentiel d’inhibition du produit **3** par les facteurs respectifs de dix et de soixante-dix fois ($K_d = 7 \mu\text{M}$ et $1 \mu\text{M}$), tandis que le naphthamide **10** (figure 1.10) a conduit à une amélioration d’un facteur de 220 fois ($K_d = 0.3 \mu\text{M}$).⁸³⁻⁸⁵

Ce même groupe a montré, grâce à l'étude aux rayons X des structures cristallines, la création d'une liaison de type cation- π entre les cycles aromatiques de la position *O*-3' et l'acide aminé Arg144, chargé positivement, du site de liaison B.⁸⁴ Cette proposition permet également de justifier l'augmentation de l'affinité entre les composés **8** et **9**. Tandis que la substitution des hydrogènes par les atomes isostères de fluor engendre des changements électroniques, l'ajout d'un groupe méthoxy en position para pourrait créer une interaction ionique supplémentaire avec la chaîne guanidine de l'arginine.⁸⁴ De plus, l'exaltation de la force liante, lors du passage de la fonction phényle, des produits **8** et **9**, au groupement naphthalényle du composé **10**, pourrait s'expliquer par l'obtention d'une meilleure longueur de la chaîne carbonée pour assurer une interaction optimale.

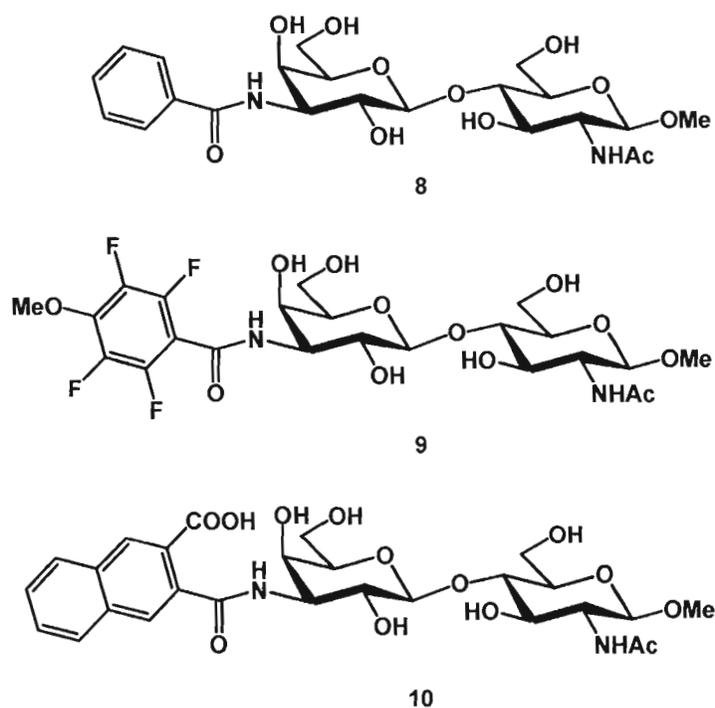


Figure 1.10 : Meilleurs inhibiteurs synthétiques de la galectine-3 basée sur la modification de la position C-3' du méthyl *N*-acétyllactosamine (3)

1.9 Stratégies de synthèse proposées pour la préparation de nouveaux inhibiteurs de la galectine-3

L'étude des résultats obtenus par les autres groupes de recherche nous permet de recueillir des informations importantes en ce qui a trait à la réalisation du but de ce projet, soit la synthèse d'inhibiteurs sélectifs de la galectine-3 de plus haute affinité et possédant le meilleur profil pharmacologique possible. La stratégie de simplification des dissaccharides naturels, par la substitution de l'unité glucoside par un groupement pharmacophore, s'est avérée efficace et illustre le fait que la liaison du ligand avec le site de liaison D peut être optimisée. De plus, étant donnée sa variabilité structurale pour l'ensemble des galectines, le site D est une voie d'exploration importante dans la création d'un inhibiteur sélectif.^{25,26} Le retrait de l'unité glucoside confère également plusieurs avantages au médicament potentiel : une polarité globale affaiblie, une masse moléculaire et un nombre de donneurs de liaisons-H réduits, une stabilité en milieu physiologique accrue ainsi qu'une synthèse facilitée. Le groupe de Nilsson a aussi montré la possibilité d'utiliser des thiogalactosides afin d'augmenter encore plus la stabilité du composé face à l'hydrolyse acide et enzymatique.

Nous nous sommes proposé de faire la synthèse, à partir du D-galactose, de thiogalactosides possédant en position anomérique un groupement thiophényle positionné en β , lequel pourrait se loger dans la pochette à caractère surtout hydrophobe du site D (figure 1.11). De plus, afin de profiter de la présence des acides aminés chargés de cette région – la glutamine 184 et, plus éloignée, l'arginine 186 –⁸³ ce cycle aromatique pourrait être substitué de fonctions ester et amide, sur lesquels peuvent être attachées des pharmacophores possédants, entre autres, des fonctions hydroxyle, amine, thiol, nitro et acide carboxylique. Une liaison de nature purement électrostatique entre un acide carboxylique adéquatement positionné, sous forme de carboxylate au pH physiologique, et de l'arginine chargée positivement, pourrait

conduire à une exaltation des propriétés liantes. De plus, comme il a été justifié par le groupe de Pieters, nous voulons faire l'adjonction en position anomérique de structures aromatiques, substituées d'hétéroatomes, s'étendant relativement loin du noyau de l'emboîtement ligand-protéine, dans l'espoir de créer des interactions supplémentaires par liaisons-H ou de type van der Waals avec le site de liaison E.

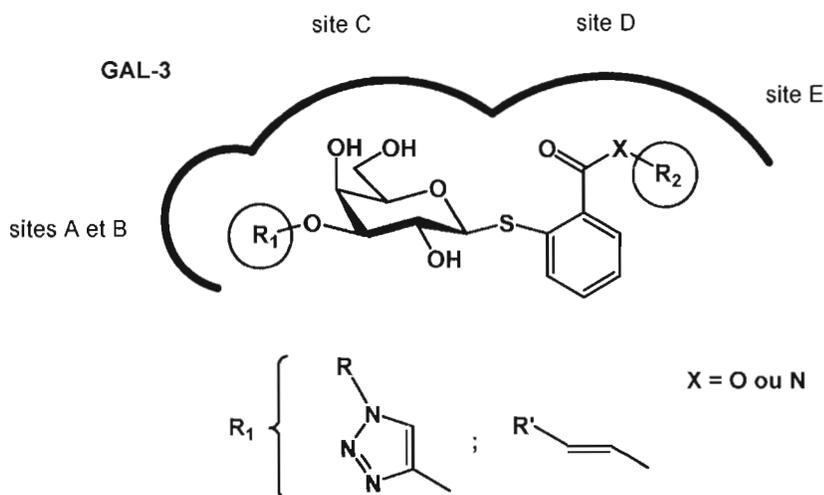


Figure 1.11 : Schéma conceptuel de la structure de l'inhibiteur visé et de son emboîtement dans le CRD de la galectine-3

D'autre part, dans le but de profiter pleinement des sites de liaison disponibles du CRD de la galectine-3, nous nous proposons de faire l'adjonction, sur ces thiogalactosides, d'un second pharmacophore en position *O*-3. Comme le groupe de Nilsson a été en mesure d'améliorer le potentiel d'inhibition des ligands naturels *via* la création de liaisons cation- π avec l'arginine 144, nous voulons bénéficier de la présence de cet acide aminé d'une manière encore plus efficace, en y dirigeant des pharmacophores possédants des fonctions riches en électrons. Pour ce faire, nous voulons utiliser la méthode de cycloaddition de « click chemistry » afin de générer une banque de composés possédant un hétérocycle 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué.

Cette structure aromatique possédant trois atomes d'azote pourrait servir non seulement à lier diverses fonctions chimiques, mais aussi des pharamacophores pouvant interagir de maintes façons avec le site de liaison B. Nous envisageons également l'installation de pharmacophores en position *O*-3 par couplage par méthatèse croisée avec différents alcènes.

1.10 Références

1. Califice, S.; Castronovo, V., Van Den Brùle, F. *Int. J. Oncol.*, **2004**, *25*, 983 – 992.
2. Liu, F.-T.; Rabinovich, G. A. *Nat. Rev. Cancer*, **2005**, *5*, 29–41.
3. Nakahara, S.; Oka, N.; Raz, A. *Apoptosis*, **2005**, *10*, 267–275.
4. Nangia-Makker, P.; Honjo, Y.; Sarvis, R.; Akahani, S.; Hogan, V.; Pienta, K. J.; Raz, A. *Am. J. Pathol.*, **2000**, *156*, 899–909.
5. Glinsky, V. V.; Glinsky, G. V.; Rittenhouse-Olson, K.; Huflejt, M. E.; Glinskii, O. V.; Deutscher, S. L.; Quin, T. P. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 4851–4857.
6. Ochieng, J.; Furtak, V.; Lukyanov, P. *Glycoconj. J.*, **2004**, *19*, 527–535.
7. Zick, Y.; Eisenstein, M.; Goren, R. A.; Hadari, Y. R.; Levy, Y.; Ronen, D. *Glycoconj. J.*, **2004**, *19*, 517–526.
8. Hirashima, M.; Kashio, Y.; Nishi, N.; Yamauchi, A.; Imaizumi, T.-A.; Kageshita, T.; Saita, N.; Nakamura, T. *Glycoconj. J.*, **2004**, *19*, 593–600.
9. Sato, S.; Nieminen, J. *Glycoconj. J.*, **2004**, *19*, 583–591.
10. Rabinovitch, G.; Toscano, M. A.; Ilarregui, J. M.; Rubinstein, N. *Glycoconj. J.*, **2004**, *19*, 565–573.
11. Pace, K. E.; Baum, L. G. *Glycoconj. J.*, **2004**, *19*, 607–614.
12. Almkvist, J.; Karlsson, A. *Glycoconj. J.*, **2004**, *19*, 575–581.
13. Ouellet, M.; Mercier, S.; Pelletier, I.; Bounou, S.; Roy, J.; Hirabayashi, J.; Sato, S.; Tremblay, M. J. *J. Immunol.*, **2005**, *174*, 4120–4126.
14. Pieters, R. J. *ChemBioChem*, **2006**, *7*, 721–728.
15. Barondes, S. H.; Castronovo, V.; Cooper, D. N.; Cummings, R. D.; Drickamer, K.; Feizi, T.; Gitt, M. A.; Hirabayashi, J.; Hughes, C.; Kasai, K. *Cell*, **1994**, *76*, 597–598.
16. Drickamer, K. *J. Biol. Chem.*, **1988**, *263*, 9557–9560.
17. Dodd, R. B.; Drickamer, K. *Glycobiology*, **2001**, *11*, 71R-79R.

18. Barondes, S. H. *Trends Glycosci. Glycotechnol.*, **1997**, *9*, 1–7.
19. Nowak, T. P.; Haywood, P. L.; Barondes, S. H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1976**, *68*, 650–657.
20. Teichberg, V. I.; Silman, I.; Beitsch, D. D.; Resheff, G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1975**, *72*, 1383–1387.
21. Houzelstein, D. *et al. Mol. Biol. Evol.*, **2004**, *21*, 1177–1187.
22. Leffler, H.; Carlsson, S.; Hedlund, M.; Qian, Y.; Poirier, F. *Glycoconj. J.*, **2004**, *19*, 433–440.
23. Lobsanov, Y. D.; Rini, J. M. *Trends Glycosci. Glycotechnol.*, **1997**, *9*, 145–154.
24. Hirabayashi, J.; Kasai, K. *Glycobiology*, **1993**, *3*, 297–304.
25. Leffler, H.; Carlsson, S.; Hedlund, M.; Qian, Y.; Poirier, F. *Glycoconj. J.*, **2004**, *19*, 433–440.
26. Seetharaman, J.; Kanigsberg, A.; Slaaby, R.; Leffler, H.; Barondes, S. H.; Rini, J. *J. Biol. Chem.*, **1998**, *273*, 13047–13052
27. Hughes, R. C.; *Biochim. Biophys. Acta.*, **1999**, *1473*, 172–185.
28. Maizel, A.; Tassetto, M.; Filhol, O.; Cochet, C.; Prochiantz, A.; Joliot, A. *Development*, **2002**, *129*, 3545–3553.
29. Hughes, R. C. *Biochimie*, **2001**, *83*, 667–676.
30. Hikita, C. *et al. J. Cell Biol.*, **2001**, *151*, 1235–1146.
31. Ochieng, J.; Warfield, P.; Green-Jarvis, B.; Fentie, I. *J. Cell. Biochem.*, **1999**, *75*, 505–514.
32. Davidson, P. J. *et al. Glycobiology*, **2002**, *12*, 329–337.
33. Dagher, S. F.; Wang, J. L.; Patterson, R. J. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **1995**, *92*, 1213–1217.
34. Vyakarnam, A.; Dagher, S. F.; Wang, J. L.; Patterson, R. J. *Mol. Cell Biol.*, **1997**, *17*, 4730–4737.
35. Wang, J. L.; Gray, R. M.; Haudek, K. C.; Patterson, R. J. *Biochim. Biophys. Acta.*, **2004**, *1673*, 75–93.

36. Liu, F. T.; Patterson, R. J.; Wang, J. L. *Biochim. Biophys. Acta.*, **2002**, *1572*, 263–273.
37. Hirashima, M.; Kashio, Y.; Nishi, N.; Yamauchi, A.; Imaizumi, T. –A.; Kageshita, T.; Saita, N.; Nakamura, T. *Glycoconj. J.*, **2004**, *19*, 593–600.
38. Sato, S.; Nieminen, J., *Glycoconj. J.*, **2004**, *19*, 583–591.
39. Pace, K. E.; Baum, L. G. *Glycoconj. J.*, **2004**, *19*, 607–614.
40. Almkvist, J.; Karlsson, A. *Glycoconj. J.*, **2004**, *19*, 575–581.
41. Hughes, R. C. *Glycoconj. J.*, **2004**, *19*, 621–629.
42. Watt, D.; Jones, G. E.; Goldring, K. *Glycoconj. J.*, **2004**, *19*, 615–619.
43. Grassadonia, A.; Tinari, N.; Iurisci, I.; Piccolo, E.; Cumashi, A.; Innominato, P.; D'Egidio, M.; Natoli, C.; Piantelli, M.; Iacobelli, S. *Glycoconj. J.*, **2004**, *19*, 551–556.
44. Bidon-Wagner, N.; Le Penneç, J. –P. *Glycoconj. J.*, **2004**, *19*, 557–563.
45. Takenaka, Y.; Fukumori, T.; Raz, A. *Glycoconj. J.*, **2004**, *19*, 543–549.
46. Van Den Brùle, F.; Califice, S.; Castronovo, V. *Glycoconj. J.*, **2004**, *19*, 537–542.
47. Poirier, F. *Biochem. Soc. Symp.*, **2002**, *69*, 95–103.
48. John, C. M.; Leffler, H.; Kahl-Knutsson, B.; Svensson, I.; Jarvis, G. A. *Clin. Cancer Res.*, **2003**, *9*, 2374–2383.
49. Yamaoka, K. *et al. J. Neurosci. Res.*, **2000**, *59*, 722–730.
50. Honjo, Y.; Nangia-Makker, P.; Inohara, H.; Raz, A. *Clin. Cancer Res.*, **2001**, *7*, 661–668.
51. Yoshii, T. *et al. Int. J. Oncol.*, **2001**, *18*, 787–792.
52. Paz, A.; Haklai, R.; Elad-Sfadia, G.; Ballan, E.; Kloog, Y. *Oncogene*, **2001**, *20*, 7486–7493.
53. Elad-Sfadia, G.; Haklai, R.; Ballan, E.; Kloog, Y. *J. Biol. Chem.*, **2004**, *279*, 34922–34930.
54. Takenaka, Y. *et al. Mol. Cell. Biol.*, **2004**, *24*, 4395–4406.

55. Choi, J. H.; Chun, K. H.; Raz, A.; Lotan, R. *Cancer Biol. Ther.*, **2004**, *3*, 447–452.
56. Hoyer, K. K. *et al. Am. J. Pathol.*, **2004**, *164*, 893–902.
57. Yu, F.; Finley, R. L. Jr; Raz, A.; Kim, H. R. *J. Biol. Chem.*, **2002**, *277*, 15819–15827.
58. Yoshii, T. *et al. J. Biol. Chem.*, **2002**, *277*, 6852–6857.
59. Yang, R. -Y.; Hsu, D. K.; Liu, F. -T. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **1996**, *93*, 6737–6742.
60. Akahani, S.; Nangia-Makker, P.; Inohara, H.; Kim, H. R.; Raz, A. *Cancer Res.*, **1997**, *57*, 5272–5276.
61. Califice, S.; Castronovo, V.; Bracke, M.; Van Den Brüle, F. *Oncogene*, **2004**, *23*, 7527–7536.
62. Van Den Brüle, F. A. *et al. Int. J. Oncol.*, **1997**, *11*, 261–264.
63. Paron, I. *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2003**, *302*, 545–553.
64. Kim, H. R.; Lin, H. M.; Biliran, H.; Raz, A. *Cancer Res.*, **1999**, *59*, 4148–4154.
65. Lin, H. M.; Pestell, R. G.; Raz, A.; Kim, H. R. *Oncogene*, **2002**, *21*, 8001–8010.
66. Shimura, T. *et al. Cancer Res.*, **2004**, *64*, 6363–6367.
67. Hood, J. D.; Cheresch, D. A. *Nat. Rev. Cancer*, **2002**, *2*, 91–100.
68. Kuwabara, I.; Sano, H.; Liu, F. T. *Methods Enzymol.*, **2003**, *363*, 532–552.
69. Levy, Y. *et al. J. Biol. Chem.*, **2001**, *276*, 31285–31295.
70. Gu, M.; Wang, W.; Song, W. K.; Cooper, D. N. W.; Kaufman, S. J. *J. Cell Sci.*, **1994**, *107*, 175–181.
71. Ochieng, J.; Leite-Browning, M. L.; Warfield, P. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1998**, *246*, 788–791.
72. Nishi, N. *et al. Glycobiology*, **2003**, *13*, 755–763.
73. Mataresse, P. *et al. Int. J. Cancer*, **2000**, *85*, 545–554.
74. Folkman, J. *Semin. Oncol.*, **2002**, *29*, 15–18.

75. Liu, F. -T. *Clin. Immunol.*, **2000**, *97*, 79–88.
76. Vasta, G. R.; Quesenberry, M.; Ahmed, H.; O’Leary, N. *Dev. Comp. Immunol.*, **1999**, *23*, 401–420.
77. Young, A. R.; Meeusen, E. N. *Glycoconj. J.*, **2004**, *19*, 601–606.
78. Ingrassia, L.; Camby, I.; Lefranc, F.; Mathieu, V.; Nshimyumukiza1, P.; Darro1, F.; Kiss, R. *Curr. Med. Chem.*, **2006**, *13*, 3513-3527.
79. Leffler, H.; Barondes, S. H. *J. Biol. Chem.*, **1986**, *261*, 10119-10126.
80. Tejler, J.; Leffler, H.; Nilsson, U. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 2343-2345.
81. Oguchi, H.; Toyokuni, T.; Dean, B.; Ito, H.; Otsuji, E.; Jones, V. L.; Sadozai, K. K.; Hakomori, S. *Cancer Commun.*, **1990**, *2*, 311-316.
82. Vrasidas, I.; André, S.; Valentini, P.; Bock, C.; Lensch, M.; Kaltner, H.; Liskamp, R.; Gabius, H. -J.; Pieters, R. *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 803-810.
83. Sörme, P.; Qian, Y.; Nyholm, P. -G.; Leffler, H.; Nilsson, U. *J. ChemBioChem*, **2002**, *3*, 183-189.
84. Sörme, P.; Arnoux, P.; Kahl-Knutsson, B.; Leffler, H.; Rini, J. M.; Nilsson, U. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 1737-1743.
85. Sörme, P.; Kahl-Knutsson, B.; Wellmar, U.; Magnusson, B. G.; Leffler, H.; Nilsson, U. *J. Methods Enzymol.*, **2003**, *363*, 157-169.

CHAPITRE II

SYNTHÈSE DE PHENYL 1-THIO- β -D-GALACTOPYRANOSIDES AVEC CYCLE 1,2,3-TRIAZOLE EN POSITION O-3

2.1 Introduction

L'efficacité d'inhibition de la galectine-3 des β -D-galactosides possédant un pharmacophore en position anomérique ou en position O-3 a été démontrée par le groupe de Nilsson à l'aide de plusieurs exemples.^{80,83-85} En voulant profiter de la stabilité accrue des thiosaccharides en milieu physiologique,⁷⁸ nous nous sommes d'abord intéressé à la synthèse, à partir du D-galactose, de galactosides possédant sur le carbone anomérique, une aglycone de type β -thiophényle installée de manière stéréosélective par catalyse de transfert de phase. Cette fonction donne un caractère plus lipophile à l'inhibiteur potentiel et lui permettrait de participer à des interactions hydrophobes et de « π -stacking » avec le site D du récepteur de la galectine-3. De plus, afin de sonder davantage les sites de liaison B et A, l'emploi d'une méthodologie de cycloaddition non concertée utilisant le cuivre(I) comme catalyseur, nous a permis d'engendrer, en position O-3, des hétérocycles 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués. De par leur aromaticité et leur stabilité métabolique, ce type de structure possédant trois atomes d'azotes est très prometteuse en ce qui a trait à la conception de nouveaux médicaments.⁸⁶ Le couplage d'une fonction acétylénique terminale, adéquatement installée sur le galactoside à l'aide d'une réaction d'éthérisation régiosélective utilisant un dérivé organique d'oxyde d'étain, à des dérivés azotures nous a permis de faire la synthèse d'une première famille d'inhibiteurs potentiels possédant une variété de pharmacophores en position O-3.

2.2 Première génération de galactosides thiophényles avec cycle triazole en position O-3

Dans cette section de chapitre, nous décrirons progressivement les différentes étapes synthétiques utilisées lors de l'élaboration de cette première génération de composés.

2.2.1 Synthèse des produits de départ

Dans le but de préparer un thiogalactoside pouvant nous servir de précurseur à la formation d'une première famille d'inhibiteurs potentiels, nous avons d'abord voulu installer la fonction thioacétale de la position anomérique de manière stéréosélective par le déplacement nucléophile SN_2 d'un atome de brome. Pour ce faire, nous avons d'abord protégé les fonctions hydroxyles du D-galactose **11** sous forme d'acétates, en présence d'anhydride acétique et de pyridine, afin d'obtenir le composé connu **12** sous forme d'un mélange d'anomères α et β (schéma 2.1). L'atome de brome a ensuite été installé sur le carbone anomérique à l'aide d'acide bromhydrique pour permettre l'obtention stéréosélective de l'acétobromogalactose **13** connu.⁸⁷ Cette réaction équilibrée conduit après un temps de réaction de deux heures au produit le plus stable thermodynamiquement, c'est-à-dire l'anomère α , bénéficiant de l'effet anomérique. La stéréosélectivité exclusive pour la configuration axiale a été confirmée par la constante de couplage vicinale ($J_{1,2}$) observée en RMN 1H entre le proton de la position anomérique et celui de la position 2. Selon l'équation de Karplus, la valeur de 4.0 Hz concorde bien avec l'angle dièdre que forment deux protons situés en *cis* l'un de l'autre sur un cycle pyranoside.

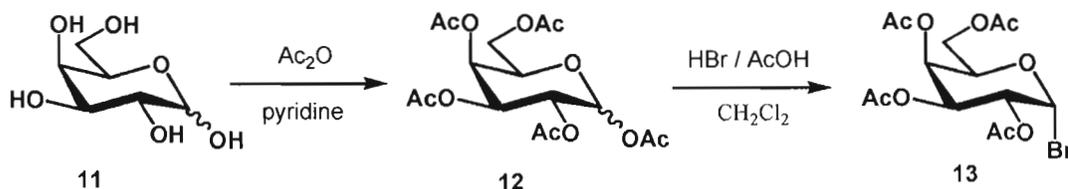


Schéma 2.1 : Acétylation des fonctions hydroxyles du D-galactose puis bromation stéréosélective de la position anomérique

L'effet anomérique se définit comme étant la préférence pour un substituant électronégatif adjacent à un hétéroatome d'un cycle cyclohexanique à s'orienter de manière axiale.⁸⁸ Deux représentations doivent être considérés afin d'expliquer pleinement le gain énergétique observé pour une orientation pourtant plus encombrée stériquement. D'une part, l'anomère α serait pourvu d'une plus grande stabilité en raison d'une rétrodonation électronique par hyperconjugaison entre l'orbitale n, du doublet d'électrons libres sur l'hétéroatome endocyclique, et de l'orbitale antiliante σ^* du lien entre le carbone anomérique et son substituant (figure 2.1).⁸⁹ D'autre part, le dipôle formé par le substituant anomérique dans la configuration équatoriale donnerait lieu à des répulsions de dipôles à dipôles avec celui inhérent au cycle, ce qui contribuerait davantage à favoriser l'orientation axiale de l'anomère α , où les dipôles sont orientés dans des directions opposées.⁸⁹

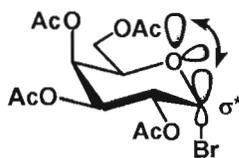


Figure 2.1 : Illustration de l'effet anomérique par hyperconjugaison des orbitales n et σ^*

La catalyse de transfert de phase a ensuite été employée afin de déplacer l'atome de brome du composé **13** par le thiophénol (schéma 2.2).⁹⁰ Cette méthode synthétique est généralement utilisée lorsque le nucléophile, sous sa forme anionique, est soluble

dans l'eau mais n'est pas ou peu soluble dans le solvant organique dans lequel le substrat est dissous. Le catalyseur de transfert de phase (CTP), typiquement un sel d'ammonium quaternaire, agit alors comme une navette en se liant au nucléophile anionique et en permettant son passage de la phase aqueuse vers la phase organique. Lorsque le nucléophile parvient dans la solution organique, l'amplitude de sa réactivité s'en trouve nettement augmentée grâce à la réduction des phénomènes d'hydratation et de solvation, diminuant ainsi l'énergie d'activation nécessaire à la réaction. D'autre part, le lien formé entre le sel d'ammonium quaternaire et le nucléophile est souvent beaucoup plus lâche que celui formé entre ce dernier et un cation simple du milieu, tels ceux du sodium ou du potassium, ce qui contribue d'autant plus à l'exaltation de sa réactivité.⁹⁰⁻⁹²

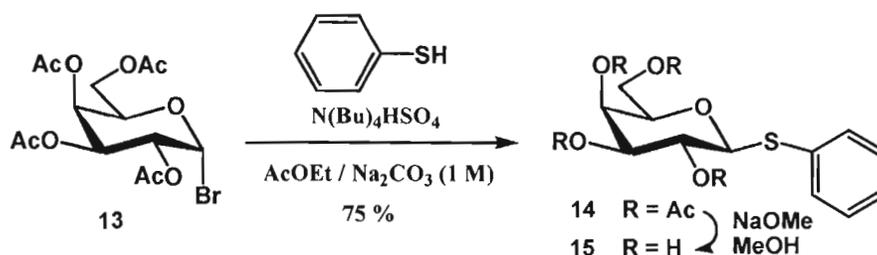


Schéma 2.2 : Installation de l'aglycone par déplacement nucléophile en condition de catalyse de transfert de phase et déprotection des groupes *O*-acétyles

Ainsi, le traitement de l'acétobromogalactose **13** par le thiophénol a été effectué à température ambiante dans un milieu biphasique constitué d'un mélange de volume équivalent d'acétate d'éthyle et d'une solution aqueuse 1 M de carbonate de sodium. Une présence catalytique de TBAHS a permis le passage du nucléophile, sous forme d'un sel de sodium dans ces conditions alcalines, vers la phase organique afin d'effectuer un déplacement de type S_N2, engendrant après un temps de réaction de trois heures le composé connu **14** avec un rendement de 75 %.⁹⁰ Les pertes ou sous-produits peuvent être associés majoritairement aux réactions d'élimination et d'hydrolyse au niveau du produit de départ **13**. La stéréochimie β est confirmée par

RMN ^1H où l'on observe une constante de couplage vicinale de 9.9 Hz entre le proton anomérique et celui de la position C-2. Ce produit a ensuite été soumis aux conditions de dé-*O*-acétylation de Zemplén, soit de méthanolate de sodium catalytique dans le méthanol, afin d'obtenir le composé connu **15** aux quatre fonctions alcools libres. L'emploi d'une méthodologie de synthèse utilisant l'oxyde de dibutylétain a alors permis l'installation régiosélective d'une fonction propargyle en position *O*-3, conduisant au composé **16**, dont les fonctions hydroxyles libres ont ensuite été protégées sous forme d'acétates, à l'aide d'un traitement à l'anhydride acétique et à la pyridine, afin d'obtenir le produit **17** (schéma 2.3).

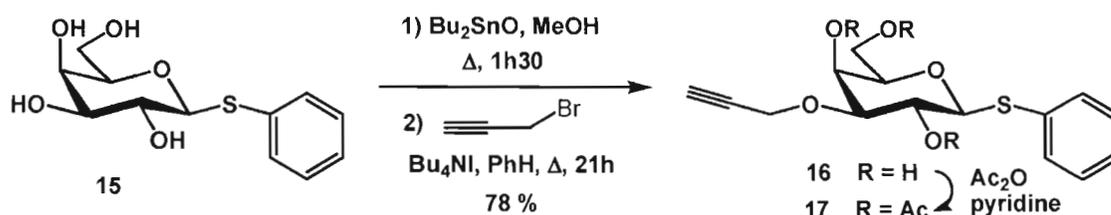


Schéma 2.3 : Alkylation régiosélective à l'aide de l'oxyde de dibutylétain puis protection des groupes hydroxyles sous forme d'acétates

La fonctionnalisation sélective des groupes OH, dans la manipulation des composés comportant plusieurs fonctions hydroxyles, est une préoccupation coutumière en chimie organique. Il existe plusieurs méthodes classiques afin d'aborder de telles molécules et celles-ci impliquent généralement des séquences réactionnelles de type : « protection – réaction – déprotection ». ⁹³ Elles s'appuient sur les critères thermodynamiques et cinétiques en jeu ; par exemple, il est connu qu'une fonction hydroxyle primaire peut être acylée ou étherifiée sélectivement en présence de plusieurs autres groupes hydroxyles secondaires. ⁹⁴ Toutefois, celles-ci présentent le défaut d'impliquer plusieurs étapes synthétiques et sont surtout efficaces lorsque que le nombre de fonctions hydroxyles est relativement limité. C'est pourquoi de nouvelles méthodologies de manipulation régiosélective des composés polyalcools

pirent naissance ces dernières décennies et avec celles-ci, l'utilisation des dérivés organiques de l'étain.⁹⁵

L'activation sélective des groupes hydroxyles par l'étain s'est avérée être d'une grande utilité en chimie des carbohydrates, des nucléosides et des produits naturels car elle permet d'effectuer, de manière directe et efficace, des acylations, des alkylations et des oxydations régiosélectives.⁹⁵ Elle implique la formation transitoire d'une espèce clé (un éther ou un acétal d'étain) entre deux alcools du substrat, ce qui induit une sélectivité lors de la réaction subséquente avec un électrophile choisi.⁹⁵ Bien que de tels intermédiaires réactionnels soient difficilement isolables et non visibles en CCM, leur existence a pu être démontrée en 1979 par David *et al* lors de l'étude de la structure par diffractions aux rayons X du dérivé 2,3-*O*-dibutylstannylène du méthyl 4,6-*O*-benzylidène- α -D-glucopyranoside, où chaque atome d'étain constituait le centre d'une bipyramide à base triangulaire.⁹⁶ D'autres données expérimentales, telles que celles obtenues par la spectroscopie IR et de RMN ¹¹⁹Sn, ont réussies à caractériser davantage ces complexes qui existent sous forme de dimères à l'état solide et sous forme de monomères en solution dans un solvant polaire.⁹⁵ Bien que leurs rôles exacts dans le contrôle de la régiosélectivité soient encore inconnus, plusieurs arguments ont été avancés.

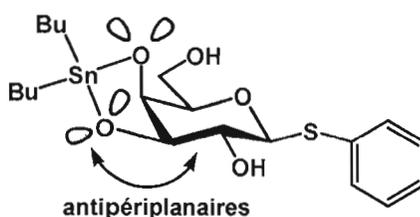


Figure 2.2 : Acétal d'étain du composé 15 montrant l'antipériplanéarité du doublet d'électrons de l'oxygène équatorial et de la liaison C-2 et C-3

D'une part, lors du traitement d'un composé tel que le galactoside **15** par l'oxyde de dibutylétain dans le méthanol à reflux, l'acétal d'étain de plus basse énergie prend

place, ce qui constitue un premier facteur de sélectivité. Dans ce cas-ci, c'est l'acétal d'étain à cinq membres et en *cis*, entre les oxygènes des positions *O*-3 et *O*-4, qui se forme majoritairement (figure 2.2).⁹⁷ D'autre part, les conséquences stéréoélectroniques qu'entraînent ces nouvelles liaisons Sn-O sur les doublets d'électrons libres des oxygènes formant l'acétal, permettent de justifier la sélectivité observée pour une fonction hydroxyle secondaire en présence d'une fonction primaire. La proximité de l'étain et de ses orbitales d mènerait, par hyperconjugaison, à un enrichissement électronique des orbitales non-liantes des oxygènes, exaltant ainsi leur nucléophilie.⁹⁵ Ensuite, la réactivité accrue de la position équatoriale par rapport à la position axiale peut être rationalisée, non seulement par une plus grande liberté stérique, mais également par l'effet de donation électronique que cause le lien entre les atomes *C*-2 et *C*-3, situé de façon antipériplanaire dans la conformation préférée de l'acétal, au doublet d'électrons libres de l'oxygène équatorial.^{95,97} Ceci aurait pour résultat d'abaisser préférentiellement l'énergie d'activation nécessaire lors de sa réaction avec à un électrophile du milieu, tel le bromure de propargyle, afin de conduire par déplacement nucléophile au composé **16**. Ce dernier produit a été obtenu avec un rendement de 78 %, en utilisant un équivalent et demi de l'oxyde de dibutylétain ainsi que sept équivalents de bromure de propargyle et en empruntant à la technique d'alkylation développé par Veyrières *et al* l'utilisation d'un sel d'ammonium quaternaire (TBAI) comme catalyseur de la deuxième étape.⁹⁸

Le site de substitution du produit **16** a pu être démontré grâce à la RMN ¹H où l'on note un blindage prononcé du proton *H*-3 de 4.49 ppm à 3.54 ppm, et également en RMN ¹³C, où l'on observe un déblindage du carbone *C*-3 de 74.7 ppm à 81.0 ppm, lors de l'installation de la fonction propargyle du composé **15** au **16**.^{93,97} De plus, lors de la protection des alcools libres sous forme d'acétates, la localisation de la triple liaison sur le produit **17** est confirmée par l'examen de son spectre RMN ¹H COSY (figures 2.3 et 2.4). On observe sur celui-ci chacun des signaux propres au cycle aromatique, à la fonction propargyle, aux acétates et au squelette carbohydrate, où les

protons voisins des oxygènes estérifiés (*O*-2, 4, 6) sont davantage déblindés que ceux des positions *O*-3 et *O*-5, sur lesquels se trouvent respectivement un éther et un thioacétale. Ce galactoside, possédant une fonction acétylénique terminale, peut maintenant nous servir de précurseur à la formation de dérivés triazoles, suite au traitement avec des azotures adéquatement choisis, afin de servir comme pharmacophore pouvant interagir avec les sites B et A du récepteur de la galectine-3. Pour ce faire, nous voulons employer la méthodologie de cycloaddition de « click chemistry », dont la découverte récente s'est avérée être une avancée monumentale en chimie organique.⁸⁵

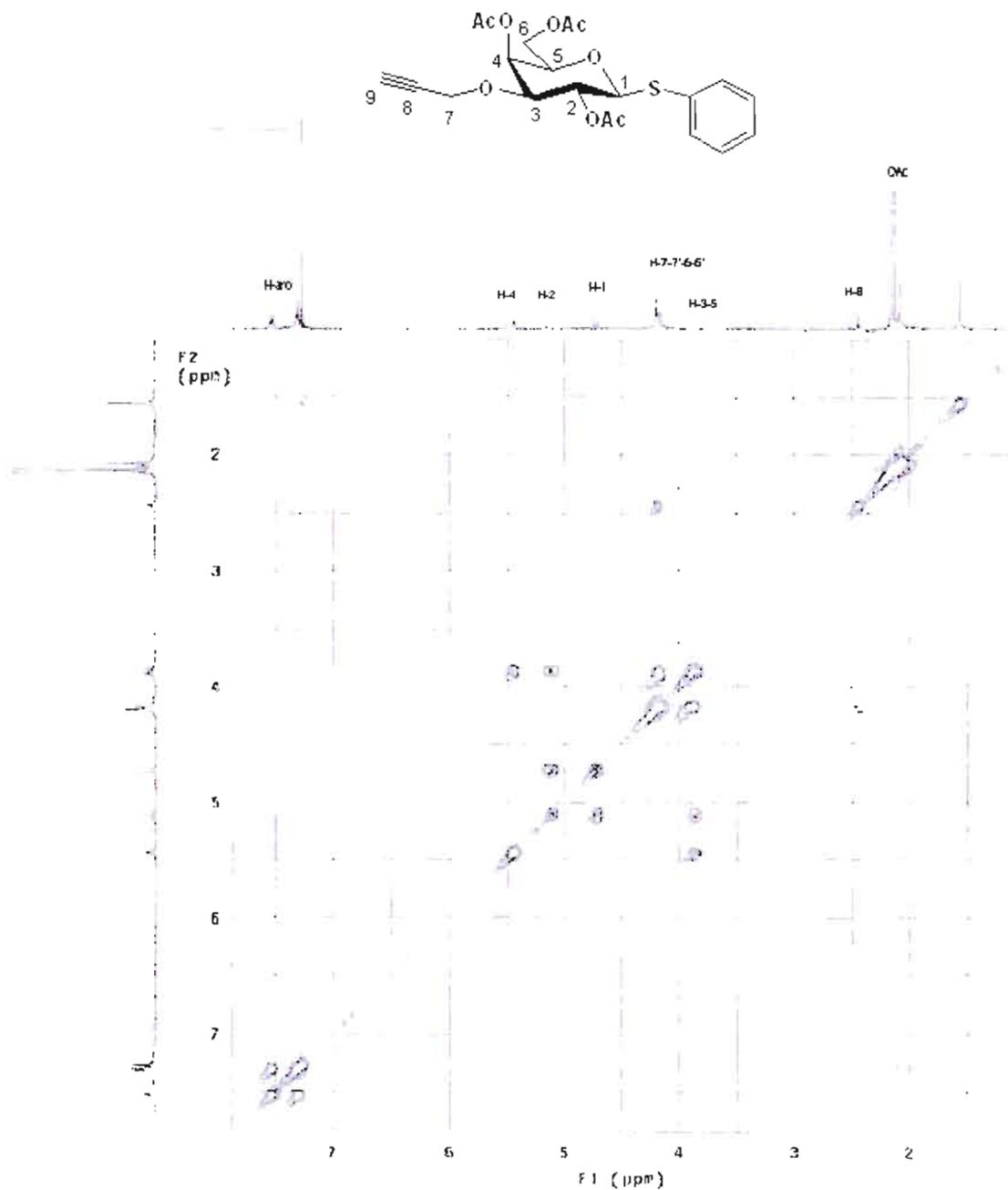


Figure 2.3 : Spectre RMN ¹H COSY du composé 17

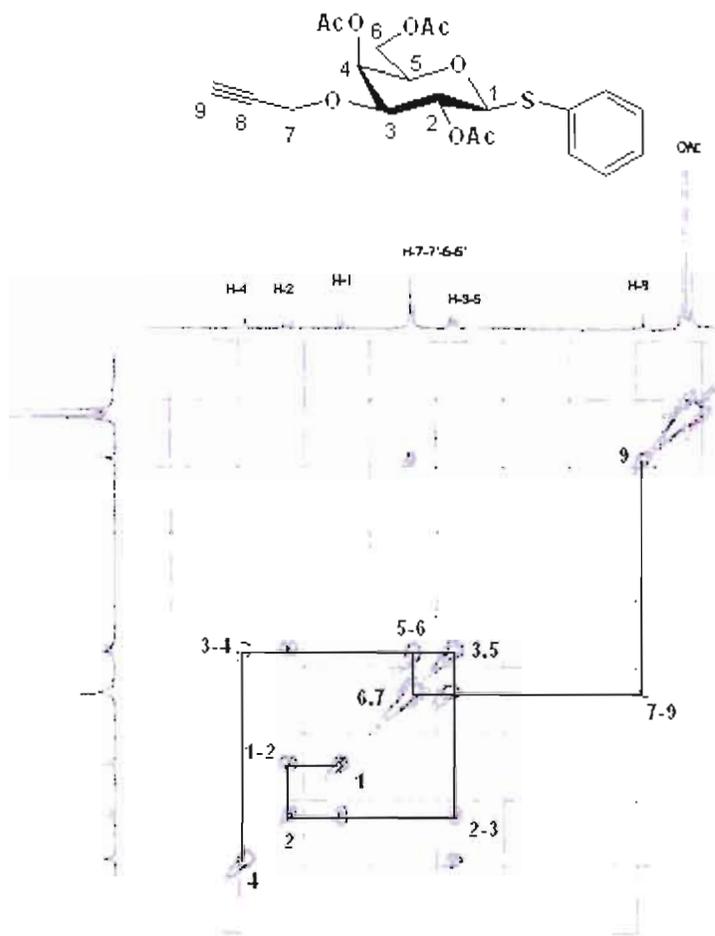


Figure 2.4 : Agrandissement du spectre RMN ^1H COSY du composé 17 avec corrélations et assignations des protons

2.2.2 La cycloaddition de « click chemistry »

À la section précédente, nous avons vu l'introduction d'un alcyne en position *O*-3 du galactoside 17. Nous désirons maintenant transformer cette triple liaison en groupement triazole, afin de former une première famille de galactosides possédant

un pharmacophore en position *O*-3. Classiquement, la synthèse d'hétérocycles triazoles entre un azoture et un alcyne s'effectuait dans les conditions de la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen.⁹⁹ Toutefois, celle-ci doit être effectuée à haute température, nécessite des temps de réaction prolongés et conduit invariablement à des mélanges de régioisomères 1,4 et 1,5 dans le cas d'un alcyne non symétrique (schéma 2.4a).¹⁰⁰ Bien que les propriétés stériques et électroniques des réactifs permettent d'influencer quelque peu les ratios entre les produits 1,4 et 1,5, l'utilisation de cette réaction, hautement favorisée d'un point de vue thermodynamique ($\Delta H^\circ = -45$ à -55 kcal/mol), est freinée par une barrière en énergie cinétique élevée (ca. 26 kcal/mol pour l'azoture de méthyle et le propyne).¹⁰¹ C'est en 2002 que la découverte du catalyseur de cuivre (de manière indépendante par les groupes de Sharpless et de Meldal)^{102,103} permit de résoudre de façon spectaculaire les problèmes de la régiochimie et de la cinétique, en permettant la synthèse rapide et efficace de cycles 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués de manière régiospécifique (schéma 2.4b).¹⁰⁴ La cycloaddition catalysée par le **cuivre** entre un **azoture** et un **alcyne** terminal (CuAAC) a permis de redéfinir le concept de « click chemistry » introduit un an plus tôt par Sharpless *et al*, d'une réaction versatile, donnant systématiquement de bons rendements, entièrement sélective et hautement favorisée d'un point de vue énergétique.¹⁰⁵ Depuis sa mise au point, elle a donné naissance à de nombreuses applications dans les domaines de la chimie, des sciences des matériaux et de la biologie moléculaire, où elle permet la découverte rapide de molécules têtes de série par chimie combinatoire.^{85,104}

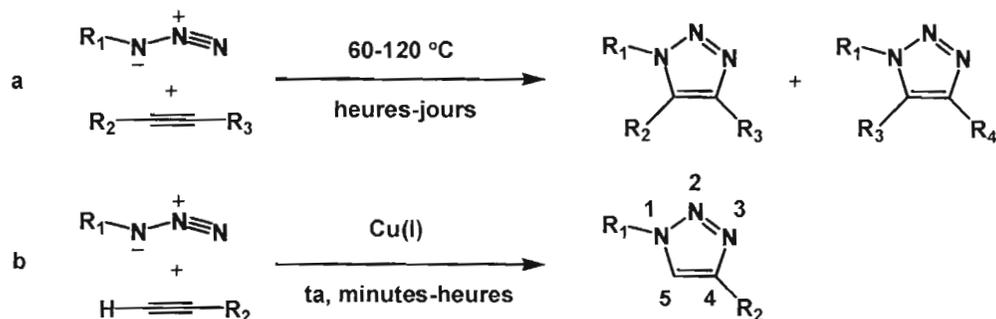


Schéma 2.4 : a) La cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen ; b) la cycloaddition catalysée par le cuivre(I) entre un alcyne terminal et un azoture (CuAAC)

La versatilité de la cycloaddition de « click chemistry » tient du fait qu'elle n'est pas significativement affectée par les propriétés stériques et électroniques des groupements attachés sur l'azoture et l'alcyne. Par exemple, les azotures reliés à un centre primaire, secondaire ou tertiaire, un groupe électroattracteur ou électrodonneur, un substituant aliphatique, aromatique ou hétéroaromatique réagissent tous généralement bien avec les alcynes terminaux possédant des groupements variés.^{85,104} De plus, elle peut être effectuée dans une variété de solvants organiques ainsi que dans l'eau, voire même dans les systèmes biologiques,^{106,107} et est douée d'une bonne tolérance par rapport à la plupart des groupes fonctionnels de la chimie organique et inorganique.¹⁰⁴ D'autre part, la vitesse de la réaction catalysée est d'environ 10^7 fois supérieure à celle de la réaction non catalysée,¹⁰⁸ la rendant convenablement rapide dans les conditions de température ambiante, et permet une sélectivité complète pour le régioisomère 1,4, ce qui simplifie davantage les procédures de purification.¹⁰⁶ En outre, l'introduction facile des fonctions azoture et alcyne dans les molécules organiques, appuyée des modestes coûts de son catalyseur, en font une technique de choix dans « l'assemblage en bloc » et dans la synthèse de bibliothèques de composés.⁸⁵

Le cycle 1,2,3-triazole formé au cours de cette réaction possède des caractéristiques chimiques le rendant très attrayant à titre de pharmacophore. D'une part, contrairement à la fonction amide dont il est l'isostère,⁸⁵ il est doué d'un caractère aromatique et d'une grande stabilité en milieu physiologique, en étant quasi inerte face à de fortes conditions d'oxydation, de réduction ou d'hydrolyse acide et basique.¹⁰⁹ De plus, il possède un fort moment dipolaire (5.2 à 5.6 D) ainsi qu'une bonne habileté à accepter des liaisons-H, de par ses deux atomes d'azote comportant un doublet d'électrons libres non conjugués.¹⁰⁹ Son architecture planaire lui confère aussi la possibilité de s'intercaler entre des résidus d'acides aminés aromatiques afin de participer à des interactions de type « π -stacking ». ¹⁰⁴ Ainsi, cet hétérocycle n'est pas seulement un linker passif mais peut interagir de maintes façons avec le récepteur d'une cible biologique, telle le CRD de la galectine-3, et son intérêt pharmacologique peut désormais être pleinement exploré grâce à la découverte du catalyseur de cuivre.

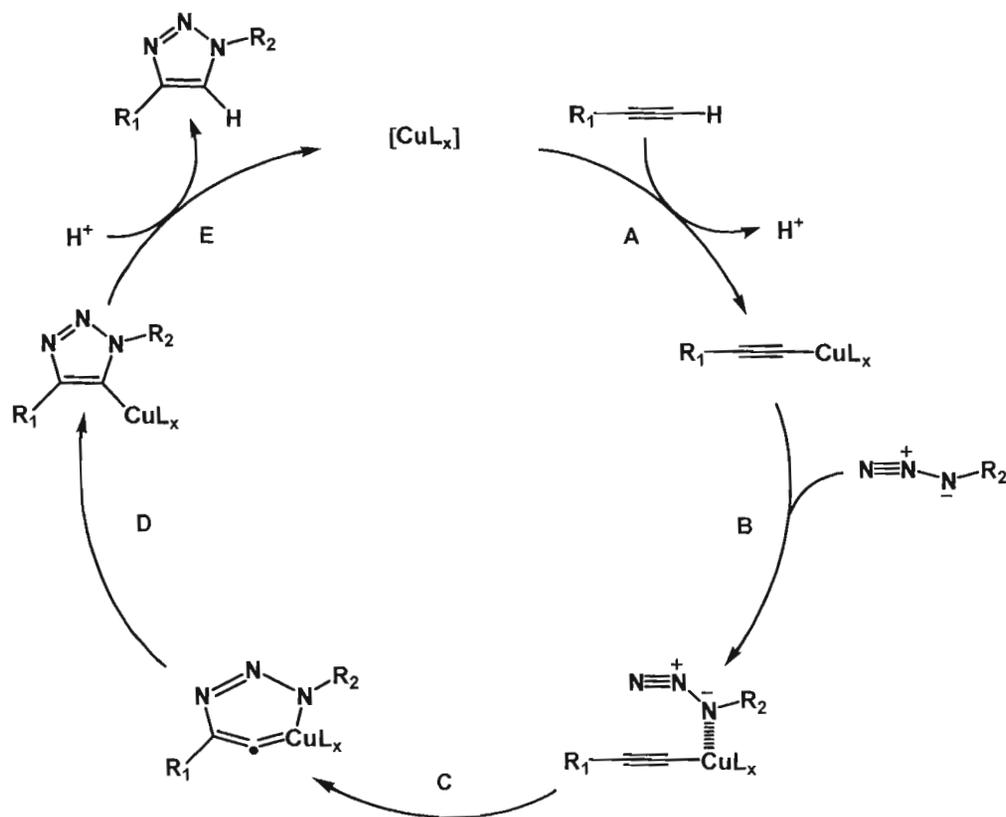


Figure 2.5 : Cycle catalytique proposé pour la réaction de cycloaddition catalysée par le cuivre entre un azoture et un alcyne terminal (CuAAC)¹⁰⁸

Plusieurs propositions ont été faites quant au rôle du cuivre dans l'accélération surprenante de cette réaction de cycloaddition. En se basant sur l'inertie des alcynes internes, le concept d'un acétylénure de cuivre comme espèce réactive était déjà bien accepté, mais les efforts communs ne permettaient toujours pas d'en expliquer la suite des événements avec certitude. Ce n'est qu'après d'insistantes recherches *in silico* (basées sur l'azoture de méthyle et le propyne) que l'équipe de Sharpless publia en 2005 un article qui permit de résoudre l'énigme du mécanisme réactionnel (figure 2.5).¹⁰⁸ D'une part, l'hypothèse de la formation d'un acétylénure de cuivre a été confirmée (étape A) et serait exothermique de 11.7 kcal/mol (figure 2.6).¹⁰⁸ Celui-ci prendrait place *via* l'activation de l'alcyne terminal par le cuivre(I) sous forme d'un

complexe- π , ce qui résulterait en une chute de son pka d'environ dix unités, permettant une déprotonation par une base faible du milieu, telle une molécule d'eau. Le postulat d'une cycloaddition 1,3-dipolaire directe entre cet intermédiaire et un dérivé azoture a été rejeté à cause sa barrière en énergie potentiel élevée (23.7 kcal/mol). Ce serait au travers d'une coordination avec l'acétylénure de cuivre que l'azoture serait activé (étape B), permettant une cyclisation subséquente afin de former un métallocycle inhabituel à six membres (étape C). Cette étape déterminante nécessiterait un investissement de 18.7 kcal/mol, ce qui est considérablement plus faible que la barrière énergétique de la réaction non catalysée (26.0 kcal/mol), expliquant l'énorme gain que confère l'utilisation du cuivre sur la cinétique de la réaction. D'autre part, la complexation du dérivé azoture et du cuivre ne se ferait seulement qu'à l'aide de l'atome d'azote proximal au carbone, étant le plus riche électroniquement, ce qui permet de rationaliser la régiospécificité de la réaction.^{104,108} Un réarrangement 1,2 s'en suivrait (étape D), conduisant à un intermédiaire cyclique à cinq membres doué d'un caractère aromatique, suivie d'une protéolyse (étape E), régénérant le cuivre au degré d'oxydation I et libérant l'hétérocycle formé dans le milieu réactionnel.

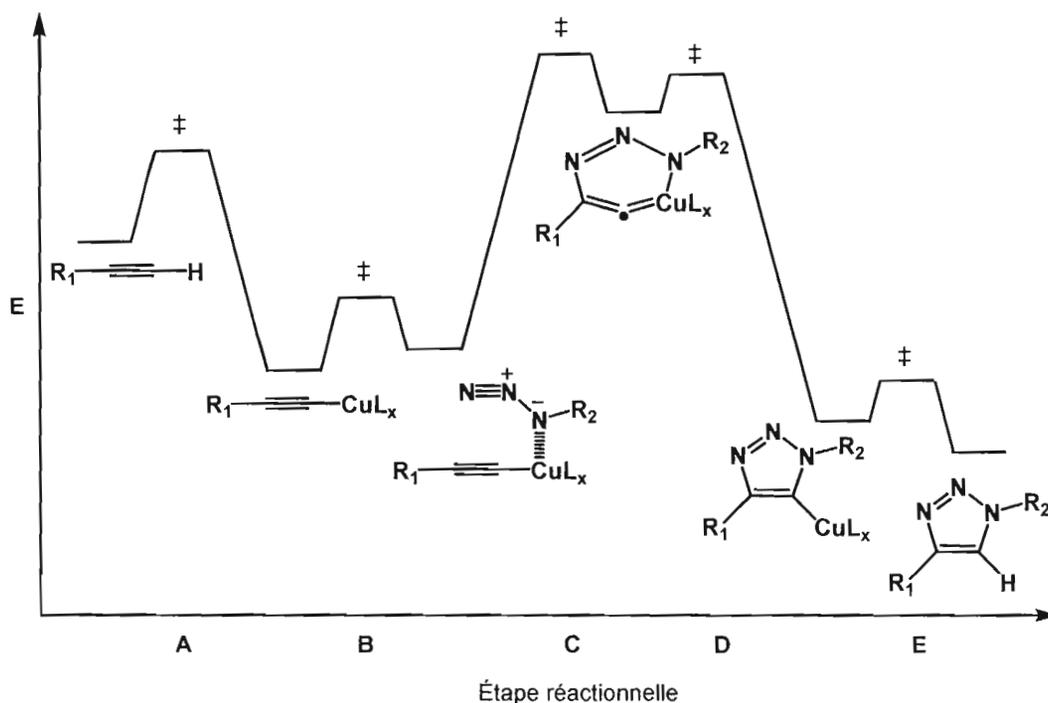


Figure 2.6 : Évolution énergétique de la réaction de cycloaddition catalysée par le cuivre entre un azoture et un alcyne terminal (CuAAC)¹⁰⁸

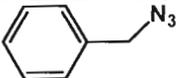
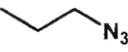
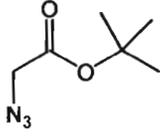
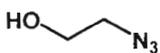
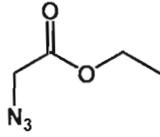
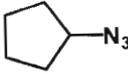
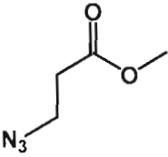
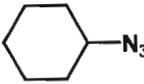
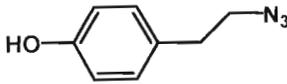
Mentionnons que la cinétique de cette réaction peut être accélérée davantage par l'utilisation de ligands auxiliaires, lesquels permettent d'assister les transformations ainsi que de stabiliser le cuivre au degré d'oxydation I.¹¹⁰⁻¹¹³ D'autre part, le succès de la CuAAC a appelé au développement de méthodes complémentaires d'obtention sélective du régioisomère 1,5. Ainsi, l'emploi d'organomagnésiens acétyléniques a d'abord été reporté par le groupe de Sharpless et comporte l'aspect intéressant d'impliquer un intermédiaire réactionnel pouvant être piégé par un électrophile, conduisant au produit 1,4,5-trisubstitué.¹¹⁴ De plus, l'utilisation de catalyseurs au ruthénium de type Cp^{*}RuClL_x a récemment été publiée par le même groupe et présente l'avantage d'être compatible avec les fonctions acétyléniques internes.¹¹⁵ En outre, dans l'optique de faire la synthèse d'un inhibiteur pouvant exploiter en profondeur les sites de liaisons B et A du site actif de la galectine-3, l'architecture linéaire du cycle

triazole substitué en 1,4 semble être plus appropriée. Nous avons utilisé, par conséquent, la méthode de « click chemistry », en faisant réagir le produit de départ **17** avec différents dérivés azotures.

2.2.3 Synthèse de dérivés azotures

La synthèse de différents dérivés azotures nous permet de modifier aisément le substituant porté par le cycle triazole que nous voulons installer en position *O*-3 de nos galactosides. D'après les études de cristallographie mentionnées au chapitre d'introduction, cette position donne sur une cavité à caractère surtout hydrophobe (sites B et A), mais possédant un acide aminé chargé positivement, l'arginine 144.⁸³ Nous avons d'abord voulu évaluer l'impact qu'aurait l'adjonction de groupements aliphatiques de différentes tailles, ainsi que de fonctions esters, hydroxyles et aromatiques sur le potentiel d'inhibition. Notons que la fonction ester est intéressante d'un point de vue stratégique car elle est facilement transformable en acide carboxylique au niveau d'une « pro-drogue » et pourrait conduire, en milieu physiologique, à une liaison de nature purement électrostatique. Nous avons d'abord préparé une série d'azotures par déplacement nucléophile du bromure correspondant à l'aide de l'azoture de sodium (**18** à **22** ; tableau 2.1). Dans un second temps, nous avons fait la synthèse d'autres dérivés en employant la catalyse de transfert de phase (**23** à **26**), une technique qui a permis de simplifier les méthodes de purification en éliminant le besoin de recourir à la distillation fractionnée. Par ailleurs, nous avons utilisé la réaction de diazotransfert afin d'obtenir le composé **27** à partir de la tyramine.

Tableau 2.1 : Azotures préparés par déplacement nucléophile en phase homogène (18 à 22), par catalyse de transfert de phase (23 à 26) et par diazotransfert (27)

Azoture	Structure	Rdt (%)	Azoture	Structure	Rdt (%)
18		88	23		97
19		91	24		92
20		96	25		99
21		80	26		61
22		75	27		87

La réaction de diazotransfert est d'une grande utilité car elle permet un accès direct aux dérivés azotures à partir des amines correspondantes. La découverte récente par le groupe de Wong *et al* des catalyseurs de sels de métaux de transition, au degré d'oxydation II (e.g. CuSO_4), la rend encore plus versatile.¹¹⁶ Elle implique d'abord la préparation de l'azoture triflique par le traitement de l'anhydride triflique à l'aide d'azoture de sodium dans un milieu biphasique constitué de dichlorométhane et d'eau (figure 2.7).¹¹⁷ En raison des propriétés explosives de ce composé,¹¹⁸ il est conservé en solution dans le dichlorométhane et est utilisé tel quel afin de réagir, lors d'une

deuxième étape, avec l'amine et en présence du sel du métal de transition en milieu alcalin. Bien que le mécanisme de cette réaction est à l'heure actuelle inconnu, la formation d'un intermédiaire métallocyclique tétrazène à cinq membres a été proposé et serait créé *via* l'addition nucléophile du complexe cuivré de l'amine sur l'atome d'azote distal de l'azoture triflique.¹¹⁷ Cette espèce se scinderait suite à une rétro cycloaddition [3 + 2] pour libérer l'azoture, avec rétention de configuration,¹¹⁸⁻¹²¹ ainsi qu'une espèce cuivrée imido-triflique qui permettrait, par protonation, la régénération du catalyseur.

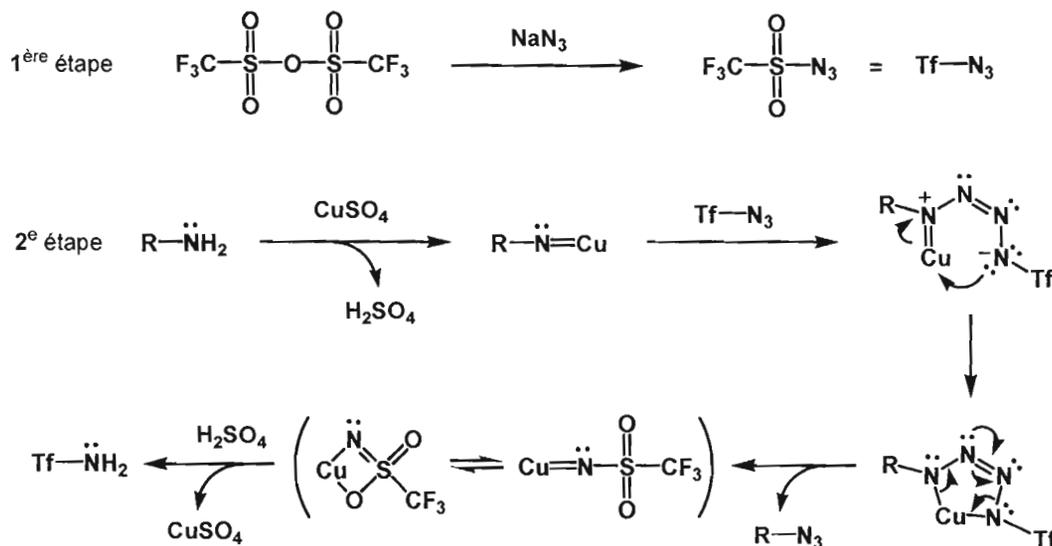


Figure 2.7 : Mécanisme réactionnel proposé de la réaction de diazotransfert catalysée par le cuivre(II)

2.2.4 Synthèse de galactosides possédant un cycle triazole

Afin d'effectuer la réaction de cycloaddition de « click chemistry » entre le galactoside **17** et les dérivés azotures préparés, divers modes opératoires ont été envisagés, lesquels diffèrent essentiellement par rapport à la source de cuivre(I)

utilisée ainsi que de la nature du solvant. Le cuivre(I) étant facilement oxydable, le recours aux sels de cuivre(I) (e.g. CuI, CuBr) ou de complexes tel que le $\text{Cu}(\text{PPH}_3)_3\text{Br}$ ^{122,123} implique l'utilisation d'un solvant organique anhydre – afin de prévenir l'inactivation du catalyseur et le couplage oxydatif de Glaser catalysé par le cuivre(II) entre deux alcynes monosubstitués –¹²⁴⁻¹²⁶ ainsi que d'une base faible aminée. Une alternative à ces conditions est la méthode « ascorbate aqueux » qui implique l'utilisation d'un agent réducteur, l'ascorbate de sodium, mis en excès en présence d'un sel de cuivre(II) (e.g. CuSO_4) dans un milieu composé d'un mélange 1 : 1 d'eau et de *tert*-butanol (schéma 2.5).¹⁰⁴ Cette procédure, où l'ascorbate permet une réduction *in situ* du cuivre(II) en cuivre(I),^{86,102} a été préférée à la méthode du « cuivre organique » vue la simplicité accrue de son mode expérimental et a permis l'obtention d'une série de dérivés triazoles (**28** à **36**) (tableau 2.2). L'évolution des réactions a été suivie par l'utilisation de plaques CCM, sur lesquelles une tâche de forte polarité (d'un R_f environ deux fois moindre à celui du composé **17**) témoigne de l'apparition progressive du produit triazole. Après une durée d'une journée, la conversion du produit de départ est généralement complète et la purification du produit est réalisée par des lavages successifs à l'aide de solutions aqueuses de chlorure d'ammonium saturée, de bicarbonate de sodium saturée et d'eau, puis d'une chromatographie sur colonne.

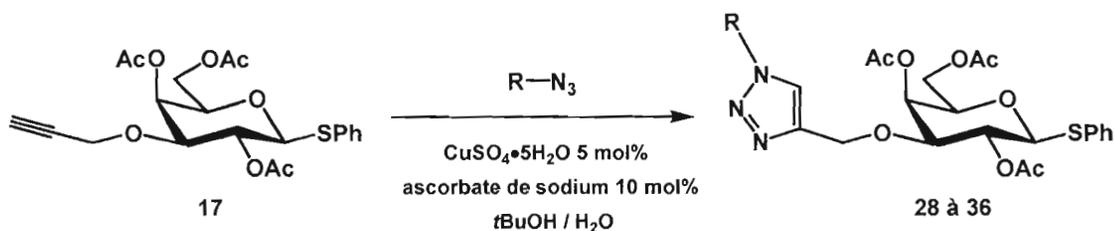
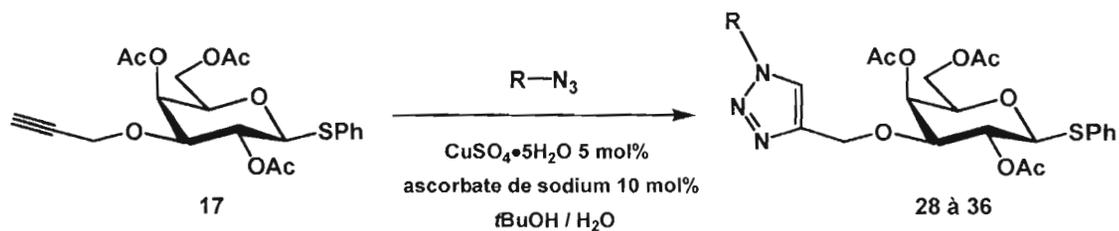
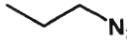
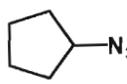
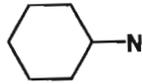
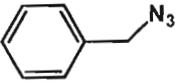
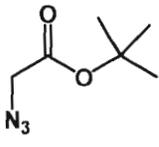
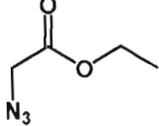
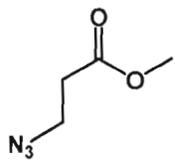
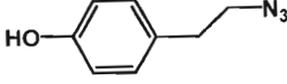


Schéma 2.5 : Préparation d'une première génération de galactosides triazoles par CuAAC selon la méthode « ascorbate aqueux »

La cycloaddition de CuAAC est effectivement une réaction versatile qui s'est montrée peu affectée par la nature de l'azoture. Bien que des rendements plus faibles ont été observés pour les composés **28** et **30**, l'optimisation des méthodes de purification a permis l'obtention systématique de rendements supérieurs à 90 %. Notons que l'utilisation de dérivés azotures de faible poids moléculaire comporte des risques d'explosion et nécessite l'emploi d'une vitre de protection lors de leur manipulation. En outre, les produits obtenus ont été caractérisés par les techniques de spectroscopie de résonance magnétique nucléaire, de pouvoir rotatoire, de point de fusion et de spectrométrie de masse. Ces données témoignent de l'exactitude des structures obtenues et l'analyse des spectres RMN ^1H et ^{13}C montre la présence des protons et des carbones propres au squelette carbohydate, au cycle aromatique, aux fonctions acétates et à l'hérocycle triazole ainsi qu'à son substituant (figures 2.8 et 2.9). Par ailleurs, l'obtention du régioisomère de substitution 1,4, au niveau du cycle triazole, est confirmée par l'obtention exclusive d'un seul régioisomère – ce qui appuie la théorie du mécanisme réactionnel régiospécifique – et par les valeurs de déplacement chimique de son proton se trouvant vers 7.6 ppm, ce qui est conforme aux données de la littérature.¹⁰⁸ Par ailleurs, tandis que les groupes protecteurs acétyles ont été déprotégés par méthanolyse dans les conditions de Zemplén, les esters ont été hydrolysés en acide carboxylique à l'aide d'hydroxyde de sodium, ce qui nous a permis d'obtenir une première génération de glycomimétiques comme inhibiteurs potentiels de la galectine-3 (figure 2.10). Notons que les spectres RMN des produits acétylés ont été présentés ici en lieu de ces derniers en raison de leur lisibilité accrue. En outre, ces composés possédant des solubilités modérés en conditions aqueuses ont été envoyés à différentes équipes de recherche où des tests d'inhibition sont pratiqués.

Tableau 2.2 : Résultats de synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués par CuAAC



Azoture	Éq. d'azoture	Temps (h)	Galactoside	Rdt (%)
	1.5	96	28	63
	1.5	15	29	94
	2	27	30	62
	1.5	19	31	94
	1.5	16	32	97
	1.5	26	33	92
	1.5	28	34	91
	1.5	7	35	96
	3	72	36	97

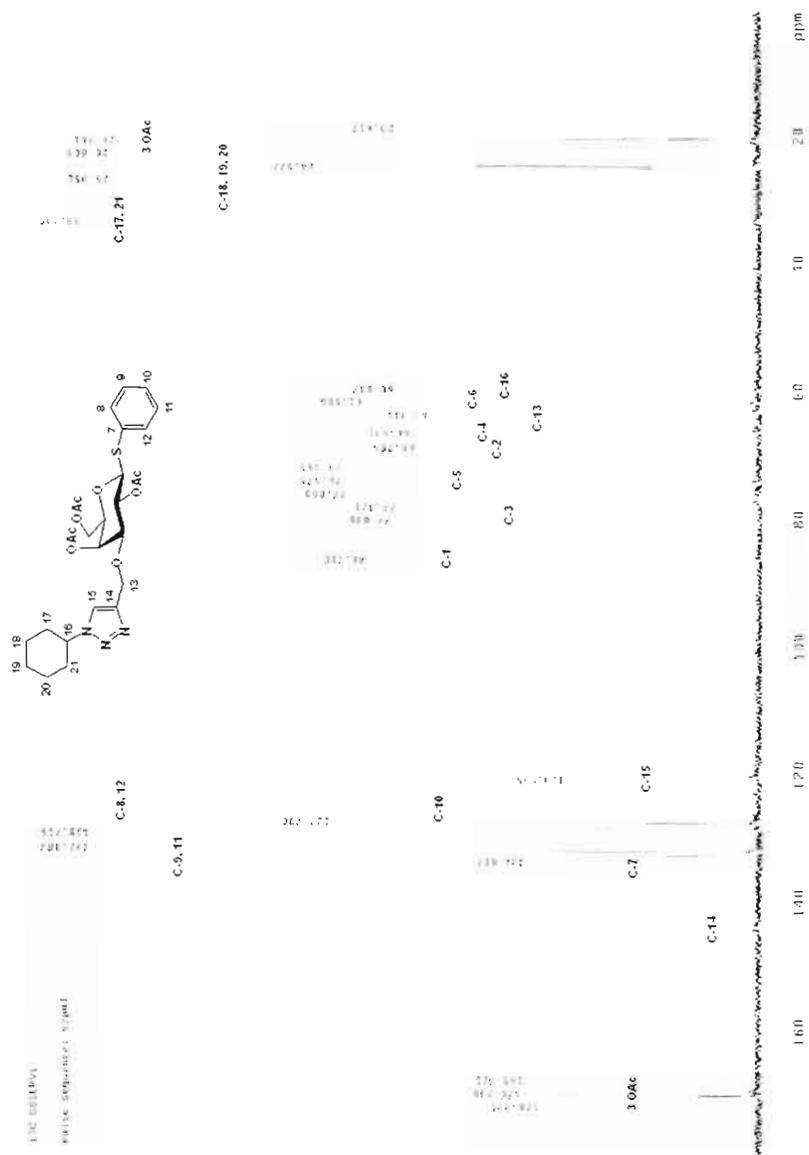


Figure 2.9 : Spectre RMN ^{13}C du composé 31 (référence : CDCl_3)

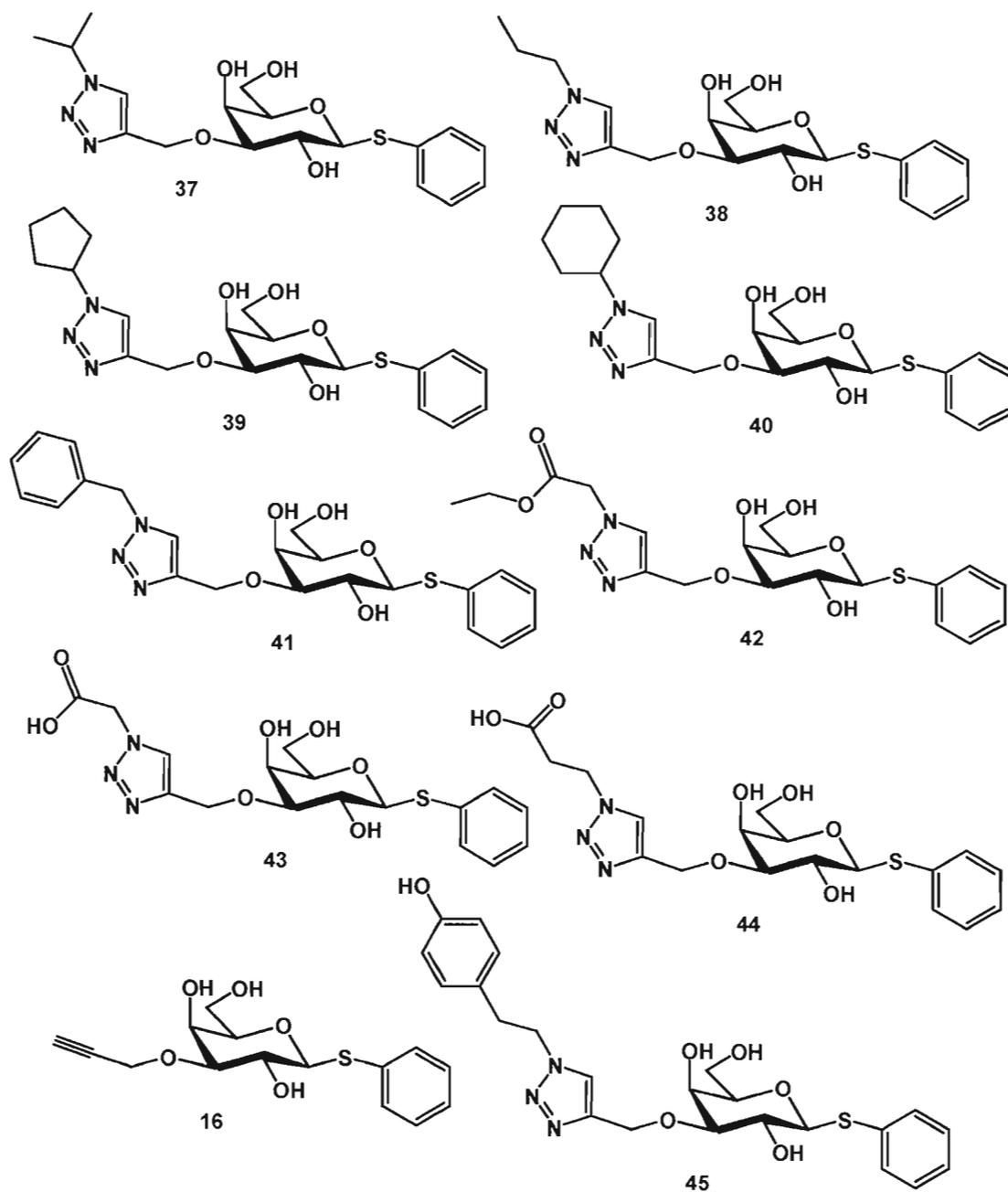


Figure 2.10 : Première génération de galactosides synthésés comme inhibiteurs potentiels de la galectine-3

2.3 Conclusion

La catalyse par transfert de phase a permis l'installation stéréosélective d'une aglycone thiophényle sur l'acétobrogalactose avec un rendement de 75 % et l'utilisation de l'oxyde de dibutylétain a conduit à un produit d'alkylation régiosélectif avec un rendement de 78 %. Ce galactoside possédant une fonction acétylénique terminale, dont les fonctions hydroxyles ont été protégées sous forme d'acétates, a ensuite servi de produit de départ à la synthèse d'hétérocycles triazoles. Pour ce faire, différents dérivés azotures ont d'abord été préparés par substitution nucléophile en phase homogène, par catalyse de transfert de phase et par diazotransfert. L'utilisation de la méthodologie de synthèse de « click chemistry » a alors permis, grâce au catalyseur de cuivre(I), la synthèse d'une série de galactosides possédants un cycle 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué de manière régiospécifique et avec des rendements généralement supérieurs à 90 %. La méthanolyse des fonctions acétyles et l'hydrolyse des esters en acide carboxylique a alors conduit à l'obtention d'une première génération de composés qui sont actuellement en test d'inhibition de la galectine-3.

2.4 Références

86. Kolb, H.; Sharpless, B. *Drug Discov. Today*, **2003**, *8*, 1128-1136.
87. Cateni, F.; Bonivento, P.; Procida, G.; Zacchigna, M.; Scialino, G.; Banfi, E. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **2007**, *7*, 1971-1978.
88. Tole, P.; Lim, C. *ACS Symp. Ser.*, **1993**, 539.
89. Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahed.*, **1992**, *48*, 5019-5087.
90. Roy, R.; Tropper, F.; Cao, S.; Kim, J. *ACS Symp. Ser.*, **1997**, *659*, 163-169.
91. Roy, R.; Tropper, F. *Can. J. Chem.*, **1991**, *69*, 817-821.
92. Dolling, U.- H.; Davis, P.; Grabowski, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 446-447.
93. Greene, T.; Wuts, P. *Protective Groups in Organic Synthesis*, New York : John Wiley & Sons, **1981**.
94. Haines, A. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1976**, *33*, 11-109.
95. David, S.; Hanessian, S. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 643-663.
96. David, S.; Pascard, C.; Cesario, M. *Nouv. J. Chim.*, **1979**, *3*, 63-68.
97. Alais, J.; Maranduba, A.; Veyrières, A. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 2383-2386.
98. Veyrières, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1981**, 1626-1629.
99. Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.*, **1989**, *61*, 613-628.
100. Huisgen, R. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley, New York, **1984**, *1*, 1-176.
101. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. ; Noodleman, L.; Sharpless, B.; Fokin, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 210-216.
102. Rostovtsev, V.; Green, G.; Fokin, V.; Sharpless, B. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2596-2599.
103. Tornøe, W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.

104. Wu, P.; Fokin, V. *Aldrichim. Acta*, **2007**, *40*, 7-17.
105. Kolb, C.; Finn, G.; Sharpless, B. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2004-2021.
106. Saxon, E.; Bertozzi, C. *Science*, **2000**, *287*, 2007-2010.
107. Hang, H.; Yu, C.; Kato, D.; Bertozzi, C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2003**, *100*, 14846-14851.
108. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.; Noodleman, L.; Sharpless, B.; Fokin, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 210-216.
109. Krivopalov, V.; Shkurko, O. *Russ. Chem. Rev.*, **2005**, *74*, 339-379.
110. Chan, R.; Hilgraf, R.; Sharpless, B.; Fokin, V. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2853-2855.
111. Wang, Q.; Chan, R.; Hilgraf, R.; Fokin, V.; Sharpless, B.; Finn, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 3192-3193.
112. Lewis, G.; Magallon, G.; Fokin, V.; Finn, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9152-9153.
113. Gupta, S.; Kuzelka, J.; Singh, P.; Lewis, G.; Manchester, M.; Finn, G. *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 1572-1579.
114. Krasinski, A.; Fokin, V.; Sharpless, B. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1237-1240.
115. Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H.; Williams, I.; Sharpless, B.; Fokin, V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15998-15999.
116. Alper, P.; Hung, S.-C.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 6029-6032.
117. Nyffeler, P.; Liang, C.-H.; Koeller, K.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10773-10778.
118. Cavender, C.; Shiner, J., V. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 3567-3569.
119. Fischer, W.; Anselme, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5284-5285.
120. Vasella, A.; Witzig, C.; Chiara, J.-L.; Martin-Lomas, M. *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 2073-2077.
121. Zaloom, J.; Roberts, D. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 5173-5176.

122. Malkoch, M.; Schleicher, K.; Drockenmuller, E.; Hawker, C.; Russell, T.; Wu, P.; Fokin, V. *Macromolecules*, **2005**, *38*, 3663-3678.
123. Wu, P.; Feldman, A.; Nugent, A.; Hawker, C.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Fréchet, J.; Sharpless, K.; Fokin, V. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3928-3932.
124. Glaser, C. *Chem. Ber.*, **1869**, *2*, 422-424.
125. Glaser, C. *Ann. Chem. Pharm.*, **1870**, *154*, 159-162.
126. Siemsen, P.; Livingston, R.; Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2632-2657.

CHAPITRE III

SYNTHÈSE DE 2-METHOXYCARBONYLPHENYL 1-THIO- β -D-GALACTOPYRANOSIDES AVEC CYCLE 1,2,3-TRIAZOLE EN POSITION O-3

3.1 Introduction

Au chapitre précédent, nous avons décrit la synthèse de galactosides possédant un hétérocycle triazole en position *O*-3 et un groupement thiophényle non substitué en position anomérique. Maintenant, nous allons montrer comment nous avons modifié ce groupement thiophényle dans le but de créer une nouvelle famille d'inhibiteurs possédant différents pharmacophores en position anomérique. Ceci devrait nous permettre de mieux bénéficier des sites d'interaction D et E au niveau du site actif de la galectine-3. Nous avons opté pour l'insertion d'un groupement carbométhoxy au niveau du groupement thiophényle de la position anomérique. Pour en faire l'installation sur nos inhibiteurs galactosides, nous avons étudié l'emploi d'une réaction de glycosidation catalysée par un acide de Lewis. Cet ester, une fois transformée en acide carboxylique, nous a servi de pharmacophore ainsi que de précurseur à l'installation de diverses extensions moléculaires par couplage peptidique avec des amines adéquatement choisies. Vu la présence d'un acide aminé chargé positivement au niveau du site de liaison D du récepteur de la galectine-3, une attention particulière a été portée à l'incorporation de fonctions de type hydroxyle, amine, thiol, nitro et, plus particulièrement, acide carboxylique. Nous avons également fait l'installation, sur ces galactosides, de fonctions de types propargyle et allyle au niveau de la position *O*-3. Tandis que la fonction propargyle a permis la synthèse d'hétérocycles 1,2,3-triazoles *via* la réaction de « click chemistry » avec des

dérivés azotures, la fonction allyle a été utilisée dans le but d'effectuer la réaction de couplage par métathèse croisée avec des alcènes terminales.

3.2 Synthèse des produits de départ

Notre but ici a été de préparer des galactosides possédant en position anomérique une fonction carboxylique pouvant servir de pharmacophore. Ceux-ci représentent une deuxième génération d'inhibiteurs potentiels, la première génération ayant été présentée au chapitre 2. Cette deuxième génération (sections 3.2 et 3.3), porteur du groupement carboxylique sur le groupement thiophényle, seront, de plus, des précurseurs pour la synthèse peptidique d'une troisième (section 3.4) et d'une quatrième génération (section 3.5) de composés. Nous avons d'abord utilisé la réaction de glycosidation catalysée par un acide de Lewis afin d'installer en position anomérique une fonction thiophényle possédant un ester méthylique situé en ortho (schéma 3.1).¹²⁷ Le choix de cette réaction a été justifié par le désir de sauver une étape par rapport à la route synthétique utilisée au chapitre précédent ainsi que de limiter les sous-réactions d'élimination et d'hydrolyse associées à l'utilisation de l'acétobromogalactose **13** dans la catalyse de transfert de phase.⁸⁸ Pour ce faire, les fonctions hydroxyles du D-galactose ont été protégées sous forme d'acétates et l'acide carboxylique de l'acide thiosalicylique a été transformé, grâce à la réaction d'estérification de Fisher, en un ester méthylique. Le galactose acétylé **12** a alors été traité dans le dichlorométhane par le 2-mercaptobenzoate de méthyle **46** en présence de l'éthérate de trifluorure de bore pour mener au composé **47** connu avec un rendement optimal de 91 % (tableau 3.1). Ce dernier a ensuite été soumis aux conditions de méthanolyse de Zemplén afin d'obtenir le composé **48** aux quatre fonctions hydroxyles libres.

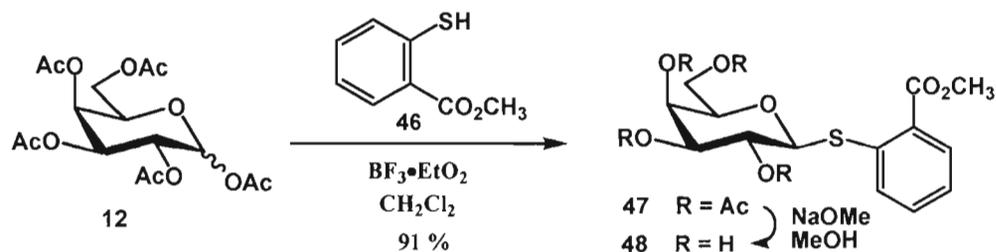


Schéma 3.1 : Glycosidation catalysée par un acide de Lewis puis déprotection des groupes *O*-acétyles par méthanolyse

Tableau 3.1 : Résultats de synthèse du composé 47

Essai	Éq. composé 46	Éq. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	Temps (h)	Rdt (%)
1	2	0.5	23	53
2	1.5	1.5	14	55
3	2	0.5	17	72
4	1.5	1	24	76
5	1.5	3	12	79
6	2	1	17	91

Le rôle de l'acide de Lewis dans cette réaction de glycosidation est d'activer la fonction acétate de position anomérique afin de faciliter son expulsion dans le milieu réactionnel et de conduire à la formation d'un cation glycosyle. La présence de la fonction acétate sur le carbone adjacent, disposée de manière équatoriale, permet alors une stabilisation de la charge positive grâce à la création intramoléculaire d'un acétoxonium sous forme d'un cycle à cinq membres. Ce blocage de la face α par assistance anchimérique est critique au contrôle de la stéréosélectivité puisque le nucléophile ne peut attaquer le carbone anomérique que sur sa face β . Ce nucléophile peut également réagir avec l'acétoxonium et former un ortho-thioester, instable dans les conditions acides. Des pertes dues aux phénomènes d'hydrolyse et d'élimination

sont également possibles, ce que nous avons pu éviter par l'utilisation d'un seul équivalent en acide de Lewis. Par ailleurs, lorsque comparée à la réaction de déplacement nucléophile utilisée au chapitre précédent, cette réaction présente l'inconvénient d'impliquer une procédure de purification plus laborieuse. Ceci s'explique par le fait que le produit de départ **12** possède un R_f de valeur similaire à celui du produit **47**, rendant la tâche de séparation par chromatographie sur colonne plus ardue. Somme toute, cette réaction a permis de sauver une étape synthétique et s'est avérée être, après l'optimisation des conditions réactionnelles, plus efficace que la réaction par catalyse de transfert de phase.

L'alkylation régiosélective de la position *O*-3 du galactoside **48** a été effectuée à l'aide de l'oxyde de dibutylétain pour mener au composé **49** pourvu d'une fonction propargyle et au produit **51** possédant une fonction allyle (schéma 3.2 et 3.3). L'optimisation des conditions réactionnelles a permis la synthèse de ces produits avec les rendements respectifs de 94 et 72 % (tableau 3.2 et 3.3). D'après les résultats obtenus, nous remarquons que la formation de l'acétal d'étain se fait assez rapidement et des temps de réaction de deux ou trois heures semblent être suffisants, tandis que des temps de réaction plus étendus se sont avérés nécessaires pour l'étape d'alkylation. Nous notons aussi que l'un des éléments critiques de cette réaction se trouve à être l'élimination de l'eau, libérée lors de la formation de l'acétal d'étain, avant le passage à la deuxième étape. En outre, l'utilisation du tétrahydrofurane comme solvant de la deuxième étape, au lieu du benzène, n'a pas affectée substantiellement les rendements obtenus.

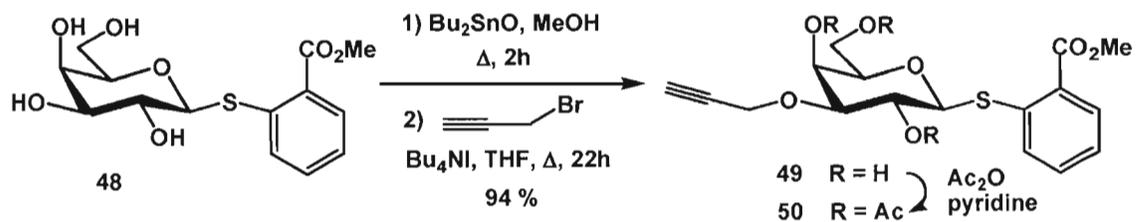


Schéma 3.2 : Installation régiosélective de la fonction propargyle à l'aide de l'oxyde de dibutylétain et protection des alcools sous forme d'acétates

Tableau 3.2 : Résultats de synthèse du composé 49

Essai	Éq. Bu_2SnO	Temps 1 ^{ère} étape (h)	Éq. bromure	Temps 2 ^c étape (h)	Rdt (%)
1	1.2	5	3	4	46
2	1.5	16	10	17	57
3	1.5	24	10	20	88
4	1.5	2	10	22	94



Schéma 3.3 : Installation régiosélective de la fonction allyle à l'aide de l'oxyde de dibutylétain

Tableau 3.3 : Résultats de synthèse du composé 51

Essai	Éq. Bu_2SnO	Temps 1 ^{ère} étape (h)	Éq. bromure	Temps 2 ^e étape (h)	Rdt (%)
1	1.2	23	6	24	38
2	2	24	10	19	42
3	1.5	28	6	18	47
4	1.5	3	8	20	72

Le composé **49** a ensuite été traité à l'aide d'anhydride acétique et de pyridine afin d'obtenir le galactoside protégé **50**. De plus, l'hydrolyse de l'ester méthylique de la position anomérique des composés **49** et **51** a été effectuée en conditions alcalines, suivie de l'acétylation des groupes hydroxyles, afin d'obtenir les molécules **54** et **55** possédants un acide carboxylique libre (schéma 3.4).

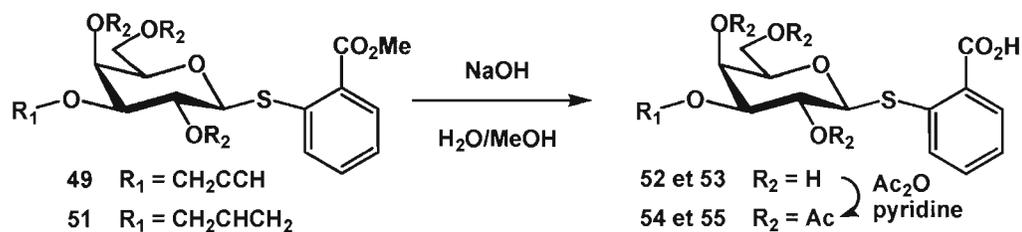


Schéma 3.4 : Hydrolyse de l'ester méthylique des composés 49 et 50, puis protection des alcools sous forme d'acétates

3.3 Deuxième génération de galactosides thiophényles avec fonction ester ou acide carboxylique en position anomérique et cycle triazole en position O-3

Nous nous sommes ici proposé d'évaluer l'impact de la fonction ester et acide carboxylique, située en position anomérique, sur le potentiel d'inhibition de galactosides possédant un pharmacophore installé par « click chemistry » en position O-3. Ainsi, nous avons traité le composé **50** à l'aide du 2-azidoéthanol **20** et du 2-azidoacétate de *tert*-butyle **24** en présence de cuivre(I) selon la méthode « ascorbate aqueux » (schéma 3.5).¹⁰⁴ Ceci nous a permis d'obtenir les galactosides **56** et **57** avec les rendements respectifs de 93 et 94 % et dont les structures ont été confirmées par la spectroscopie RMN et de masse. Ces produits ont ensuite été désacétylés à l'aide de méthylate de sodium dans le méthanol afin de conduire aux glycomimétiques **58** et **59** (figure 3.1). Notons que des conditions alcalines trop fortes ont mené à la transestérification du substituant *tert*-butyle et à l'obtention du produit **59** possédant deux esters méthyliques. En outre, le traitement du composé **57** à l'hydroxyde de sodium a permis l'isolement du galactoside **60**, comportant deux fonctions acides carboxyliques pouvant potentiellement donner lieu à des liaisons de nature électrostatique avec les sites de liaison B et D de la galectine-3.

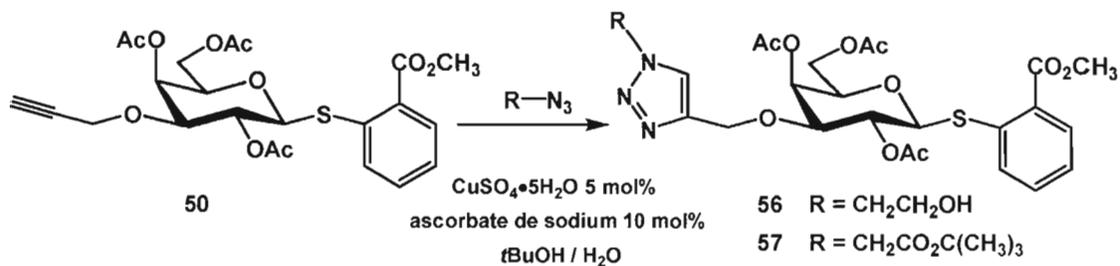


Schéma 3.5 : Préparation d'une deuxième génération de galactosides possédant un cycle triazole par CuAAC selon la méthode « ascorbate aqueux »

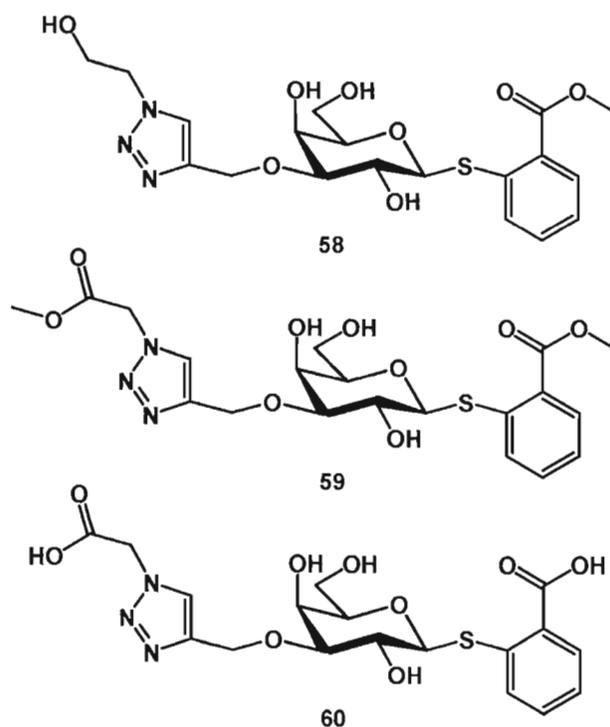


Figure 3.1 : Deuxième génération de galactosides synthétisés comme inhibiteurs potentiels de la galectine-3

3.4 Troisième génération de galactosides thiophényles avec pharmacophore en position anomérique synthétisé par couplage peptidique

Notre objectif ici a été la préparation d'une série de galactosides par couplage peptidique afin de générer en position anomérique des extensions moléculaires pouvant donner lieu à des interactions liantes supplémentaires avec les sites de liaison D et E de la galectine-3. Le choix de cette réaction a été justifié, d'une part, par son efficacité reconnue et, d'autre part, par l'accès facile à des amines de différentes natures. Par ailleurs, le lien amide qui découle de cette réaction possède des caractéristiques intéressantes à être incorporé dans nos glycomimétiques. Grâce à sa stabilisation par résonance, la liaison amide est relativement stable en milieu physiologique et, bien qu'elle ne s'ionise pas au pH neutre comme le font l'amine et l'acide carboxylique dont elle s'apparente, elle peut participer à des interactions par liaisons-H en jouant le double rôle de donneur et d'accepteur. De plus, cette fonction ubiquitaire de structure planaire possède un certain dipôle pouvant interagir davantage avec le récepteur d'une cible biologique.¹²⁸

Afin de réaliser le couplage d'une série d'amines primaires avec les galactosides **54** et **55**, nous avons employé une méthode d'amidification, souvent rencontrée dans la synthèse en phase solide, impliquant l'utilisation d'un sel d'uronium (le TBTU, voir sa structure à la figure 3.2, p. 68) comme agent de couplage (schéma 3.6).¹²⁸⁻¹³² Ce mode opératoire, s'effectuant à température ambiante et en présence d'une base aminée encombrée, a permis d'obtenir les dérivés **61** à **68** avec des rendements généralement supérieurs à 90 % (tableau 3.4). Notons qu'un volume minimal de diméthylformamide a été ajouté à la solution organique, constituée majoritairement de dichlorométhane, afin de permettre l'entière solubilisation du TBTU. Les procédures usuelles de lavages aqueux ont permis l'élimination de ce solvant à haut point d'ébullition. De plus, bien que les réactions aient évoluées rapidement, des

temps de réaction de quatre heures ont parfois été nécessaires pour voir la disparition totale du produit de départ sur les plaques de CCM.

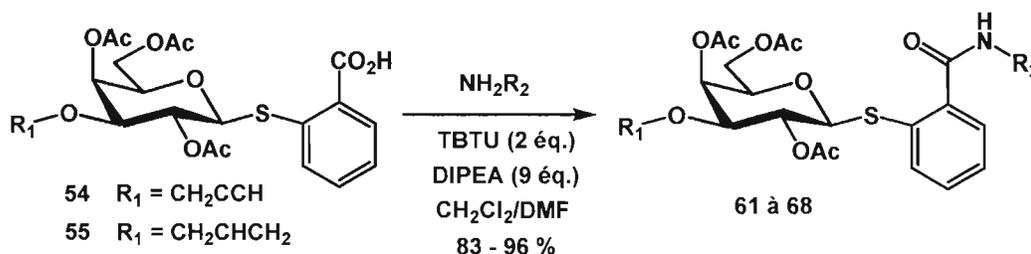
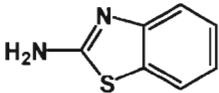
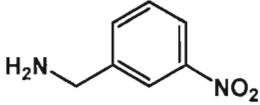
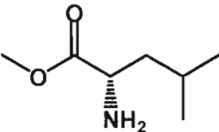
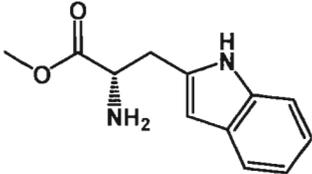
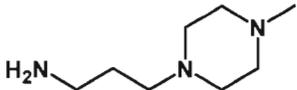
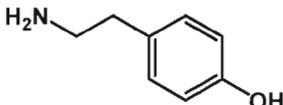
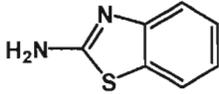
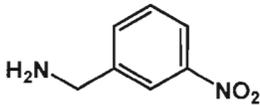


Schéma 3.6 : Formation de galactosides possédant un pharmacophore en position anomérique par couplage peptidique

Le rôle de l'agent de couplage peptidique est de réagir avec l'acide carboxylique, sous forme d'ion carboxylate dans ces conditions basiques, afin de former une espèce intermédiaire activée et de libérer dans le milieu réactionnel l'oxyme aromatique HOBt (figure 3.2).¹²⁸ Ce nucléophile réagit alors rapidement avec le sel d'*O*-acylé-uronium de l'acide carboxylique pour générer l'ester actif. Cette espèce intermédiaire permet de faciliter l'addition subséquente du nucléophile aminé, en augmentant l'électrophilie de la fonction carbonyle et en constituant un bon groupe partant, ce qui permet d'obtenir le produit de couplage peptidique et de régénérer le HOBt dans le milieu réactionnel. En outre, le passage par un ester actif permet de réduire le phénomène de racémisation, observé dans le cas d'acides carboxyliques possédant un stéréocentre situé en α , et d'éviter la formation d'une espèce non réactive, la *N*-acylé-urée.^{129,130}

Tableau 3.4 : Résultats de synthèse des galactosides 61 à 68 par couplage peptidique

Produit de départ	Amine	Éq. de l'amine	Temps (h)	Galactoside	Rdt (%)
54		2	2.5	61	89
54		1.5	2	62	95
54		2	3	63	94
54		1.5	4	64	92
54		1.5	4.5	65	98
55		1.25	1.5	66	83
55		1.5	3	67	96
55		1.2	3.5	68	96

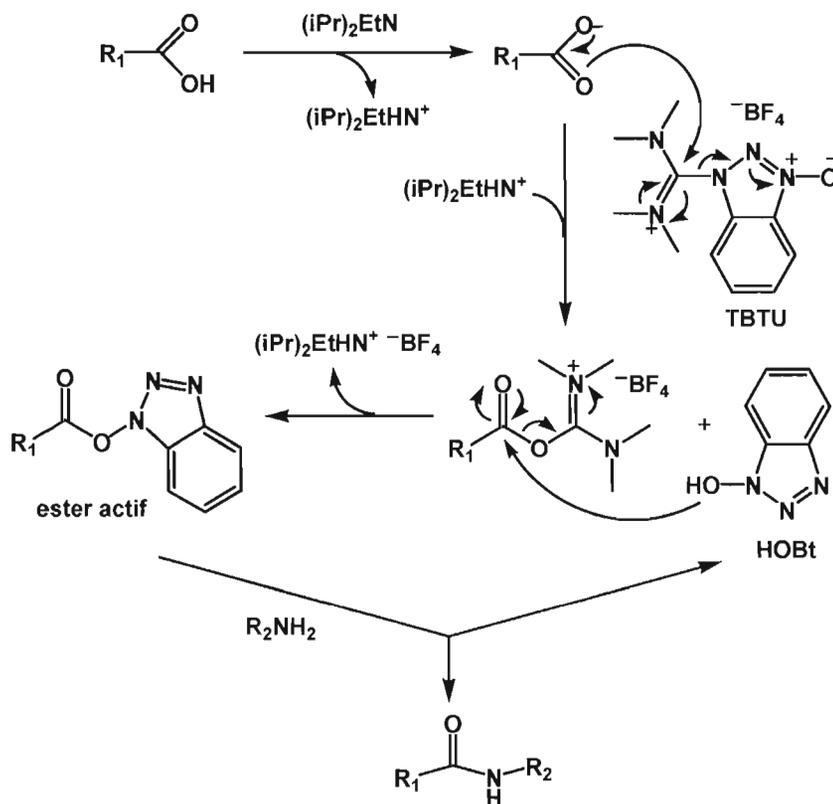


Figure 3.2 : Mécanisme réactionnel de la réaction de couplage peptidique

La méthanolyse des fonctions acétates et l'hydrolyse des esters méthyliques ont permis d'obtenir les galactosides **69** à **77** comme inhibiteurs potentiels de la galectine-3 (figure 3.3). Les structures de ces composés, possédant des solubilités limitées en milieu aqueux, ont également été confirmées par les techniques de spectroscopie RMN et de spectrométrie de masse. Notons qu'aucun phénomène d'épimérisation des stéréocentres n'a été observé, le pKa de tels protons se trouvant dans une zone supérieure aux conditions aqueuses employées.

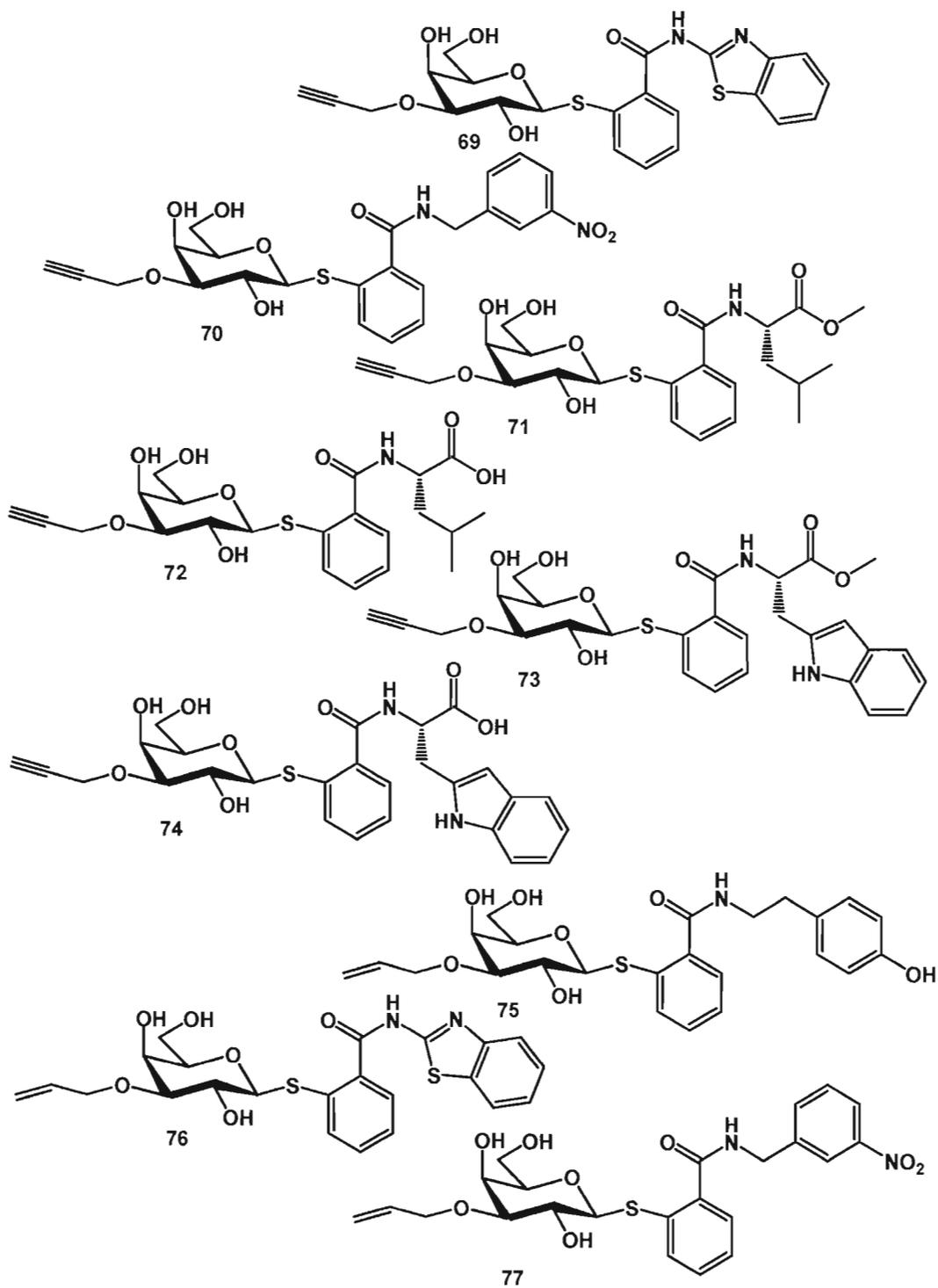


Figure 3.3 : Troisième génération de galactosides synthétisés comme inhibiteurs potentiels de la galectine-3

3.5 Quatrième génération de galactosides thiophényles avec pharmacophore en position anomérique et cycle triazole en position O-3

L'idée de profiter à la fois des sites de liaison donnant sur la position anomérique, ainsi que ceux donnant sur la position O-3, nous a amené à vouloir modifier davantage les produits de couplage peptidique synthétisés. Dans cette optique, nous avons d'abord étudié le traitement des galactosides **61** à **65**, possédant une fonction acétylénique terminale, à l'aide de dérivés azotures selon la cycloaddition de CuAAC (schéma 3.7). En raison de la faible solubilité aqueuse des produits de départ, la méthode du « cuivre organique » (méthode B) a souvent été préférée à la méthode « ascorbate aqueux » (méthode A). Ce mode opératoire s'effectuant en conditions anhydres nécessite l'utilisation d'une base aminée encombrée afin de permettre la formation de l'acétylénure de cuivre et de servir de ligand au cuivre(I).^{86,104} Sur les cinq produits de départ sur lesquels la réaction de click a été tentée, seuls les composés **61**, **63** et **64** se sont avérés réactifs en fournissant les galactosides **78** à **86** à l'aide des azotures correspondants et avec de bons rendements pour la plupart des cas (tableau 3.5).

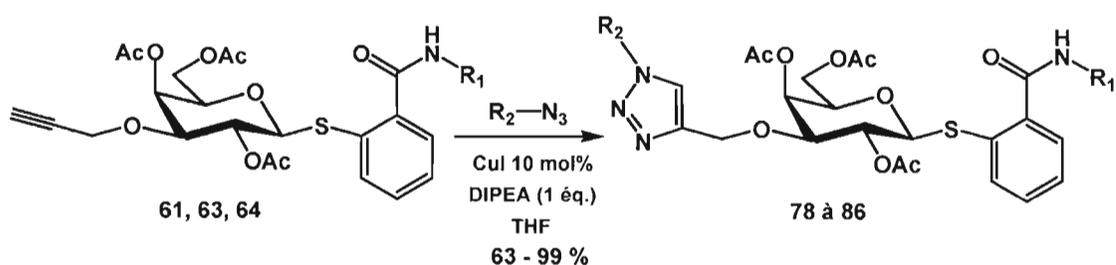
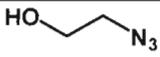
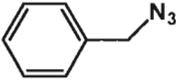
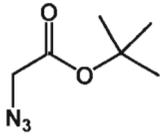
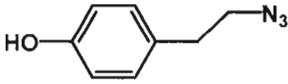
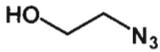
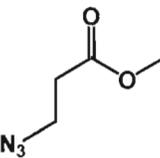
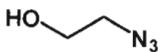
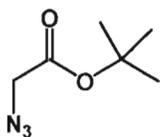
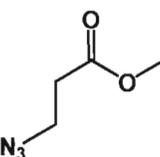


Schéma 3.7 : Préparation de galactosides possédant un cycle triazole par CuAAC selon la méthode du « cuivre organique » (2 éq. d'azoture)

Tableau 3.5 : Résultats de synthèse de galactosides 78 à 86 par CuAAC

Produit de départ	Azoture	Temps (h)	Galactoside	Rdt (%)
61		24	78	77
61		15	79	98
61		47	80	99
61		12	81	82
63		15	82	66
63		31	83	88
64		17	84	86
64		19	85	79
64		19	86	63

Malgré des temps de réaction prolongés et des ajouts importants en quantité de catalyseur, les composés **62** et **65** sont restés inertes dans les conditions de « click

chemistry ». Les fonctions nitro et *N*-méthylpipérazine présentes chez ces composés respectifs interfèreraient peut-être au niveau du cycle catalytique en interagissant avec le cuivre ou avec l'une des espèces intermédiaires, entravant le déroulement normal de la réaction. Bien que la CuAAC a été vantée comme peu affectée par la plupart des groupes fonctionnels de la chimie organique, des résultats semblables ont été observés par d'autres membres de notre équipe, particulièrement en ce qui a trait à la fonction acide carboxylique. Par ailleurs, les résultats de synthèse soutiennent le postulat qui tient que la nature de l'azoture n'a peu d'influence sur le processus de CuAAC, ce qui avait été aussi observé au dernier chapitre.

Lorsque comparé à la méthode « ascorbate aqueux », celle du « cuivre organique » s'est effectivement montrée moins pratique, nécessitant l'utilisation de conditions anhydres et de quantités en cuivre supérieures, allongeant ainsi le travail de purification.¹⁰⁴ Par ailleurs, il a été proposé que le déplacement d'une molécule d'eau, utilisée comme ligand dans le cycle catalytique, se fasse plus facilement que celui d'une base aminée, découlant sur une cinétique de réaction sensiblement plus rapide pour la méthode aqueuse.¹⁰⁸ De plus, l'emploi de l'eau comme solvant de la réaction de click, lorsqu'il est possible, confère les avantages de dissiper les dégagements de chaleurs – ce qui s'avère important lorsque la réaction est pratiquée sur une grande échelle – et de limiter les phénomènes d'interaction des groupes fonctionnels par solvation.⁸⁶

Nous avons ensuite estimé le couplage des composés **66** à **68**, possédant une fonction allyle en *O*-3, avec des alcènes terminaux à l'aide du catalyseur de Grubbs de première et de deuxième génération.¹³³ Toutefois, ces réactions se sont montrées peu efficaces et cette voie de synthèse a, par conséquent, été écartée. En outre, les galactosides **78** à **86** ont été caractérisés par les techniques de spectroscopie de résonance magnétique nucléaire, de pouvoir rotatoire, de point de fusion et de spectrométrie de masse. L'observation des spectres RMN ¹H et ¹³C confirme

l'identité des structures obtenues, où l'on observe les signaux propres au squelette glycosidique, à l'aglycone, aux fonctions acétates et l'hétérocycle triazole ainsi qu'à son substituant (figure 3.4 et 3.5). Ces produits ont été ensuite traités à l'aide de méthylate de sodium et d'hydroxyde de sodium afin de mener aux inhibiteurs potentiels **87** à **95** (figure 3.6a et 3.6b).

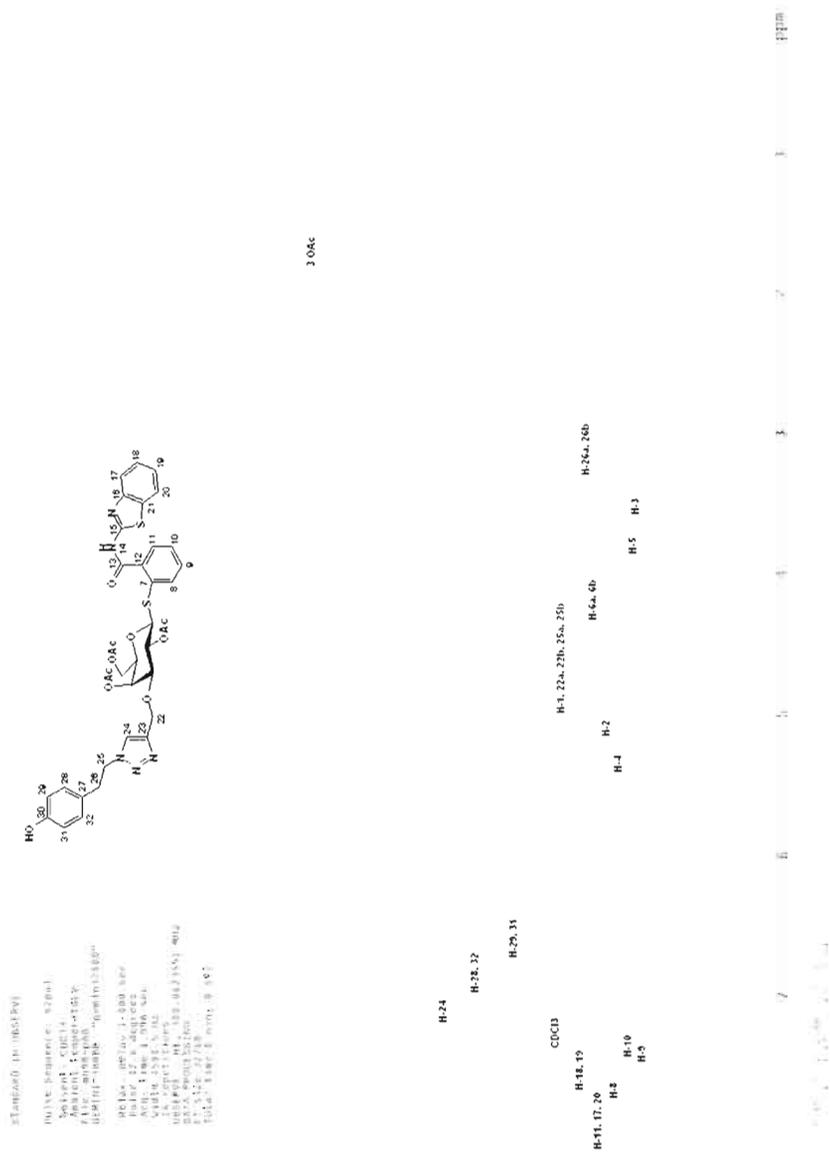


Figure 3.4 : Spectre RMN ¹H du composé 81 (référence : CDCl₃)

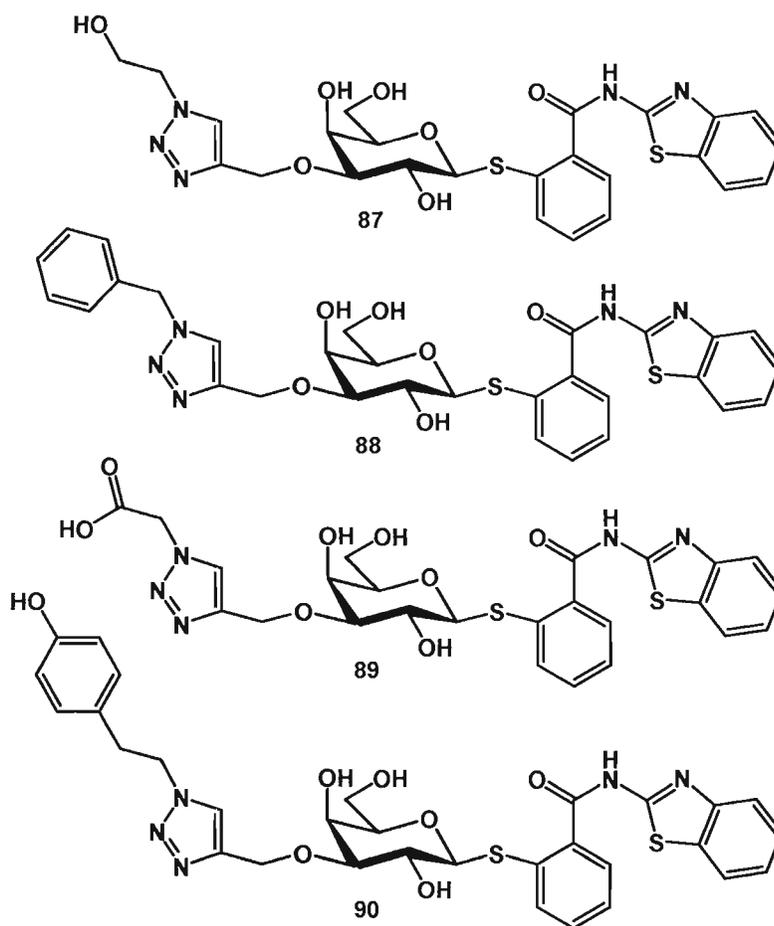


Figure 3.6a : Quatrième génération de galactosides synthétisés comme inhibiteurs potentiels de la galectine-3 (suite page suivante)

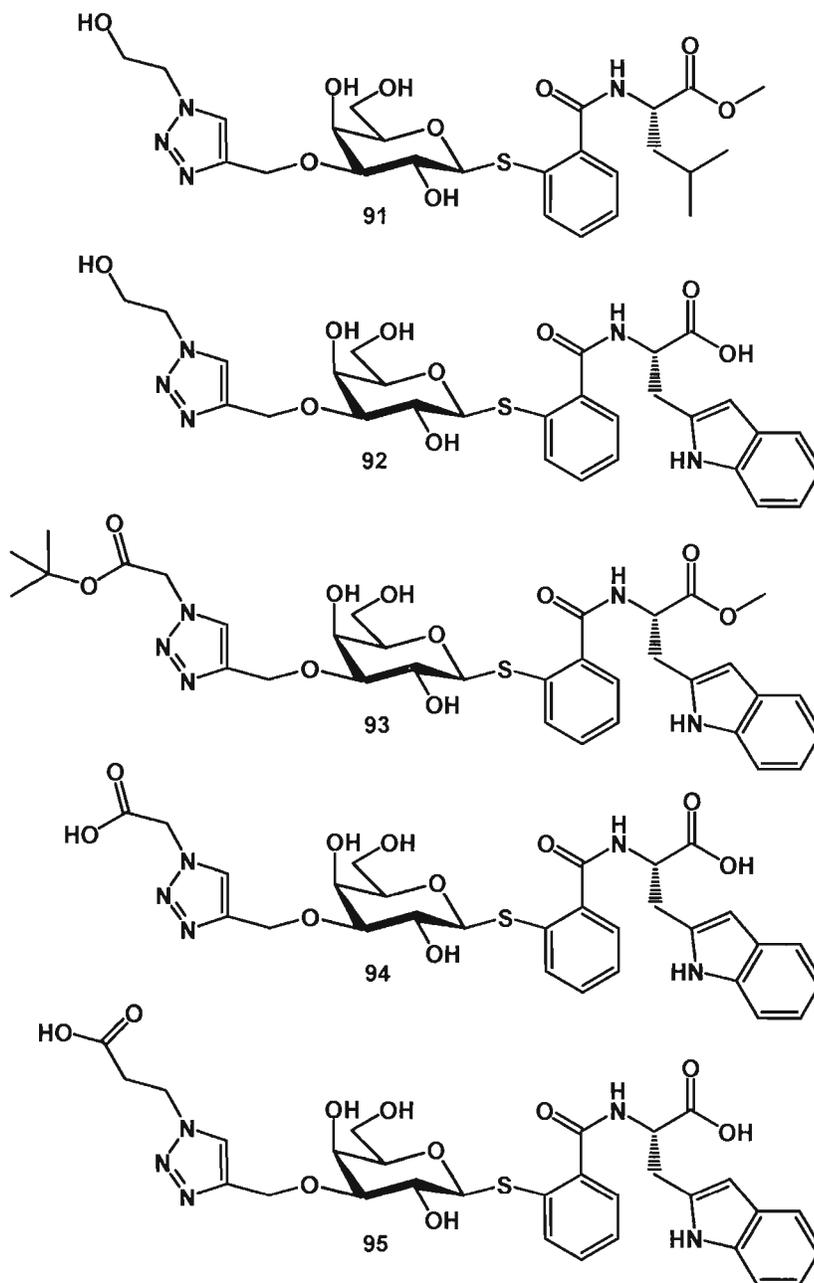


Figure 3.6b : Quatrième génération de galactosides synthésisés comme inhibiteurs potentiels de la galectine-3 (suite)

3.6 Conclusion

La réaction de glycosylation catalysée par un acide de Lewis nous a d'abord permis d'installer stéréosélectivement une aglycone de type thiophényle, possédant un ester méthylique en ortho, avec un rendement de 91 %. Cette méthode s'est avérée supérieure à celle employée au chapitre II et a permis de sauter une étape réactionnelle. L'utilisation de l'oxyde de dibutylétain a en suite permis l'installation régiosélective de fonctions allyle et propargyle en position *O*-3, avec les rendements respectifs de 72 % et de 94 %. La cycloaddition de CuAAC a d'abord permis la synthèse d'une deuxième série de glycomimétiques possédant un cycle triazole en position *O*-3 ainsi qu'une fonction ester ou acide carboxylique en position anomérique. La réaction de couplage peptidique a ensuite menée à l'obtention d'une troisième série de composés, comportant un pharmacophore élaboré en position anomérique, avec des rendements généralement supérieurs à 90 %. La méthode de CuAAC du « cuivre organique » a alors permis de modifier davantage ces dernières molécules, afin de conduire à une quatrième série de galactosides, possédants à la fois un pharmacophore en position anomérique et *O*-3. Ces familles de composés sont actuellement en cours de tests d'inhibition sur la galectine-3 et l'obtention de résultats préliminaires nous a permis de publier un article.¹³⁴

3.7 Références

127. Dahmén, J.; Fredj, T.; Magnusson, G.; Noori, G. *Carbohydr. Res.*, **1983**, *114*, 328.
128. Benoiton, L. *Chemistry of Peptide Synthesis*, USA, Taylor & Francis, **2005**.
129. Knorr, R.; Trzeciak, A.; Bannwart, W.; Gillessen, D. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1927-1930.
130. Reid, G.; Simpson, R. *Anal. Biochem.*, **1992**, *2*, 301-309.
131. Zimmer, S.; Hoffmann, E.; Jung, G.; Kessler, H. *Liebigs Annalen*, **1993**, *5*, 497-501.
132. Jansson, A.; Jensen, K.; Meldal, M.; Lomako, J.; Lomako, W.; Olsen, C.; Bock, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1996**, *1*, 1001-1006.
133. Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C.; Grubbs, R. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 953-956.
134. Giguère, D.; Patnam, R.; Bellefleur, M.-A.; St-Pierre, C.; Sato, S.; Roy, R. *Chem. Commun.*, **2006**, 2379-2381.

CHAPITRE IV

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

La conception d'un médicament commence d'abord et avant tout par la définition d'une cible biologique. La galectine-3, avec son activité anti-apoptotique et ses nombreux rôles dans la progression tumorale, est une cible thérapeutique de choix et est celle que nous avons choisie. Notre objectif a donc été la synthèse d'inhibiteurs potentiels sélectifs de cette protéine mammalienne, définie comme ayant une affinité pour les β -D-galactosides, avec la plus haute affinité ainsi que le meilleur profil pharmacologique possible. Grâce aux travaux effectués par les groupes de Nilsson et de Pieters, nous avons disposé d'informations clés en ce qui a trait à la structure de son récepteur et aux types de modifications pouvant être réalisées sur les ligands naturels afin d'en augmenter le potentiel d'inhibition. Ceux-ci nous ont permis d'observer la présence de cavités, possédant des acides aminés chargés, donnant sur les positions anomérique et *O*-3 de l'unité galactoside des disaccharides naturels. En voulant profiter de ces sites de liaisons et des nombreux avantages que confère le retrait de l'unité glucosides, ainsi que de ceux que procure l'utilisation de thiosaccharides dans l'élaboration d'un médicament potentiel, nous avons fait la synthèse de quatre familles de thiogalactosides avec divers pharmacophores disposés en position anomérique et *O*-3.

La synthèse de pharmacophores à base d'hétérocycles triazoles, en position *O*-3 de galactosides, a été décrite tout au long de cet ouvrage et a été possible grâce à la découverte de la nouvelle méthodologie de cycloaddition catalysée par le cuivre entre un alcyne terminal et un dérivé azoture. Cette réaction de « click chemistry », dont deux modes opératoires ont été utilisés et comparés, s'est montrée favorable à la

chimie des sucres et nous a permis d'obtenir de manière entièrement régiosélective des cycles 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués. Alors que des galactosides possédant des fonctions nitro et *N*-méthylpipérazine se sont montrés non réactifs, la majorité des résultats obtenus a confirmé la versatilité de la CuAAC en donnant systématiquement de bons rendements de synthèse, indépendamment de la nature de l'acétylénure et de l'azoture. D'autre part, tandis que l'utilisation d'un dérivé organique de l'étain a permis de faire l'installation régiosélective de fonctions allyles et propargyles en position *O*-3, les réactions de glycosidation et de catalyse de transfert de phase ont permis d'installer l'aglycone. La construction de pharmacophores par la réaction de couplage peptidique a également été décrite et a conduit à l'obtention rapide de diverses extensions moléculaires en position anomérique.

Les 31 composés finaux obtenus ont été envoyés chez nos collaborateurs où des tests d'inhibition sont en cours. Bien que ces composés possèdent des solubilités relativement limitées en milieu aqueux, les résultats des constantes de dissociation nous donneront des informations importantes dans la direction future de nos travaux de recherche. Il sera de grande importance d'évaluer l'impact de la fonction carboxylique dans l'augmentation du potentiel d'inhibition, grâce à la formation visée d'une liaison de nature purement électrostatique avec les acides aminés appropriés. En outre, la réaction de CuAAC se prête particulièrement bien à une nouvelle méthode de synthèse, nommée « *in situ* click chemistry » qui est très prometteuse en ce qui concerne la découverte rapide de composés têtes de série.^{135,136} Alors que les méthodes de synthèses organiques classiques impliquent la production de bibliothèques de composés, celle-ci utilise la protéine elle-même dans la construction de ses inhibiteurs, à partir d'une collection de dérivés d'azotures et d'acétylénures, et en présence d'une source de cuivre(I). La chimie combinatoire, dont le plein potentiel reste encore à découvrir, laisse entrevoir des gains énormes en ce qui a trait aux coûts et aux temps de production de nouveaux médicaments.

CHAPITRE V

MATÉRIEL ET MÉTHODES

5.1 Généralités

La progression des réactions a été suivie par chromatographie sur couche mince en employant des plaques commerciales de silice sur aluminium (Merk KGaA, gel de silice 60 F₂₅₄). La révélation de celles-ci a été réalisée d'une part à l'aide d'une lampe ultraviolette (254 nm) et, d'autre part, à l'aide d'une solution oxydante de molybdate (préparée à partir de 2.5 g de molybdate d'ammonium et de 1.0 g de sulfate cérique dissous dans 100 ml d'une solution aqueuse contenant 10 % d'acide sulfurique concentré) suivie d'un chauffage en utilisant un séchoir à air chaud. Une solution oxydante d'anisaldéhyde (préparée à partir de 10 mL de *p*-anisaldéhyde, 10 mL d'acide sulfurique concentré et de 180 mL d'éthanol 95 %) a également été utilisée pour certaines réactions.

La purification des produits bruts a été exécutée par chromatographie sur colonne de gel de silice de marque Silicycle (Silica-P Flash Silica Gel, pH de suspension de 10% : 6.5-7.5; taille de particules : 40-63 μm ; aire de surface spécifique : 500 m^2/g ; diamètre des pores : 60 Å). Les solvants étaient de qualité ACS et ont été utilisés tels quels. Ceux-ci ont été évaporés grâce à un évaporateur rotatif de marque Heidolph (Laborota 4000-efficient) où la pression réduite a été obtenue par l'utilisation d'une trompe d'eau. Quant aux solvants employés lors des réactions, ceux-ci étaient également de qualité ACS et ont été préalablement distillés sous atmosphère d'azote.

De plus, les réactifs chimiques et solvants utilisés lors des réactions étaient de grade HPLC.

Les analyses de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) et du carbone (RMN ^{13}C) ont été effectuées grâce à un appareil de marque Varian-Gemini (RMN 300BB) de fréquence d'utilisation maximale de 300 MHz. Les solvants de référence interne employés pour faire ces mesures étaient le chloroforme deutéré (CDCl_3), l'oxyde de deutérium (D_2O), le méthanol deutéré (CD_3OD) et le sulfoxyde de diméthyle deutéré ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$). Les valeurs de références utilisées de ces derniers, pour la RMN du proton, sont respectivement 7.27 ppm, 4.79 ppm, 3.31 ppm et 2.50 ppm. Pour la RMN du carbone, les valeurs suivantes ont été employées : 77.0 ppm (CDCl_3), 49.0 ppm (CD_3OD) et 39.5 ppm ($\text{DMSO}-d_6$). Des mesures de spectroscopie de corrélation des protons (COSY) ont également été effectuées pour certains produits.

Les données de spectrométrie de masse en ionisation par bombardement électronique (IES) ont été obtenues à l'aide d'un appareil, situé à l'Université de Montréal, de type Micromass Quattro LC possédant un voltage capillaire de 3.5-4.5 kV et les solvants employés ont été le chloroforme, le méthanol et le dichlorométhane. Les mesures de point de fusion ont été effectuées par un instrument de marque Mel-Temp (Electrothermal) tandis que les valeurs de rotation optique ont été enregistrées à température ambiante en utilisant un appareil JASCO P-1010. Quant aux lyophilisations, elles ont été effectuées en employant un dispositif de marque Virtis (Freeze Mobile). Afin de nommer les galactosides obtenues, la nomenclature anglaise selon les règles IUPAC a été utilisée.

5.2 Procédures générales

5.2.1 Procédure générale de dé-O-acétylation (Zemplén)

Le glycoside (0.1 mmol), protégé par des groupements acétyles, est dissous dans le méthanol (2 ml) et une solution 1 M de méthylate de sodium méthanolique (0.1 ml) est ajoutée à la mixture. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante jusqu'à disparition complète du produit de départ (moins de 3 heures). Après neutralisation du pH à l'aide de résine Amberlite IR-120 (H⁺), la solution est filtrée et le méthanol est évaporé sous pression réduite, ce qui permet d'obtenir le glycoside déprotégé.

5.2.2 Procédures générales de la réaction de CuAAC : cycloaddition entre un alcyne terminal et un azoture en présence de cuivre(I)

Méthode A : « ascorbate aqueux »

Le glycoside possédant une fonction propargylique est dissous dans un mélange 1 : 1 de *tert*-butanol et d'eau, et le sulfate cuprique (5 mol %) ainsi que l'ascorbate de sodium (10 mol %) sont ajoutés à la mixture. Après ajout de l'azoture (1.5 à 3 équivalents), la solution est laissée sous agitation et à température ambiante pour une durée d'environ 15 heures. Le milieu réactionnel est repris dans l'eau et une extraction à l'aide de dichlorométhane est effectuée. La phase organique obtenue est lavée successivement à l'aide de solutions aqueuses de chlorure d'ammonium saturée, de bicarbonate de sodium saturée et d'eau. Après séchage sur sulfate de sodium

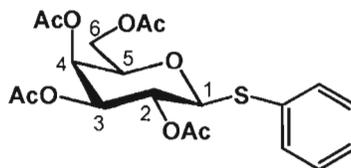
anhydre, la solution est concentrée et le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne.

Méthode B : « cuivre organique »

Le glycoside possédant une fonction propargylique est dissous dans le tétrahydrofurane et l'iodure de cuivre (10 mol %) ainsi que l'azoture (2 équivalents) sont ajoutés à la mixture. Après ajout de la diisopropyléthylamine (1 équivalent), la solution est laissée sous agitation et à température ambiante pour d'environ 24 heures. Le milieu réactionnel est alors repris dans le dichlorométhane et cette phase organique résultante est alors lavée successivement à l'aide de solutions aqueuses de chlorure d'ammonium saturée, de bicarbonate de sodium saturée et d'eau. Après séchage sur sulfate de sodium anhydre, la solution est concentrée et le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne.

5.3 Modes opératoires et caractérisations

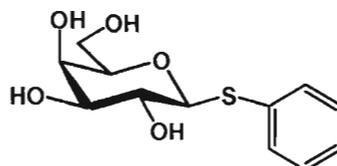
Phenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (14)



A une solution de bromure de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-galactopyranosyle **13** (15 g, 36.5 mmol) dissous dans l'acétate d'éthyle (150 ml) est ajouté l'hydrure de sulfate de tetrabutylammonium (12.8 g, 36.5 mmol). Après ajout à la mixture d'une solution

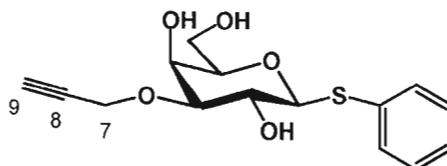
aqueuse 1 M de carbonate de sodium (150 ml), le benzènethiol (7.69 ml, 73.0 mmol) est inséré à la seringue au goutte à goutte et le mélange réactionnel est laissé, sous agitation et à température ambiante, pour une durée de 3 heures. De l'acétate d'éthyle est alors ajouté au milieu réactionnel et cette phase organique est lavée successivement à l'aide de solutions aqueuses de bicarbonate de sodium saturée, de chlorure de sodium saturée et d'eau, puis séchée sur sulfate de sodium anhydre, et enfin, concentrée sous pression réduite. Le produit brut est alors purifié par chromatographie sur colonne de silice à l'aide d'un éluant formé d'un mélange 1 : 2 d'acétate d'éthyle et d'hexane. Un composé **14** (12.0 g, 75 %) est obtenu sous forme d'une huile jaune; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.47-7.44 (m, 2H, H_{AR}), 7.26-7.22 (m, 3H, H_{AR}), 5.35 (dd, 1H, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, $J_{4,5} = 0.8$ Hz, H-4), 5.17 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.9$ Hz, H-2), 5.01 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.9$ Hz, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3), 4.69 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, H-1), 4.12-4.03 (m, 2H, H-6a, 6b), 3.91 (t, 1H, $J_{5,6} = 6.0$ Hz, H-5), 2.05, 2.03, 1.97, 1.90 (4s, 12H, COCH_3) [lit. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.47-7.45 (m, 2 H), 7.26-7.24 (m, 3 H), 5.36 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.18 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J = 10.0$ Hz, 3.2, 1H), 4.69 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 11.6$ Hz, 7.2 Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 11.6$ Hz, 6.0, 1H), 3.91 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.05, 2.03, 1.97, 1.91 (4s, 12H, COCH_3)];¹³⁷ RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.0, 169.9, 169.7, 169.1 (4C, COCH_3), 132.2 (C-7), 132.2 (2C, C-9a, 9b), 128.6 (2C, C-8a, 8b), 127.8 (C-10), 86.1 (C-1), 74.1 (C-5), 71.7 (C-3), 67.0 (C-2), 61.4 (C-4), 60.0 (C-6), 20.5, 20.3, 20.3, 20.3 (4C, COCH_3) [lit. RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.0, 169.8, 169.6, 169.1, 132.2, 128.6, 127.8, 86.1, 74.1, 71.7, 67.0, 61.4, 20.5, 20.3, 20.3, 20.1].¹³⁷

Phenyl 1-thio- β -D-galactopyranoside (15)



Procédure générale de dé-*O*-acétylation; solide blanc (96 %); p.f. : 107-110 °C [lit. 97-101 °C];¹³⁸ RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.42 (d, 2H, $J_{8,9} = 7.4$ Hz, H-8a, 8b), 7.28 (t, 2H, $J_{9,8} = J_{9,10} = 7.1$ Hz, H-9a, 9b), 7.18 (t, 1H, $J_{10,9} = J_{10,11} = 7.1$ Hz, H-10), 5.14 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.5$ Hz, H-4), 4.89 (m, 1H, H-2), 4.63 (m, 1H, H-5), 4.57 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.3$ Hz, H-1), 4.49 (m, 1H, H-3), 3.61 (m, 1H, H-6a), 3.46 (m, 1H, H-6b) [lit. RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ (ppm) 7.58–7.55 (m, 2H), 7.42–7.35 (m, 3H), 4.76 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, H-1), 3.97 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 3.76–3.59 (m, 5H)];¹³⁹ RMN ¹³C (75.4 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 135.6, 129.2, 128.8, 126.1 (6C, C_{AR}), 87.7 (C-1), 79.1 (C-5), 74.7 (C-3), 69.2 (C-2), 68.3 (C-4), 60.5 (C-6) [lit. RMN ¹³C (100 MHz, D₂O): δ (ppm) 133.0, 131.4, 129.6, 88.3 (C-1), 79.3, 74.3, 69.5, 68.9, 61.2].¹³⁹

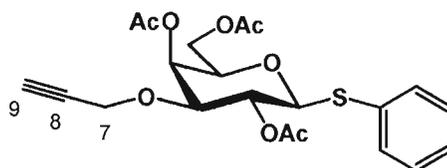
Phenyl 3-*O*-propynyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (16)



Le phenyl 1-thio- β -D-galactopyranoside **15** (0.358 g, 1.29 mmol) est dissous dans le méthanol (8ml) et l'oxyde de dibutylétain (0.482 g, 1.94 mmol) est ajouté au mélange. La solution est portée à reflux pendant 2 heures, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est alors dissous dans le benzène (8 ml) et l'iodure de

tétrabutylammonium (0.29 g, 0.79 mmol) ainsi que le bromure de propargyle (1.07 ml, 9.6 mmol) sont ajoutés à la solution. Le mélange réactionnel est porté à 60 °C sous agitation magnétique pour une durée de 20 heures, puis filtré sur un tampon de célite. La solution organique obtenue est concentrée sous pression réduite puis purifiée par chromatographie sur colonne de silice. Un composé **16** (0.314 g, 78 %) est alors obtenu sous forme d'une huile jaune; $[\alpha]_D -33.9$ (c 0.26, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 7.42-7.39 (m, 2H, H_{AR}), 7.28-7.19 (m, 3H, H_{AR}), 4.62 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, H-1), 4.19 (s, 2H, H-7), 4.08 (d, 1H, $J_{4,3} = 1.3$ Hz, H-4), 3.61-3.47 (m, 5H, H-2, 3, 5, 6a, 6b), 2.73 (t, 1H, $J_{9,7} = 1.4$ Hz, H-9); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 132.6, 131.3, 129.5, 128.1 (4C, C_{AR}), 88.1 (C-1), 81.0 (C-3), 79.5 (C-8), 78.9 (C-9), 76.2 (C-5), 68.1 (C-2), 65.3 (C-4), 61.0 (C-6), 56.5 (C-7); ESI-MS de $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$: 310.1; trouvé : 333.3 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Phényl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-propynyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (**17**)



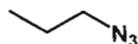
A une solution de phényl 3-*O*-propynyl-1-thio- β -D-galactopyranoside **16** (1 g, 2.29 mmol) dissous dans la pyridine (25 ml) est ajoutée, au goutte à goutte et à froid, l'anhydride acétique (5 ml). La mixture est laissée sous agitation et à température ambiante toute une nuit. Au matin, des morceaux de glace sont ajoutés à la solution et la phase aqueuse obtenue est extraite à l'aide d'acétate d'éthyle. La solution organique recombinaée est alors lavée à l'aide de solutions aqueuses de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium, puis à l'aide d'eau et ensuite séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie

sur colonne de silice permet d'obtenir le composé **17** (0.949 g, 95 %) sous forme d'un solide blanc; $[\alpha]_D +36.0$ (c 0.11, dichlorométhane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.54-7.50 (m, 2H, H_{AR}), 7.32-7.27 (m, 3H, H_{AR}), 5.43 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, H-4), 5.11 (dd, 1H, $J_{2,1} = 9.6$ Hz, H-2), 4.70 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, H-1), 4.19-4.16 (m, 4H, H-6a, 6b, 7a, 7b), 3.91-3.83 (m, 2H, H-3, 5), 2.44 (t, 1H, $J_{9,7} = 0.5$ Hz, H-9), 2.14, 2.11, 2.07 (3s, 9H, COCH₃); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.7, 170.6, 169.8 (3C, COCH₃), 133.1, 132.6, 129.1, 128.2 (6C, C_{AR}), 86.8 (C-1), 79.2 (C-9), 76.9 (C-3), 75.4 (C-8), 74.8 (C-5), 68.6 (C-4), 65.9 (C-2), 62.4 (C-6), 56.7 (C-7), 21.2, 21.0, 20.9 (3C, COCH₃); ESI-MS de C₂₁H₂₄O₈S : 436.1; trouvé: 459.3 (M + Na⁺).

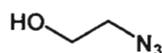
2-Azidopropane (18)



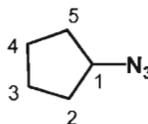
Le 2-bromopropane (0.94 ml, 10 mmol) est dissous dans le diméthylformamide (6.20 ml) puis l'azoture de sodium (0.77 g, 11.8 mmol) dissous dans l'eau (1.54 ml) est ajouté à la solution qui est portée à reflux pour une durée d'une nuit. L'azoture est alors isolé du milieu réactionnel en effectuant une distillation fractionnée et est séché sur sulfate de sodium anhydre. Un produit **18** (0.75 g, 88 %) est alors obtenu sous forme d'une huile incolore; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.69-3.56 (m, 1H, CH), 1.25 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz, 2 x CH₃).

1-Azidopropane (19)

Même procédure que pour le 2-azidopropane **19**; Rdt : 91 %; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.25 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, CH_2N_3), 1.70-1.58 (m, 2H, CH_3CH_2), 1.00 (t, 3H, $J = 7.29$ Hz, CH_3).

2-Azidoéthanol (20)

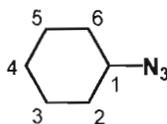
Même procédure que pour le 2-azidopropane **18**; Rdt : 96 %; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.24 (m, 1H, OH), 3.63 (m, 2H, CH_2OH), 3.28 (m, 2H, CH_2N_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 61.1 (CH_2OH), 53.4 (CH_2N_3).

Azidocyclopentane (21)

Le bromocyclopentane (1.07 ml, 10 mmol) est dissous dans l'eau (4 ml) et le bromure de tetrabutylammonium (0.326 g, 1.0 mmol) ainsi que l'azoture de sodium (1.307 g, 20 mmol) sont ajoutés à la solution qui est portée à reflux pour une durée d'une nuit.

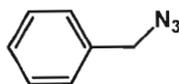
Une extraction est alors effectuée à l'aide d'éther et, après évaporation lente du solvant sous pression réduite, une distillation fractionnée permet d'isoler un composé **21** (4.86 g, 80 %) sous forme d'une huile jaunâtre; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.99-3.90 (m, 1H, H-1), 1.85-1.50 (m, 8H, H-2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 4b, 5a, 5b); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 62.7 (C-1), 31.8 (2C, C-2, 5), 23.2 (2C, C-3, 4).

Azidocyclohexane (**22**)



Même procédure que pour l'azidocyclopentane **21**; Rdt : 75 %; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.60-1.40 (m, 11H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 59.8 (C-1), 31.5 (2C, C-2, 6), 25.2 (C-4), 24.1 (2C, C-3, 5).

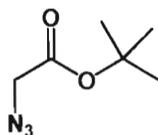
Azoture de benzyle (**23**)



Le bromure de benzyle (1.19 ml, 10 mmol) est dissous dans un mélange 1 : 1 d'eau et d'éther (8 ml) puis l'azoture de sodium (1.3 g, 20 mmol) ainsi que le TBAHS (0.34 g, 1.0 mmol) sont ajoutés successivement à la solution. Celle-ci est alors laissée sous agitation magnétique et à température ambiante pour une durée de 24 heures. Après avoir séparées les phases, une extraction de la phase aqueuse est effectuée à l'aide

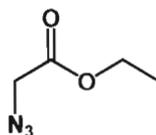
d'éther. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de sodium anhydre et est concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur colonne de silice en employant un éluant formé d'un mélange 1 : 3 d'acétate d'éthyle et d'hexane permet d'obtenir un composé **23** (1.291 g, 97 %) sous forme d'une huile incolore; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.46-7.30 (m, 5H, H_{AR}), 4.38 (s, 2H, CH_2).

2-Azidoacétate de *tert*-butyle (**24**)



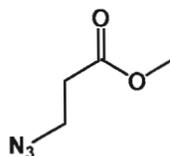
Même procédure que pour l'azoture de benzyle **23**; Rdt : 92 %; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.78 (s, 2H, CH_2), 1.51 (s, 9H, 3 x CH_3).

2-Azidoacétate d'éthyle (**25**)



Même procédure que pour l'azoture de benzyle **23**; Rdt quant.; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.27 (quad, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O), 3.87 (s, 2H, CH_2N_3), 1.32 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 168.3 (CO), 61.8 (CH_2O), 50.3 (CH_2N_3), 14.1 (CH_3).

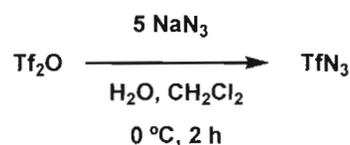
3-Azidopropanoate de méthyle (26)



Même procédure que pour l'azoture de benzyle **23**; Rdt : 61 %; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.73 (s, 3H, CH_3), 3.58 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, COCH_2), 3.57 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH_2N_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 171.3 (CO), 51.9 (CH_3), 46.7 (CH_2N_3), 33.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$).

Mode opératoire de la réaction de diazotransfert

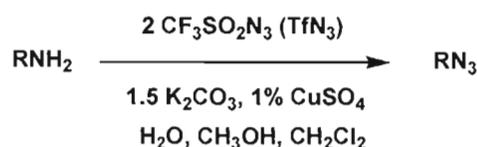
Premièrement, l'azoture triflique est préparé selon cette méthode :



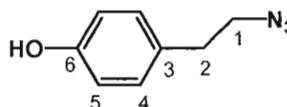
L'azoture de sodium (1.78 g, 27.4 mmol) est dissous dans l'eau distillée (4.5 ml) et le dichlorométhane (7.5 ml) est ajouté à la solution qui est refroidie à l'aide d'un bain de glace. L'anhydride triflique (0.93 ml, 5.53 mmol) est alors inséré au goutte à goutte et sur une durée de 5 minutes. Après avoir laissé le mélange réactionnel sous agitation pendant 2 heures, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'aide de dichlorométhane (2 fois 3.75 ml). La phase organique recombinaée est lavée à l'aide

d'une solution aqueuse saturée de sulfate de sodium (5 ml) et la solution est utilisée telle quelle sans purification subséquente.

Ensuite, les azotures sont synthétisés à partir des amines correspondantes selon la réaction de diazotransfert en employant la solution d'azoture triflique :



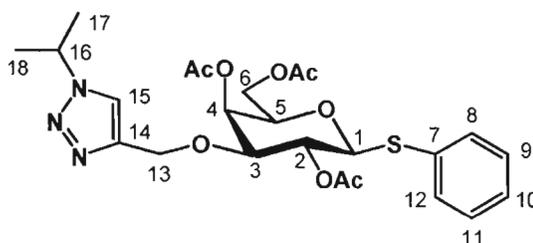
4-(2-azidoéthyl)phénol (**27**)



La tyramine (138 mg, 1.0 mmol), le sulfate cuprique penta hydrate (2.5 mg, 0.01 mmol) et le carbonate de potassium (207 mg, 1.5 mmol) sont dissous dans une solution faite d'eau distillée (3.2 ml) et de méthanol (6.5 ml). L'azoture triflique (6.7 ml, 1.85 mmol) est alors ajouté au mélange qui est laissé sous agitation magnétique pour une durée d'une nuit. La phase aqueuse est alors extraite à l'aide de dichlorométhane et la phase organique recombinaée est concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice à l'aide d'un éluant formé d'acétate d'éthyle et d'hexane au ratio de 3 : 2. Un composé **27** (142 mg, 87 %) est isolé sous forme d'une huile incolore; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.06 (dd, 2H, $J_{4,5} = 6.3$ Hz, $J_{4,4'} = 2.2$ Hz, H-4), 6.75 (dd, 2H, $J_{5,4} = 6.3$ Hz, $J_{5,5'} = 2.2$ Hz, H-5), 3.43 (t, 2H, $J_{2,1} = 7.1$ Hz, H-2), 2.79 (t, 2H, $J_{1,2} = 7.1$

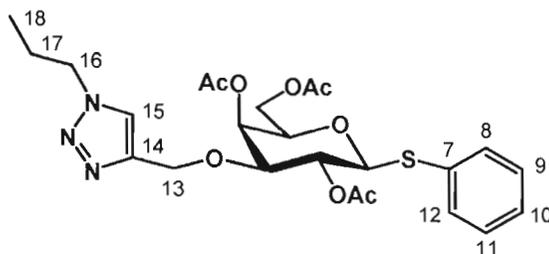
Hz, H-1); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 154.0 (C-6), 130.0 (C-3), 129.8 (2C, C-4, 4'), 115.4 (2C, C-5, 5'), 52.4 (C-1), 34.1 (C-2).

Phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-[(1-isopropyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-1-thio- β -D-galactopyranoside (28)



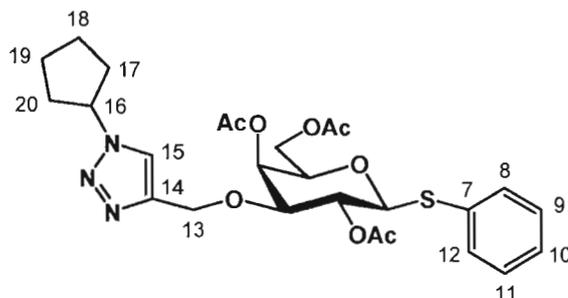
Procédure générale de click chemistry (méthode A); équivalents d'azoture : 1.5; temps de réaction : 96 heures; solide blanc (63 %); p.f. : 52-54 °C; $[\alpha]_{\text{D}} +29.4$ (c1.0, dichlorométhane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.50 (s, 1H, H-15), 7.48 (d, 1H, $J_{8,9} = 3.8$ Hz, H-8), 7.46 (d, 1H, $J_{12,11} = 3.6$ Hz, H-12), 7.30-7.26 (m, 3H, H-9, 10, 11), 5.41 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, H-4), 5.09 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.9$ Hz, H-2), 4.81 (m, 1H, H-16), 4.68-4.61 (m, 2H, H-13a, 13b), 4.65 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, H-1), 4.13 (m, 2H, H-6a, 6b), 3.85 (t, 1H, $J_{5,6} = 6.3$ Hz, H-5), 3.77 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.3$ Hz, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3), 2.11, 2.05, 2.02 (3s, 9H, COCH_3), 1.57 (d, 6H, $J_{17,16} = J_{18,16} = 6.6$ Hz, H-17a, 17b, 17c, 18a, 18b, 18c); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.3, 170.2, 169.4 (3C, $\underline{\text{COCH}_3}$), 144.1 (C-14), 132.8 (C-7), 132.2 (2C, C-9, 11), 128.7 (2C, C-8, 12), 127.8 (C-10), 120.3 (C-15), 86.4 (C-1), 77.9 (C-3), 74.4 (C-5), 68.8 (C-2), 66.5 (C-4), 63.3 (C-13), 62.0 (C-6), 52.9 (C-16), 22.9 (2C, C-17, 18), 20.8, 20.8, 20.7 (3C, $\underline{\text{COCH}_3}$); ESI-MS de $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$: 521.2; trouvé : 522.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-[(1-propyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-1-thio- β -*D*-galactopyranoside (29)



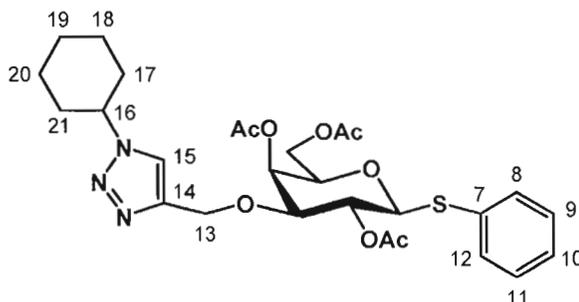
Procédure générale de click chemistry (méthode A); équivalents d'azote : 1.5; temps de réaction : 15 heures; huile incolore (94 %); $[\alpha]_D +39.2$ (c1.0, dichlorométhane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.46 (s, 1H, H-15), 7.45 (d, 2H, $J_{8,9} = J_{12,11} = 8.5$ Hz, H-8, 12), 7.28-7.23 (m, 3H, H-9, 10, 11), 5.41 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, H-4), 5.07 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.9$ Hz, H-2), 4.68 (d, 1H, $J_{13a,13b} = 12.4$ Hz, H-13a), 4.63 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, H-1), 4.60 (d, 1H, $J_{13b,13a} = 12.4$ Hz, H-13b), 4.27 (t, 2H, $J_{16,17} = 7.4$ Hz, H-16a, 16b), 4.14-4.10 (m, 2H, H-6a, 6b), 3.84 (t, 1H, $J_{5,6} = 6.6$ Hz, H-5), 3.74 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.6$ Hz, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3), 3.76, 2.02, 1.99 (3s, 9H, COCH_3), 1.89 (sext, 2H, $J_{17,16} = J_{17,18} = 7.1$ Hz, H-17a, 17b), 0.91 (t, 3H, $J_{18,17} = 7.4$ Hz, H-18a, 18b, 18c); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.3, 170.1, 169.3 (3C, COCH_3), 144.2 (C-14), 132.7 (C-7), 132.0 (2C, C-9, 11), 128.6 (2C, C-8, 12), 127.7 (C-10), 122.6 (C-15), 86.3 (C-1), 77.7 (C-3), 74.4 (C-5), 68.7 (C-2), 66.4 (C-4), 63.1 (C-13), 61.9 (C-6), 51.7 (C-16), 23.5 (C-17), 20.7, 20.6, 20.5 (3C, COCH_3), 10.9 (C-18); ESI-MS de $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$: 521.2; trouvé : 522.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-[(1-cyclopentyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-1-thio- β -D-galactopyranoside (30)



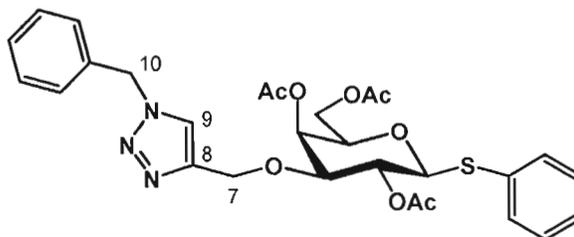
Procédure générale de click chemistry (méthode A); équivalents d'azoture : 2; temps de réaction : 27 heures; huile incolore (62 %); $[\alpha]_D +38.5$ (c1.0, dichlorométhane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.51 (s, 1H, H-15), 7.50-7.47 (m, 2H, H-8, 12), 7.31-7.28 (m, 3H, H-9, 10, 11), 5.42 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, H-4), 5.10 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.9$ Hz, H-2), 4.92 (quint, 1H, $J_{16,17} = J_{16,20} = 6.3$ Hz, H-16), 4.70 (d, 1H, $J_{13a,13b} = 12.6$ Hz, H-13a), 4.66 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, H-1), 4.63 (d, 1H, $J_{13b,13a} = 12.6$ Hz, H-13b), 4.20-4.09 (m, 2H, H-6a, 6b), 3.86 (t, 1H, $J_{5,6} = 6.9$ Hz, H-5), 3.77 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.3$ Hz, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3), 2.29-2.21 (m, 2H, H-20a, 20b), 2.12, 2.06, 2.02 (3s, 9H, COCH_3), 2.16-1.96 (m, 2H, H-17a, 17b), 1.94-1.82 (m, 2H, H-19a, 19b), 1.81-1.73 (m, 2H, H-18a, 18b); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.4, 170.3, 169.4 (3C, COCH_3), 144.2 (C-14), 132.8 (C-7), 132.2 (2C, C-9, 11), 128.7 (2C, C-8, 12), 127.8 (C-10), 121.3 (C-15), 86.5 (C-1), 77.9 (C-3), 74.5 (C-5), 68.8 (C-2), 66.5 (C-4), 63.4 (C-13), 62.0 (C-6), 62.0 (C-16), 33.3 (2C, C-17, 20), 24.0 (2C, C-18, 19), 20.8, 20.8, 20.7 (3C, COCH_3); ESI-MS de $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$: 547.2; trouvé : 548.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-[(1-cyclohexyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-1-thio- β -D-galactopyranoside (31)



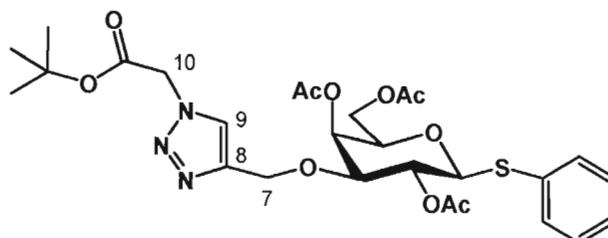
Procédure générale de click chemistry (méthode A); équivalents d'azoture : 1.5; temps de réaction : 19 heures; solide blanc (94 %); p.f. 135-139 °C; $[\alpha]_D +89.2$ (c1.0, dichlorométhane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.50-7.47 (m, 3H, H-8, 12, 15), 7.30-7.28 (m, 3H, H-9, 10, 11), 5.41 (d, 1H, $J_{4,3} = 2.5$ Hz, H-4), 5.09 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.9$ Hz, H-2), 4.68 (d, 1H, $J_{13a,13b} = 12.6$ Hz, H-13a), 4.66 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, H-1), 4.63 (d, 1H, $J_{13b,13a} = 12.6$ Hz, H-13b), 4.42 (tt, 1H, $J_{16,17} = 3.8$ Hz, $J_{16,21} = 11.8$ Hz, H-16), 4.17-4.08 (m, 2H, H-6a, 6b), 3.85 (t, 1H, $J_{5,6} = 6.9$ Hz, H-5), 3.77 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.6$ Hz, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3), 2.21-2.13 (m, 2H, H-17a, 17b), 2.11, 2.05, 2.01 (3s, 9H, COCH_3), 1.94-1.89 (m, 2H, H-21a, 21b), 1.79-1.66 (m, 2H, H-18a, 18b), 1.51-1.39 (m, 2H, H-20a, 20b), 1.33-1.25 (m, 2H, H-19a, 19b); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.3, 170.2, 169.4 (3C, $\underline{\text{COCH}_3}$), 143.9 (C-14), 132.8 (C-7), 132.2 (2C, C-9, 11), 128.7 (2C, C-8, 12), 127.8 (C-10), 120.5 (C-15), 86.4 (C-1), 77.8 (C-3), 74.5 (C-5), 68.8 (C-2), 66.5 (C-4), 63.3 (C-13), 62.0 (C-6), 60.0 (C-16), 33.4 (2C, C-17, 21), 25.1 (2C, C-18, 20), 25.0 (C-19), 20.8, 20.8, 20.6 (3C, $\underline{\text{COCH}_3}$); ESI-MS de $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$: 561.2; trouvé : 562.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-1-thio-β-*D*-galactopyranoside (32)



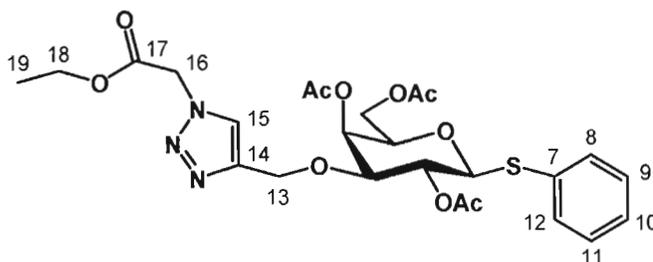
Procédure générale de click chemistry (méthode A); équivalents d'azoture : 1.5; temps de réaction : 16 heures; huile jaune (97 %); p.f. : 79.5 °C; $[\alpha]_D +42.4$ (c0.34, dichlorométhane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.50 (s, 1H, H-9), 7.49-7.40 (m, 1H, HAR), 7.39-7.34 (m, 3H, HAR), 7.31-7.28 (m, 6H, HAR), 5.51 (m, 2H, H-10a, 10b), 5.43 (dd, 1H, $J_{4,3} = 2.7$ Hz, H-4), 5.07 (dd, 1H, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, H-2), 4.65 (m, 2H, H-7a, 7b), 4.62 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.1$ Hz, H-1), 4.18-4.11 (m, 2H, H-6a, 6b), 3.85 (ddd, 1H, $J_{5,6} = 6.8$ Hz, H-5), 3.73 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.6$ Hz, $J_{3,4} = 3.2$ Hz, H-3), 2.17, 2.07, 2.06 (3s, 9H, COCH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.0, 169.9, 169.1 (3C, COCH_3), 144.6 (C-8), 134.3, 132.6, 131.8, 128.8, 128.5, 128.4, 127.8, 127.5 (12C, C_{AR}), 122.6 (C-9), 86.0 (C-1), 77.4 (C-3), 74.2 (C-5), 68.4 (C-4), 66.0 (C-2), 62.6, 61.8 (2C, C-6, 7), 53.7 (C-10), 20.4, 20.3 (3C, COCH_3); ESI-MS de $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$: 569.2; trouvé: 592.3 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-{[1-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-1-thio- β -D-galactopyranoside (33)



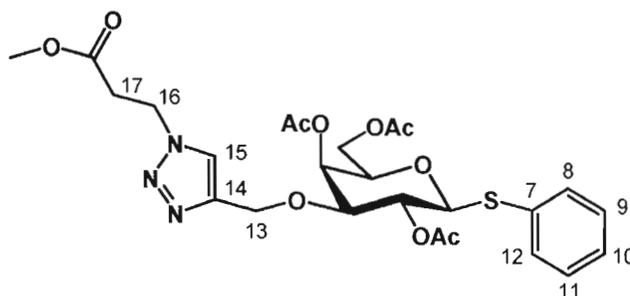
Procédure générale de click chemistry (méthode A); équivalents d'azoture : 1.5; temps de réaction : 26 heures; solide blanc (92 %); p.f. : 85 °C; $[\alpha]_D +43.3$ (c0.12, dichlorométhane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.62 (s, 1H, H-9), 7.49-7.46 (m, 2H, H_{AR}), 7.29-7.26 (m, 3H, H_{AR}), 5.45 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, H-4), 5.10 (dd, 1H, $J_{2,1} = 9.8$ Hz, H-2), 5.02 (s, 2H, H-10a, 10b), 4.69 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.3$ Hz, H-1), 4.62 (m, 2H, H-7a, 7b), 4.16-4.12 (m, 2H, H-6a, 6b), 3.85 (ddd, 1H, $J_{5,6} = 6.0$ Hz, H-5), 3.74 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.6$ Hz, $J_{3,4} = 3.5$ Hz, H-3), 2.09, 2.04, 2.02 (3s, 9H, COCH_3), 1.46 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.4, 170.3, 169.6 (3C, COCH_3), 165.0 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 132.9 (C-8), 132.2, 128.7, 127.8 (6C, C_{AR}), 124.3 (C-9), 86.4 (C-1), 77.7 (C-3), 74.5 (C-5), 68.7 (C-4), 66.4 (C-2), 62.9, 62.0 (2C, C-6, C-7), 51.4 (C-10), 27.9, 27.9 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.8, 20.6 (3C, COCH_3); ESI-MS de $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 593.2; trouvé : 616.3 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Phényl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-{[1-(ethoxycarbonylmethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-1-thio-β-D-galactopyranoside (34)



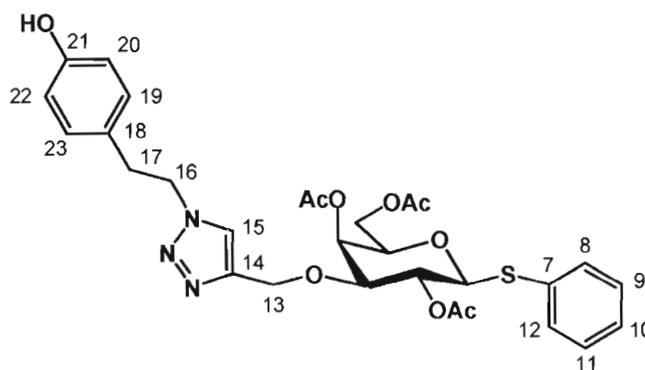
Procédure générale de click chemistry (méthode A); équivalents d'azoture : 1.5; temps de réaction : 28 heures; huile jaune (91 %); $[\alpha]_D +127$ (c1.0, dichlorométhane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.63 (s, 1H, H-15), 7.51-7.49 (m, 2H, H-8, 12), 7.32-7.26 (m, 3H, H-9, 10, 11), 5.35 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.0$ Hz, H-4), 5.17-4.99 (m, 2H, H-16a, 16b), 5.09 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.9$ Hz, H-2), 4.73 (s, 2H, H-13a, 13b), 4.70 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.9$ Hz), 4.27 (m, 1H, H-6a), 4.18-4.07 (m, 1H, H-6b), 4.13 (t, 2H, $J_{18,19} = 7.1$ Hz, H-18a, 18b), 3.86 (t, 1H, $J_{5,6} = 6.9$ Hz, H-5), 3.84 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.3$ Hz, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3), 2.11, 2.08, 2.06 (3s, 9H, COCH_3), 1.32 (t, 2H, $J_{19,18} = 7.1$ Hz, H-19a, 19b); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.8, 170.6, 169.7 (3C, COCH_3), 166.1 (C-17), 148.3 (C-14), 132.9 (C-7), 132.3 (C-9), 132.0 (C-11), 128.8 (C-8), 127.9 (C-12), 127.8 (C-10), 121.6 (C-15), 86.4 (C-1), 78.9 (C-3), 78.6 (C-5), 75.0 (C-2), 74.4 (C-16), 71.2 (C-4), 67.1 (C-13), 64.8 (C-6), 62.0 (C-18), 20.8, 20.6, 20.5 (3C, COCH_3), 13.6 (C-19); ESI-MS de $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 565.2; trouvé : 566.3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-[(1-methoxycarbonyl-ethyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-1-thio- β -D-galactopyranoside (35)



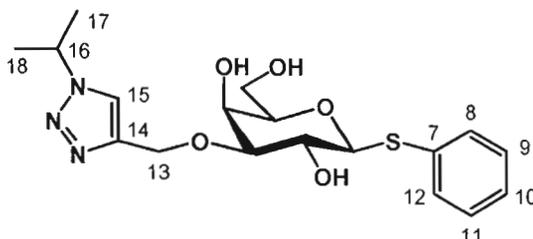
Procédure générale de click chemistry (méthode A); équivalents d'azoture : 1.5; temps de réaction : 7 heures; huile jaune; (96 %); $[\alpha]_D +34.1$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 7.59 (s, 1H, H-15), 7.51-7.47 (m, 2H, H-8, 12), 7.33-7.27 (m, 3H, H-9, 10, 11), 5.42 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, H-4), 5.10 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.9$ Hz, H-2), 4.72-4.60 (m, 2H, H-13a, 13b), 4.65 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, H-1), 4.63 (t, 2H, $J_{16,17} = 6.5$ Hz, H-16a, 16b), 4.16-4.13 (m, 2H, H-6a, 6b), 3.85 (t, 1H, $J_{5,6} = 6.6$ Hz, H-5), 3.74 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.6$ Hz, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3), 3.70 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.96 (t, 2H, $J_{17,16} = 6.5$ Hz, H-17a, 17b), 2.12, 2.06, 2.05 (3s, 9H, COCH_3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 170.8 ($\underline{\text{CO}}_2\text{CH}_3$), 170.4, 170.3, 169.5 (3C, $\underline{\text{CO}}\text{CH}_3$), 144.4 (C-14), 132.9 (C-7), 132.2 (2C, C-9, 11), 128.8 (2C, C-8, 12), 127.8 (C-10), 123.8 (C-15), 86.5 (C-1), 78.0 (C-3), 77.2 (C-5), 74.5 (C-2), 68.8 (C-4), 66.4 (C-13), 63.2 (C-6), 62.1 ($\text{CO}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 45.5 (C-16), 34.3 (C-17), 20.8, 20.8, 20.7 (3C, $\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); ESI-MS de $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 565.2; trouvé : 566.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-{[1-(4-hydroxyphenethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-1-thio- β -D-galactopyranoside (36)



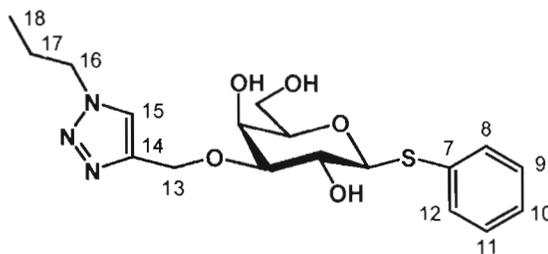
Procédure générale de click chemistry (méthode A); équivalents d'azoture : 3; temps de réaction : 72 heures; huile jaune (97 %); $[\alpha]_D +22.1$ (c1.0, dichlorométhane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.52-7.49 (m, 2H, H-8, 12), 7.32-7.28 (m, 3H, H-9, 10, 11), 7.18 (s, 1H, H-15), 6.88 (d, 2H, $J_{19, 20} = J_{23, 22} = 8.5$ Hz, H-19, 23), 6.72 (d, 2H, $J_{20, 19} = J_{22, 23} = 8.5$ Hz, H-20, 22), 5.36 (d, 1H, $J_{4, 3} = 3.0$ Hz, H-4), 5.10 (t, 1H, $J_{2, 1} = J_{2, 3} = 9.6$ Hz, H-2), 4.67 (d, 1H, $J_{13a, 13b} = 12.4$ Hz, H-13a), 4.62 (d, 1H, $J_{1, 2} = 10.4$ Hz, H-1), 4.58 (d, 1H, $J_{13b, 13a} = 12.4$ Hz, H-13b), 4.52 (t, 2H, $J_{16, 17} = 6.9$ Hz, H-16a, 16b), 4.15 (d, 2H, $J_{6, 5} = 6.6$ Hz, H-6a, 6b), 3.81 (t, 1H, $J_{5, 6} = 6.0$ Hz, H-5), 3.66 (dd, 1H, $J_{3, 2} = 9.6\text{Hz}$, $J_{3, 4} = 3.3$ Hz, H-3), 3.11 (t, 2H, $J_{17, 16} = 6.9$ Hz, H-17a, 17b), 2.10, 2.07, 2.04 (3s, 9H, COCH_3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.8, 170.5, 170.5 (3C, $\underline{\text{COCH}}_3$), 154.6 (C-21), 144.0 (C-14), 132.8 (C-7), 132.2 (C-18), 129.9 (2C, C-19, 23), 129.7 (2C, C-9, 11), 128.8 (C-8), 127.9 (C-12), 123.6 (C-10), 118.5 (C-15), 115.7 (C-20), 115.5 (C-22), 86.5 (C-1), 77.9 (C-3), 74.5 (C-5), 68.9 (C-2), 66.6 (C-4), 63.1 (C-13), 62.3 (C-6), 52.7 (C-16), 34.5 (C-17), 20.9, 20.8, 20.7 (3C, $\underline{\text{COCH}}_3$); ESI-MS de $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$: 599.2; trouvé : 600.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Phenyl 3-*O*-[(1-isopropyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-1-thio- β -D-galactopyranoside (37)



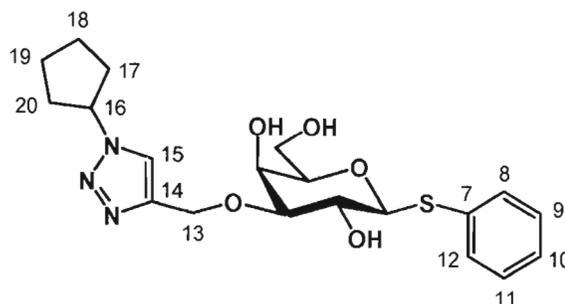
Procédure générale de dé-*O*-acétylation; huile incolore (quant.); $[\alpha]_D +54.5$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 7.58 (s, 1H, H-15), 7.55 (d, 2H, $J_{8,9} = J_{12,11} = 6.9$ Hz, H-8, 12), 7.32-7.28 (m, 3H, H-9, 10, 11), 4.89-4.83 (m, 1H, H-16), 4.82 (d, 1H, $J_{13a,13b} = 6.9$ Hz, H-13a), 4.78 (d, 1H, $J_{13b,13a} = 6.9$ Hz, H-13b), 4.60 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.6$ Hz, H-1), 4.22 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.0$ Hz, H-4), 3.98 (dd, 1H, $J_{6,5} = 6.3$ Hz, $J_{6a,6b} = 11.8$ Hz, H-6a), 3.86 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.6$ Hz, H-2), 3.85 (dd, 1H, $J_{6,5} = 6.3$ Hz, $J_{6a,6b} = 11.8$ Hz, H-6b), 3.60 (t, 1H, $J_{5,6} = 5.8$ Hz, H-5), 3.54 (dd, 1H, $J_{3,2} = 8.8$ Hz, $J_{3,4} = 2.7$ Hz, H-3), 1.57 (d, 6H, $J_{17,16} = J_{18,16} = 6.6$ Hz, H-17a, 17b, 17c, 18a, 18b, 18c); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 144.4 (C-14), 132.3 (3C, C-7, 9, 11), 129.0 (2C, C-8, 12), 127.8 (C-10), 120.0 (C-15), 88.4 (C-1), 82.7 (C-3), 78.3 (C-5), 68.6 (C-2), 66.8 (C-4), 62.7 (C-6), 53.2 (C-13), 29.7 (C-16), 23.0 (2C, C-17, 17'); ESI-MS de $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 395.2; trouvé : 396.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Phenyl 3-*O*-[(1-propyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-1-thio- β -D-galactopyranoside (38)



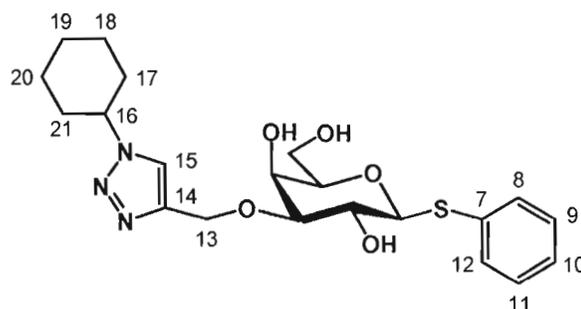
Procédure générale de dé-*O*-acétylation; huile incolore (quant.); $[\alpha]_D +2.02$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.65 (s, 1H, H-15), 7.50 (d, 2H, $J_{8,9} = J_{12,11} = 7.7$ Hz, H-8, 12), 7.28-7.20 (m, 3H, H-9, 10, 11), 4.79 (m, 2H, H-13a, 13b), 4.59 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.6$ Hz, H-1), 4.24 (t, 2H, $J_{16,17} = 7.1$ Hz, H-16a, 16b), 4.22 (m, 1H, H-4), 3.88-3.82 (m, 3H, H-2, 6a, 6b), 3.55 (t, 1H, $J_{5,6} = 5.8$ Hz, H-5), 3.49 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.1$ Hz, $J_{3,4} = 2.5$ Hz, H-3), 1.85 (sext., 2H, $J_{17,16} = J_{17,18} = 7.4$ Hz, H-17a, 17b), 0.88 (t, 3H, $J_{18,17} = 7.4$ Hz, H-18a, 18b, 18c); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 144.3 (C-14), 133.0 (C-7), 131.7 (2C, C-9, 11), 128.8 (2C, C-8, 12), 127.4 (C-10), 122.9 (C-15), 88.4 (C-1), 82.4 (C-3), 78.2 (C-5), 68.5 (C-2), 66.0 (C-4), 62.4 (C-13), 61.8 (C-6), 52.0 (C-16), 23.5 (C-17), 10.9 (C-18); EZ-MS de $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 395.2; trouvé : 396.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Phenyl 3-*O*-[(1-cyclopentyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-1-thio- β -D-galactopyranoside (39)



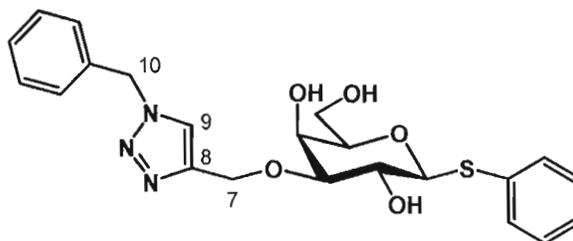
Procédure générale de dé-*O*-acétylation; huile incolore (88 %); $[\alpha]_D +22.8$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 8.02 (s, 1H, H-15), 7.55 (d, 1H, $J_{8,9} = 8.2$ Hz, H-8), 7.54 (d, 1H, $J_{12,11} = 8.0$ Hz, H-12), 7.31-7.22 (m, 3H, H-9, 10, 11), 5.02-4.95 (1H, m, H-16), 4.82 (d, 1H, $J_{13a,13b} = 12.4$ Hz, H-13a), 4.74 (d, 1H, $J_{13b,13a} = 12.4$ Hz, H-13b), 4.61 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, H-1), 4.11 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.0$ Hz, H-4), 3.73 (d, 2H, $J_{6,5} = 5.5$ Hz, H-6a, 6b), 3.72 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.6$ Hz, H-2), 3.56 (t, 1H, $J_{5,6} = 5.8$ Hz, H-5), 3.44 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.2$ Hz, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3), 2.28-2.21 (m, 2H, H-17a, 17b), 2.05-1.99 (m, 2H, H-20a, 20b), 1.92-1.84 (m, 2H, H-18a, 18b), 1.82-1.74 (m, 2H, H-19a, 19b); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 143.8 (C-14), 135.8 (C-7), 132.2 (2C, C-9, 11), 129.9 (2C, C-8, 12), 128.1 (C-10), 123.7 (C-15), 90.1 (C-1), 84.2 (C-3), 80.4 (C-5), 70.0 (C-2), 67.1 (C-4), 63.7 (C-13), 63.4 (C-6), 62.6 (C-16), 34.3 (2C, C-17, 20), 25.0 (2C, C-18, 19); ESI-MS de $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 421.2; trouvé : 422.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Phenyl 3-*O*-[(1-cyclohexyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-1-thio- β -D-galactopyranoside (40)



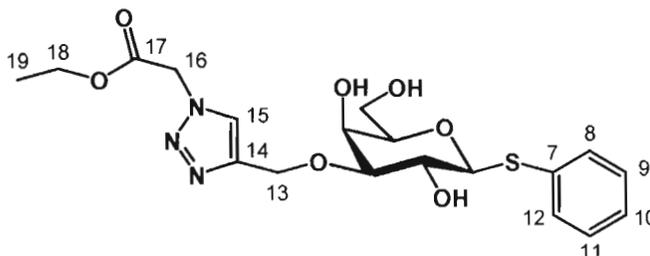
Procédure générale de dé-*O*-acétylation; solide blanc (quant.); p.f. : 114.5-117.0 °C; $[\alpha]_D +13.2$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.63 (s, 1H, H-15), 7.53 (d, 1H, $J_{8,9} = 8.0$ Hz, H-8), 7.52 (d, 1H, $J_{12,11} = 7.4$ Hz, H-12), 7.30-7.22 (m, 3H, H-9, 10, 11), 4.80 (s, 2H, H-13a, 13b), 4.59 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.6$ Hz, H-1), 4.38 (tt, 1H, $J_{16,17} = 3.6$ Hz, $J_{16,21} = 7.7$ Hz, H-16), 4.25 (s, 1H, H-4), 3.93-3.80 (m, 2H, H-2, 6a), 3.74-3.46 (m, 3H, H-3, 5, 6b), 2.16-2.13 (m, 2H, H-17a, 17b), 1.90-1.86 (m, 2H, H-21a, 21b), 1.75-1.66 (m, 2H, H-18a, 18b), 1.48-1.35 (m, 2H, H-20a, 20b), 1.29-1.21 (m, 2H, H-19a, 19b); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 144.1 (C-14), 132.6 (C-7), 132.1 (2C, C-9, 11), 128.9 (2C, C-8, 12), 127.7 (C-10), 120.4 (C-15), 88.4 (C-1), 82.6 (C-3), 78.3 (C-5), 68.5 (C-2), 66.3 (C-4), 62.7 (C-13), 62.2 (C-6), 60.2 (C-16), 33.4 (2C, C-17, 21), 25.0 (2C, C-18, 20), 25.0 (C-19); ESI-MS de $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 435.2; trouvé : 436.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Phenyl 3-*O*-[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-1-thio- β -D-Galactopyranoside (41)



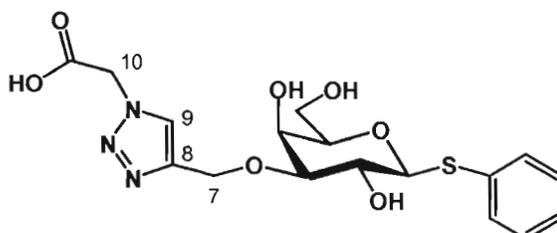
Procédure générale de dé-*O*-acétylation; solide blanc (quant.); p.f. : 109-110 °C; $[\alpha]_D^{20}$ +6.38 (c0.13, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.93 (s, 1H, H-9), 7.43-7.41 (m, 2H, H_{AR}), 7.27-7.22 (m, 8H, H_{AR}), 5.49 (s, 2H, H-10a, 10b), 4.60 (m, 3H, H-1, 7a, 7b), 3.96 (dd, 1H, $J_{4,3} = 3.0$ Hz, H-4), 3.60-3.54 (m, 4H, H-2, 5, 6a, 6b), 3.46 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.6$ Hz, $J_{3,4} = 3.5$ Hz, H-3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 131.4 (C-8), 129.4, 129.2, 128.9, 128.1, 128.0 (12C, C_{AR}), 125.4 (C-9), 88.0 (C-1), 81.5 (C-3), 78.9 (C-5), 68.2 (C-4), 65.4 (C-2), 61.8, 61.0 (2C, C-6, 7), 54.0 (C-10); ESI-MS de $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 443.2; trouvé: 466.3 (M + Na^+).

Phenyl 3-*O*-{[1-(ethoxycarbonylmethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-1-thio-β-*D*-galactopyranoside (42)



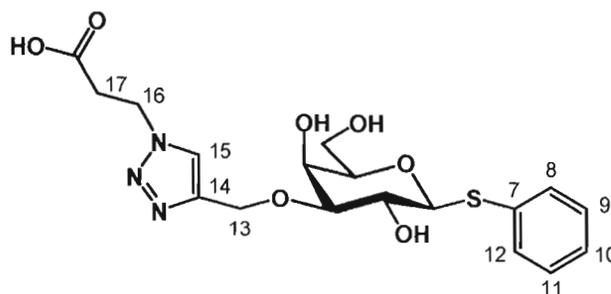
Procédure générale de dé-*O*-acétylation; solide blanc (89 %); p.f. 212.0-214.0 °C; $[\alpha]_D +32.0$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 7.99 (s, 1H, H-15), 7.47 (d, 2H, $J_{8,9} = J_{12,11} = 7.7$ Hz, H-8, 12), 7.30-7.28 (m, 3H, H-9, 10, 11), 5.20 (s, 2H, H-16a, 16b), 4.78 (d, 1H, $J_{13a,13b} = 12.4$ Hz, H-13a), 4.63 (d, 1H, $J_{13b,13a} = 12.4$ Hz, H-13b), 4.10 (m, 1H, H-4), 3.69-3.50 (m, 4H, H-3, 5, 6a, 6b), 2.80 (t, 2H, $J_{18,19} = 8.2$ Hz, H-18a, 18b), 1.65 (t, 2H, $J_{19,18} = 8.0$ Hz, H-19a, 19b); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 167.4 (C-17), 144.4 (C-14), 135.3 (C-7), 129.4 (2C, C-9, 11), 128.8 (2C, C-8, 12), 126.2 (C-10), 125.4 (C-15), 88.7 (C-1), 87.8 (C-3), 82.5 (C-5), 79.0 (C-16), 68.2 (C-2), 64.8 (C-4), 62.3 (C-13), 60.4 (C-6), 55.2 (C-18), 15.8 (C-19); ESI-MS de $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$: 439.1; trouvé : 440.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Phenyl 3-O-[(1-carboxymethyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-1-thio-β-D-galactopyranoside (43)



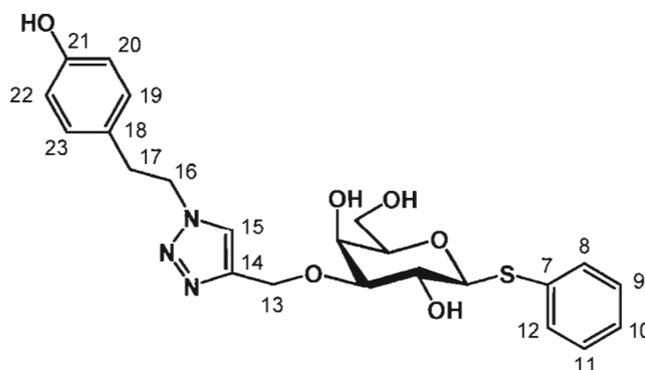
Le composé **33** (352 mg, 0.593 mmol) est dissous dans un mélange 1 : 1 de méthanol et d'eau (30 ml), puis une solution aqueuse 1 M d'hydroxyde de sodium (1 ml) est ajoutée à la mixture. La solution est laissée sous agitation pour une durée d'une heure et demie, temps auquel l'analyse CCM montre l'entière disparition du produit de départ et l'apparition d'un nouveau produit de plus forte polarité. Le pH est alors neutralisé en employant de la résine acide et la solution est filtrée puis concentrée sous pression réduite. Après lavage à l'aide de méthanol froid, l'acide carboxylique **43** (244 mg, quant.) est isolé sous forme d'un solide blanc; p.f. : 102 °C; $[\alpha]_D +0.649$ (c0.11, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 7.93 (s, 1H, H-15), 7.43-7.39 (m, 2H, H_{AR}), 7.27-7.21 (m, 3H, H_{AR}), 5.12 (s, 2H, H-10a, 10b), 4.62 (1H, d, $J_{1,2} = 7.7$ Hz, H-1), 4.03 (m, 2H, H-7a, 7b), 3.65-3.44 (m, 6H, H-2, 3, 4, 5, 6a, 6b); RMN ^{13}C (75MHz, CD_3OD): δ (ppm) 171.2 (CO_2H), 132.5 (C-8), 131.4, 129.4, 128.0 (6C, C_{AR}), 126.5 (C-9), 88.0 (C-1), 81.6 (C-3), 78.9 (C-5), 68.2 (C-4), 65.4 (C-2), 61.7, 61.1 (2C, C-6, 7), 51.6 (C-10); ESI-MS de $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$: 411.1; trouvé: 434.3 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Phényl 3-O-[(1-carboxyethyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]-1-thio-β-D-galactopyranoside (44)

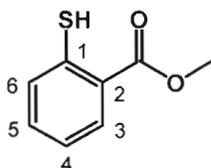


Le composé **35** (98 mg, 0.173 mmol) est dissous dans un mélange 1 : 1 de méthanol et d'eau (20 ml), puis une solution aqueuse 1 M d'hydroxyde de sodium (0.1 ml) est ajoutée à la mixture. La solution est laissée sous agitation pour une durée de 50 minutes, temps auquel l'analyse CCM montre l'entière disparition du produit de départ et l'apparition d'un nouveau produit de plus forte polarité. Le pH est alors neutralisé en employant de la résine acide et la solution est filtrée puis concentrée sous pression réduite. Après lavage à l'aide de méthanol froid, l'acide carboxylique **44** (74 mg, quant.) est isolé sous forme d'un solide blanc; p.f. : 226.0-227.5 °C; $[\alpha]_D - 19.4$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300MHz, D_2O): δ (ppm) 7.86 (s, 1H, H-15), 7.40 (d, 2H, $J_{8,9} = J_{12,11} = 7.4$ Hz, H-8, 12), 7.26-7.20 (m, 3H, H-9, 10, 11), 4.67-4.56 (m, 3H, H-1, 13a, 13b), 4.48 (t, 2H, $J_{16,17} = 6.6$ Hz, H-16a, 16b), 4.00 (d, 1H, $J_{4,3} = 2.5$ Hz, H-4), 3.62-3.50 (m, 3H, H-5, 6a, 6b), 3.43 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.6$ Hz, $J_{3,4} = 2.2$ Hz, H-3), 2.62 (t, 2H, $J_{17,16} = 6.6$ Hz, H-17a, 17b); RMN ^{13}C (75MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 170.9 (CO_2H), 144.5 (C-14), 135.3 (C-7), 129.4 (2C, C-9, 11), 128.8 (2C, C-8, 12), 126.2 (C-10), 123.9 (C-15), 87.7 (C-1), 82.9 (C-3), 79.0 (C-5), 68.1 (C-2), 64.6 (C-4), 62.7 (C-13), 60.0 (C-6), 47.2 (C-16), 37.8 (C-17); ESI-MS de $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$: 425.1; trouvé : 426.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Phenyl 3-*O*-{[1-(4-hydroxyphenethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-1-thio- β -D-galactopyranoside (45)



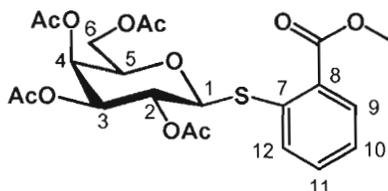
Procédure générale de dé-*O*-acétylation; huile incolore (98 %); $[\alpha]_D +18.6$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 7.73 (s, 1H, H-15), 7.50 (d, 2H, $J_{8,9} = J_{12,11} = 6.9$ Hz, H-8, 12), 7.26-7.18 (m, 3H, H-9, 10, 11), 6.89 (d, 2H, $J_{19,20} = J_{23,22} = 8.5$ Hz, H-19, 23), 6.63 (d, 2H, $J_{20,19} = J_{22,23} = 8.5$ Hz, H-20, 22), 4.75 (d, 1H, $J_{13a,13b} = 12.4$ Hz, H-13a), 4.67 (d, 1H, $J_{13b,13a} = 12.4$ Hz, H-13b), 4.55 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, H-1), 4.52 (t, 2H, $J_{16,17} = 7.1$ Hz, H-16a, 16b), 4.02 (d, 1H, $J_{4,3} = 2.5$ Hz, H-4), 3.68 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.9$ Hz, H-2), 3.49 (t, 1H, $J_{5,4} = 6.6$ Hz, H-5), 3.34 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.3$ Hz, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3), 3.30-3.25 (m, 2H, H-6a, 6b), 3.04 (t, 2H, $J_{17,16} = 6.9$ Hz, H-17a, 17b); RMN ^{13}C (75.4 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 156.0 (C-21), 144.6 (C-14), 135.3 (C-7), 129.7, 129.5, 128.9 (6C, C-8, 9, 11, 18, 19, 23), 127.7 (C-12), 126.3 (C-10), 123.8 (C-15), 115.3 (2C, C-20, 22), 87.8 (C-1), 82.3 (C-3), 79.1 (C-5), 68.2 (C-2), 64.9 (C-4), 62.2 (C-13), 60.5 (C-6), 50.8 (C-16), 35.1 (C-17); ESI-MS de $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 473.2; trouvé : 474.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Methyl 2-mercaptobenzoate (46)

L'acide thiosalicylique (5 g, 31.8 mmol) est dissous dans le méthanol (170 ml) à chaud et l'acide sulfurique concentré (0.2 ml) est ajouté à la solution au goutte à goutte à l'aide d'une seringue. La mixture est portée à reflux et laissée sous agitation pour une période de 3 jours. Le mélange réactionnel est alors concentré sous pression réduite et le produit brut résultant est repris dans le dichlorométhane et la solution organique est lavée à l'eau à maintes reprises jusqu'à l'obtention d'une phase aqueuse au pH neutre. Après évaporation du solvant, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice à l'aide d'une éluant constitué d'un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane au ration de 1 : 4 et la polarité est augmentée progressivement jusqu'au ratio de 1 : 1. Un produit **46** (4.83 g, 90 %) présentant un arôme notable est obtenu sous forme d'un liquide jaune; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.98 (d, 1H, $J_{3,4} = 8.0$ Hz, H-3), 7.29-7.27 (m, 2H, H-5, 6), 7.15-7.09 (m, 1H, H-4), 4.66 (s, 1H, SH), 3.89 (s, 3H, CO_2CH_3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 167.0 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{CH}_3$), 138.1 (C-3), 132.3 (C-5), 131.5 (C-6), 130.7 (C-2), 125.6 (C-1), 124.5 (C-4), 52.1 ($\text{CO}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

2-Methoxycarbonylphenyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio-β-D-galactopyranoside

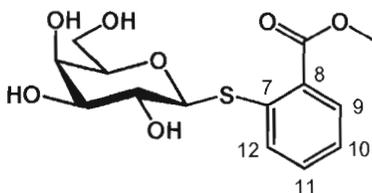
(47)



Le galactose penta acétylé (3.00 g, 7.69 mmol) est dissous dans le dichlorométhane et concentré sous pression réduite a deux reprises, puis dissous dans 15 ml de dichlorométhane frais. Après avoir inséré le 2-mercaptobenzoate de méthyle **46** (2.59 g, 15.4mmol), l'éthérate de trifluorure de bore (0.292 ml, 2.31 mmol) est ajouté à la solution au goutte à goutte et la mixture est laissée sous agitation magnétique, à température ambiante et sous courant d'azote pour une durée de 17 heures. Le mélange réactionnel est alors concentré sous pression réduite et dissous dans l'acétate d'éthyle puis cette phase organique est lavée successivement à l'aide de solutions aqueuses de bicarbonate de sodium (3 fois), d'eau saline (2 fois) et d'eau (2 fois). La phase organique résultante est séchée sur sulfate de sodium anhydre puis concentrée sous pression réduite et le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant un éluant composé d'acétate d'éthyle et d'hexane selon un ratio 1 : 4 et la polarité est augmentée lentement jusqu'au ratio de 1 : 2. Après avoir récupéré le réactif thiolé mis en excès (1.02 g), un produit **47** (3.49 g, 91 %) est obtenu sous forme d'un solide blanc; p.f. : 122-124 °C; $[\alpha]_D -24.9$ (c1.0, dichloromethane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.86 (dd, 1H, $J_{9,10} = 7.7$ Hz, $J_{9,11} = 1.6$ Hz, H-9), 7.63 (dd, 1H, $J_{12,11} = 8.2$ Hz, $J_{12,10} = 1.4$ Hz, H-12), 7.43 (td, 1H, $J_{11,12} = J_{11,10} = 7.7$ Hz, $J_{11,9} = 1.6$ Hz, H-11), 7.27 (td, $J_{10,9} = J_{10,11} = 7.4$ Hz, $J_{10,12} = 1.1$ Hz, H-10), 5.45 (d, 1H, $J_{4,3} = 2.5$ Hz, H-4), 5.34 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.9$ Hz, H-2), 5.08 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.6$ Hz, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3), 4.86 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, H-1), 4.20-4.08 (m, 2H, H-6a,

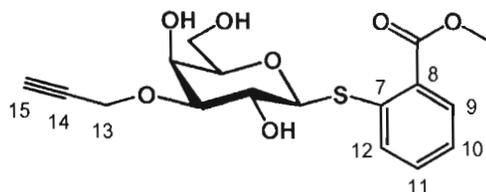
6b), 4.02 (t, 1H, $J_{5,6} = 6.9$ Hz, H-5), 3.87 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.14, 2.03, 2.02, 1.96 (4s, 12H, COCH_3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.2, 170.1, 169.9, 169.1 (4C, COCH_3), 166.6 (CO_2CH_3), 136.7 (C-7), 132.0 (C-11), 130.6 (C-9), 130.5 (C-8), 129.2 (C-12), 126.1 (C-10), 84.6 (C-1), 74.3 (C-5), 71.9 (C-3), 67.1 (C-2), 66.7 (C-4), 61.7 (C-6), 52.0 (CO_2CH_3), 20.6, 20.5, 20.5, 20.4 (4C, COCH_3); ESI-MS de $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{11}\text{S}$: 498.1; trouvé : 498.9 ($\text{M} + \text{H}^+$).

2-Methoxycarbonylphenyl 1-thio- β -D-galactopyranoside (48)



Le composé **47** (4.60 g, 9.23 mmol) est dissous dans le méthanol (35 ml) et une solution méthanolique 1 M de méthylate de sodium (0.5 ml) est ajoutée au goutte à goutte au mélange réactionnel qui est laissé sous agitation à température ambiante pendant 2 heures. Le solide blanc obtenu **48** est alors isolé par filtration et est lavé à l'aide de méthanol froid (3.05 g, quant.); p.f. : 158-160 °C; $[\alpha]_D -77.4$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 7.83 (d, 1H, $J_{9,10} = 7.7$ Hz, H-9), 7.68 (d, 1H, $J_{12,11} = 8.0$ Hz, H-12), 7.50 (t, 1H, $J_{11,12} = J_{11,10} = 8.2$ Hz, H-11), 7.24 (t, 1H, $J_{10,9} = J_{10,11} = 7.7$ Hz, H-10), 4.66 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.6$ Hz, H-1), 3.81 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.73 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.0$ Hz, H-4), 3.56-3.45 (m, 4H, H-2, 5, 6a, 6b), 3.37 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.1$ Hz, $J_{3,4} = 3.0$ Hz, H-3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 166.2 (CO_2CH_3), 140.3 (C-7), 132.7 (C-11), 130.3 (C-9), 127.6 (C-8), 127.3 (C-12), 124.5 (C-10), 85.5 (C-1), 79.0 (C-5), 74.8 (C-3), 69.1 (C-2), 68.4 (C-4), 60.5 (C-6), 52.2 (CO_2CH_3); ESI-MS de $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{S}$: 330.1; trouvé : 353.2 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

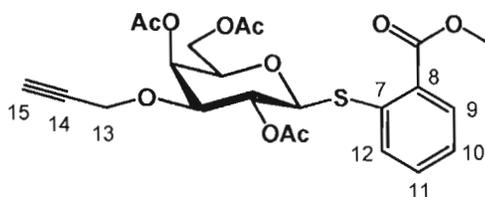
2-Methoxycarbonylphenyl 3-O-propynyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (49)



Le galactoside **48** (679 mg, 2.06 mmol) est dissous dans le méthanol (25 ml) et l'oxyde de dibutylétain (783 mg, 3.08 mmol) est ajouté à la mixture. La solution est alors portée à reflux pendant 2 heures et puis concentrée sous pression réduite. L'huile jaune obtenue est dissoute dans le tétrahydrofurane et concentrée immédiatement à deux reprises, puis enfin dissoute dans un troisième volume de tétrahydrofurane frais (25 ml). L'iodure de tétrabutylammonium (77 mg, 0.206 mmol) ainsi que le bromure de propargyle (2.21 ml, 20.6 mmol) sont alors ajoutés à la solution qui est portée à reflux pour une période de 22 heures. Après concentration du mélange réactionnel sous pression réduite, le produit brut est alors purifié à l'aide d'une chromatographie sur colonne employant un éluant constitué d'un mélange 3 : 2 d'acétate d'éthyle et d'hexane et la polarité est augmentée lentement jusqu'à l'utilisation unique d'acétate d'éthyle. Un produit **49** (713 mg, 94 %) est alors obtenu sous forme d'un solide blanc; p.f. : 101-110 °C; $[\alpha]_D -73.8$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.77 (d, 1H, $J_{9,10} = 7.7$ Hz, H-9), 7.64 (d, 1H, $J_{12,11} = 8.0$ Hz, H-12), 7.40 (t, 1H, $J_{11,10} = J_{11,12} = 7.4$ Hz, H-11), 7.19 (t, 1H, $J_{10,9} = J_{10,11} = 7.7$ Hz, H-10), 4.62 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.5$ Hz, H-1), 4.35 (d, 2H, $J_{13,15} = 1.4$ Hz, H-13a, 13b), 4.12 (d, 1H, $J_{4,3} = 2.5$ Hz, H-4), 3.84 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.80 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.3$ Hz, H-2), 3.62 (t, 1H, $J_{5,6} = 5.2$ Hz, H-5), 3.54 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.3$ Hz, $J_{3,4} = 2.7$ Hz, H-3), 3.53-3.46 (m, 2H, H-6a, 6b), 2.50 (t, 1H, $J_{15,13} = 1.4$ Hz, H-15); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 167.8 (CO_2CH_3), 135.3 (C-7), 132.3 (C-11), 131.4 (C-9), 131.2 (C-8), 130.4 (C-12), 126.5 (C-10), 86.7 (C-1), 81.0 (C-3), 79.7 (C-5), 78.2

(C-14), 75.2 (C-15), 68.5 (C-2), 67.2 (C-4), 62.3 (C-6), 57.7 (C-13), 52.5 (CO₂CH₃); ESI-MS de C₁₇H₂₀O₇S : 368.1; trouvé : 391.2 (M + Na⁺).

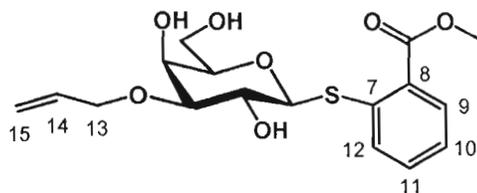
2-Methoxycarbonylphenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-propynyl-1-thio-β-D-galactopyranoside (50)



Le galactoside aux alcools libres **49** (759 mg, 2.06 mmol) est dissous dans la pyridine (20 ml) et l'anhydride acétique (10 ml) est ajoutée. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 2 jours sous atmosphère azotée. Après addition progressive de 100 ml d'eau froide, le produit acétylé est extrait à l'aide d'acétate d'éthyle (100 ml) et cette solution organique est lavée à l'aide d'une solution 1M d'acide chlorhydrique (3 fois). Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et l'huile résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de silice à l'aide d'un éluant formé d'un mélange 3 : 2 d'acétate d'éthyle et d'hexane. Le produit **50** (957 mg, 94 %) est alors isolé sous forme d'un solide blanc; p.f. : 161-164 °C; $[\alpha]_D$ -0.571 (c1.0, dichloromethane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.87 (dd, 1H, $J_{9,10} = 7.7$ Hz, $J_{9,11} = 1.4$ Hz, H-9), 7.64 (d, 1H, $J_{12,11} = 7.4$ Hz, H-12), 7.43 (td, 1H, $J_{11,9} = J_{11,10} = 7.4$ Hz, $J_{11,12} = 1.6$ Hz, H-11), 7.27 (td, 1H, $J_{10,9} = J_{10,11} = 7.4$ Hz, $J_{10,12} = 1.1$ Hz, H-10), 5.48 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, H-4), 5.21 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.6$ Hz, H-2), 4.86 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, H-1), 4.20 (d, 2H, $J_{13,15} = 2.5$ Hz, H-13a, 13b), 4.16 (d, 2H, $J_{6,5} = 6.3$ Hz, H-6a, 6b), 3.97 (t, 1H, $J_{5,6} = 6.0$ Hz, H-5), 3.91 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.6$ Hz, $J_{3,4} = 3.6$ Hz, H-3), 3.89 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.45 (t, 1H, $J_{15,13} =$

2.5 Hz, H-15), 2.14, 2.08, 2.06 (3s, 9H, COCH₃); RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.7, 170.6, 169.6 (3C, COCH₃), 167.1 (CO₂CH₃), 137.2 (C-7), 134.1 (C-11), 132.2 (C-9), 130.9 (C-12), 129.5 (C-8), 126.3 (C-10), 84.9 (C-1), 79.2 (C-3), 77.0 (C-5), 75.4 (C-14), 74.8 (C-15), 68.2 (C-4), 65.9 (C-2), 62.5 (C-6), 56.7 (C-13), 52.4 (CO₂CH₃), 21.1, 21.0, 20.9 (3C, COCH₃); ESI-MS de C₂₃H₂₆O₁₀S : 494.1; trouvé : 517.2 (M + Na⁺).

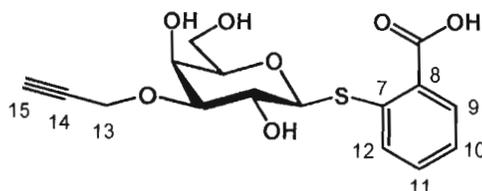
2-Methoxycarbonylphenyl 3-O-(prop-2-enyl)-1-thio-β-D-galactopyranoside (51)



Le produit **48** (500 mg, 1.51 mmol) est dissous dans le méthanol (15 ml) et l'oxyde de dibutylétain (577 mg, 2.27 mmol) est ajouté à la solution qui est portée à reflux pendant 28 heures et puis concentrée sous pression réduite. L'huile brune obtenue est dissoute dans le tétrahydrofurane (15 ml) et l'iodure de tétrabutylammonium (57 mg, 0.151 mmol) ainsi que le bromure d'allyle (1.02 ml, 12.1 mmol) sont ajoutés au mélange. Après avoir laissée la solution sous reflux pour une période de 3 heures, le mélange réactionnel est concentré et le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne employant un éluant constitué d'un mélange 1 : 1 d'acétate d'éthyle et d'hexane et la polarité est augmentée progressivement jusqu'à l'utilisation d'un mélange 4 : 1 d'acétate d'éthyle et de méthanol. Un composé **51** (456 mg, 82 %) est alors isolé sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D +14.1$ (c1.0, méthanol); RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ (ppm) 7.73 (d, 1H, $J_{9, 10} = 8.0$ Hz, H-9), 7.49 (d, 1H, $J_{12, 11} = 8.0$ Hz, H-12), 7.40 (t, 1H, $J_{11, 10} = J_{11, 12} = 7.4$ Hz, H-11), 7.16 (t, 1H, $J_{10, 9} = J_{10, 11} = 7.7$

Hz, H-10), 5.91-5.78 (m, 1H, H-14), 5.23 (dd, 1H, $J_{15cis, 14} = 17.3$ Hz, $J_{15cis, 15trans} = 1.4$ Hz, H-15cis), 5.12 (d, 1H, $J_{15trans, 14} = 10.1$ Hz, H-15trans), 4.72 (d, 1H, $J_{1, 2} = 9.9$ Hz, H-1), 4.08 (dd, 1H, $J_{13a, 13b} = 12.4$ Hz, $J_{13a, 14} = 6.0$ Hz, H-13a), 4.07 (d, 1H, $J_{4, 3} = 3.6$ Hz, H-4), 3.97 (dd, 1H, $J_{13b, 13a} = 12.4$ Hz, $J_{13b, 14} = 6.0$ Hz, H-13b), 3.74 (s, 3H, H-14), 3.73 (m, 1H, H-2), 3.65-3.46 (m, 3H, H-5, 6a, 6b), 3.41 (dd, 1H, $J_{3, 2} = 9.3$ Hz, $J_{3, 4} = 3.0$ Hz, H-3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, D₂O): δ (ppm) 168.9 (CO₂CH₃), 137.0 (C-7), 134.1 (C-11), 133.5 (C-14), 131.1 (C-9), 128.5 (C-8), 128.2 (C-12), 126.2 (C-10), 118.7 (C-15), 85.8 (C-1), 81.2 (C-3), 78.8 (C-5), 70.3 (C-13), 68.2 (C-2), 65.3 (C-4), 61.1 (C-6), 52.8 (CO₂CH₃); ESI-MS de C₁₇H₂₂O₇S : 370.1; trouvé : 393.2 (M + Na⁺).

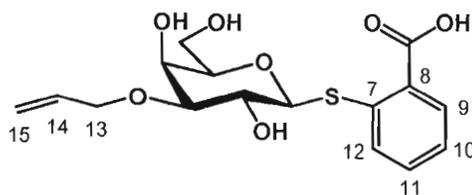
2-Carboxyphenyl 3-O-propynyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (52)



Le produit **49** (548 mg, 1.11 mmol) est dissous dans un mélange 1 : 1 de méthanol et d'eau (30 ml), puis une solution aqueuse 1 M d'hydroxyde de sodium (0.5 ml) est ajoutée à la mixture. La solution est laissée sous agitation pour une durée de 45 minutes, temps auquel l'analyse CCM montre l'entière disparition du produit de départ et l'apparition d'un nouveau produit de plus forte polarité. Le pH est alors neutralisé en employant de la résine acide et la solution est filtrée puis concentrée sous pression réduite. Après lavage à l'aide de méthanol froid, l'acide carboxylique **52** (439 mg, quant.) sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D -79.3$ (c1.0, méthanol); RMN 1H (300 MHz, D₂O): δ (ppm) 7.49 (d, 1H, $J_{9, 10} = 7.7$ Hz, H-9), 7.32-7.16 (m, 3H, H-10, 11, 12), 4.61 (d, 1H, $J_{1, 2} = 8.5$ Hz, H-1), 4.19 (d, 2H, $J_{13, 15} = 1.4$ Hz, H-

13a, 13b), 4.10 (s, 1H, H-4), 3.65-3.49 (m, 5H, H-2, 3, 5, 6a, 6b), 2.71 (s, 1H, H-15); RMN ^{13}C (75.4 MHz, D_2O): δ (ppm) 176.8 (CO_2H), 141.1 (C-7), 130.8 (C-11), 129.7 (C-9), 127.4 (C-12), 127.3 (2C, C-8, 10), 87.4 (C-1), 80.8 (C-3), 79.5 (C-5), 78.9 (C-14), 79.2 (C-15), 68.2 (C-2), 65.3 (C-4), 61.2 (C-6), 56.4 (C-13); ESI-MS de $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{S}$: 354.1; trouvé : 355.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

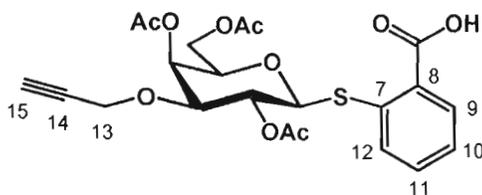
2-Carboxyphenyl 3-O-(prop-2-enyl)-1-thio- β -D-galactopyranoside (**53**)



Le composé **50** (698 mg, 1.89 mmol) est dissous dans un mélange 1 : 1 de méthanol et d'eau (25 ml), puis une solution aqueuse 1 M d'hydroxyde de sodium (0.2 ml) est ajoutée à la mixture. La solution est laissée sous agitation pour une durée de 40 minutes, temps auquel l'analyse CCM montre l'entière disparition du produit de départ et l'apparition d'un nouveau produit de plus forte polarité. Le pH est alors neutralisé en employant de la résine acide et la solution est filtrée puis concentrée sous pression réduite. Après lavage à l'aide de méthanol froid, l'acide carboxylique **53** (672 mg, quant.) est obtenu sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_{\text{D}} +5.32$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 7.75 (dd, 1H, $J_{9,10} = 7.7$ Hz, $J_{9,11} = 1.6$ Hz, H-9), 7.50 (d, 1H, $J_{12,11} = 8.0$ Hz, H-12), 7.41 (t, 1H, $J_{11,12} = J_{11,10} = 7.4$ Hz, H-11), 7.18 (t, 1H, $J_{10,9} = J_{10,11} = 8.0$ Hz, H-10), 5.89-5.76 (m, 1H, H-14), 5.23 (d, 1H, $J_{15\text{cis},14} = 17.3$ Hz, $J_{15\text{cis},15\text{trans}} = 1.4$ Hz, H-15cis), 5.11 (d, 1H, $J_{15\text{trans},14} = 9.3$ Hz, $J_{15\text{trans},15\text{cis}} = 1.6$ Hz, H-15trans), 4.72 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, H-1), 4.08 (dd, 1H, $J_{13a,13b} = 12.4$ Hz, $J_{13a,14} = 6.0$ Hz, H-13a), 4.07 (m, 1H, H-4), 3.98 (dd, 1H, $J_{13b,13a} = 12.4$

Hz, $J_{13b, 14} = 6.0$ Hz, H-13b), 3.85-3.45 (m, 4H, H-2, 5, 6a, 6b), 3.41 (dd, 1H, $J_{3, 2} = 9.3$ Hz, $J_{3, 4} = 3.0$ Hz, H-3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, D_2O): δ (ppm) 170.7 (CO_2H), 136.5 (C-7), 134.1 (C-11), 133.3 (C-14), 131.0 (C-9), 129.5 (C-8), 128.5 (C-12), 126.3 (C-10), 118.8 (C-15), 85.9 (C-1), 81.1 (C-3), 78.8 (C-5), 70.3 (C-13), 68.2 (C-2), 65.6 (C-4), 61.1 (C-6); ESI-MS de $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{S}$: 356.1; trouvé : 357.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

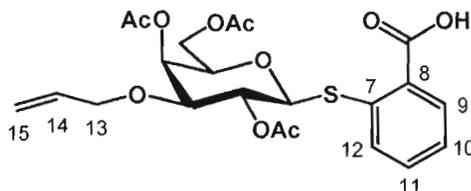
2-Carboxyphenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-propynyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (54)



Le composé **52** (4.28 g, 12.1 mmol) est dissous dans la pyridine (100 ml) et l'anhydride acétique (50 ml) est ajoutée à la solution. La diméthylaminopyridine (5 mg) est insérée et le mélange réactionnel est laissé sous agitation, à température ambiante et sous atmosphère d'azote, pour une durée de 2 jours. Des morceaux de glace sont insérés de façon progressive et, une fois l'arrêt du dégagement de chaleur, un volume d'eau (400 ml) est alors ajouté. Une extraction à l'aide d'acétate d'éthyle (3 fois 250 ml) suivie d'un lavage de la phase organique résultante en employant une solution aqueuse 1 M d'acide chlorhydrique (3 fois 200 ml) permet d'obtenir, après concentration sous pression réduite, une huile brune. Celle-ci est purifiée par chromatographie sur colonne en utilisant un éluant formé d'un mélange 3 : 2 d'acétate d'éthyle et d'hexane. Un produit **54** (4.07 g, 70 %) est alors isolé sous forme de solide blanc; p.f. : 181-184 °C; $[\alpha]_{\text{D}} +11.2$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.05 (d, 1H, $J_{9, 10} = 7.1$ Hz, H-9), 7.65 (d, 1H, $J_{12, 11} = 7.7$ Hz,

H-12), 7.48 (t, 1H, $J_{11, 10} = J_{11, 12} = 7.1$ Hz, H-11), 7.31 (t, 1H, $J_{10, 9} = J_{10, 11} = 7.7$ Hz, H-10), 5.48 (d, 1H, $J_{4, 3} = 2.7$ Hz, H-4), 5.24 (t, 1H, $J_{2, 1} = J_{2, 3} = 9.6$ Hz, H-2), 4.90 (d, 1H, $J_{1, 2} = 10.0$ Hz, H-1), 4.20 (d, 1H, $J_{13, 15} = 2.2$ Hz, H-13a, 13b), 4.16 (d, 2H, $J_{6, 5} = 6.0$ Hz, H-6a, 6b), 4.10 (t, 1H, $J_{5, 6} = 6.0$ Hz, H-5), 3.93 (dd, 1H, $J_{3, 2} = 9.3$ Hz, $J_{3, 4} = 3.0$ Hz, H-3), 2.46 (t, 1H, $J_{15, 13} = 1.9$ Hz, H-15), 2.14, 2.09, 2.06 (3s, 9H, COCH₃); RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.6, 170.4, 170.4 (3C, COCH₃), 170.5 (CO₂H), 137.1 (C-7), 131.9, 131.4 (2C, C-9, 12), 128.7 (C-8), 126.0, 126.0 (2C, C-10, 11), 84.6 (C-1), 78.9 (C-3), 76.7 (C-5), 75.3 (C-14), 74.5 (C-15), 68.2 (C-2), 65.8 (C-4), 62.3 (C-6), 56.5 (C-13), 20.9, 20.7, 20.7 (3C, COCH₃); EZ-MS de C₂₂H₂₄O₁₀S : 480.1; trouvé : 503.2 (M + Na⁺).

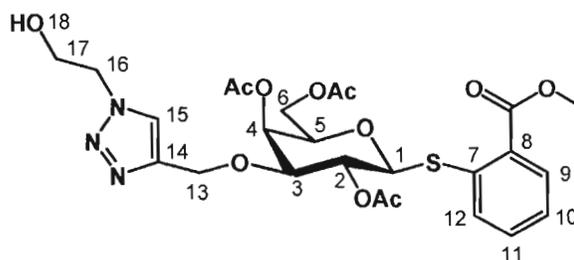
2-Carboxyphenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-(prop-2-enyl)-1-thio-β-D-galactopyranoside (55)



Le produit **50** (672 mg, 1.89 mmol) est dissous dans la pyridine (20 ml) et l'anhydride acétique (10 ml) ainsi que le diméthylaminopyridine (2 mg) sont ajoutés à la solution qui est laissée sous agitation, à température ambiante et sous atmosphère d'azote, pour une durée de 18 heures. Des morceaux de glace sont alors ajoutés progressivement au mélange jusqu'à l'arrêt du dégagement de chaleur et celui-ci est concentré sous pression réduite. Le produit brut est dissous dans le dichlorométhane (100 ml) et cette solution est lavée à l'aide d'une solution aqueuse 1 M d'acide chlorhydrique (3 fois 50 ml) pour être ensuite concentrée. L'huile brune obtenue est

purifiée par chromatographie sur colonne de silice en utilisant un système d'éluant formé d'un mélange 1 : 1 d'acétate d'éthyle et d'hexane. Un composé **55** (748 mg, 82 %) est alors isolé sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D$ -0.232 (c1.0, dichloromethane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.02 (d, 1H, $J_{9,10} = 6.6$ Hz, H-9), 7.64 (d, 1H, $J_{12,11} = 8.2$ Hz, H-12), 7.46 (t, 1H, $J_{11,10} = J_{11,12} = 8.0$ Hz, H-11), 7.28 (t, 1H, $J_{10,9} = J_{10,11} = 7.4$ Hz, H-10), 5.83-5.70 (m, 1H, H-14), 5.49 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, H-4), 5.29-5.19 (m, 2H, H-15a, 15b), 5.17 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 10.4$ Hz, H-2), 4.84 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, H-1), 4.15 (d, 2H, $J_{13,14} = 6.3$ Hz, H-13a, 13b), 4.09 (d, 1H, $J_{6a,5} = 5.6$ Hz, H-6a), 3.95 (t, 1H, $J_{5,6} = 6.6$ Hz, H-5), 3.89 (d, 1H, $J_{6b,5} = 6.0$ Hz, H-6b), 3.61 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.6$ Hz, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3), 2.13, 2.06, 2.04 (3s, 9H, COCH_3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.5, 170.5, 170.3 (3C, COCH_3), 169.4 (CO_2H), 138.0 (C-7), 133.8 (C-14), 132.7 (C-11), 131.7 (C-9), 129.0 (C-8), 126.0 (2C, C-10, 12), 117.5 (C-15), 84.3 (C-1), 77.6 (C-3), 74.6 (C-5), 70.5 (C-13), 68.3 (C-2), 66.3 (C-4), 62.4 (C-6), 20.7, 20.6, 20.6 (3C, COCH_3); ESI-MS de $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{10}\text{S}$: 482.1; trouvé : 505.2 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

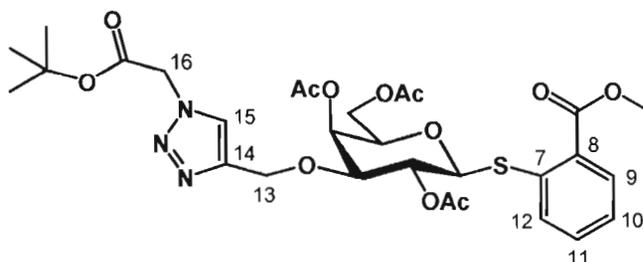
2-Methoxycarbonylphenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-{[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-1-thio- β -D-galactopyranoside (56**)**



Le galactoside **50** (89 mg, 180 μmol) est dissous dans un mélange 1 : 1 de *tert*-butanol et d'eau (5 ml), et le sulfate cuprique (2 mg, 9.00 μmol) ainsi que l'ascorbate

de sodium (4 mg, 18.0 μmol) sont ajoutés au mélange. Après avoir ajouté le 2-azidoéthanol **20** (31 mg, 360 μmol), la solution est laissée sous agitation et à température ambiante pour une durée de 16 heures. Le milieu réactionnel est alors repris dans de l'eau (50 ml) et une extraction au chloroforme (3 fois 50 ml) est effectuée. La phase organique recombinaée est lavée à l'aide de solutions aqueuses de chlorure d'ammonium (120 ml, 2 fois), de bicarbonate de sodium (120 ml, 2 fois) et d'eau (120 ml, 2 fois). Après séchage sur sulfate de sodium et concentration sous pression réduite, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne en employant un éluant formé d'abord d'acétate d'éthyle et d'hexane au ratio 1 : 1 et la polarité est augmentée progressivement jusqu'à l'utilisation unique d'acétate d'éthyle. Un produit **56** (97 mg, 93 %) est alors obtenu sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D -13.2$ (c1.0, dichloromethane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.84 (dd, 1H, $J_{9,10} = 7.7$ Hz, $J_{9,11} = 1.4$ Hz, H-9), 7.63 (s, 1H, H-15), 7.59 (d, 1H, $J_{12,11} = 7.7$ Hz, H-12), 7.40 (td, 1H, $J_{11,10} = J_{11,12} = 7.7$ Hz, $J_{11,9} = 1.4$ Hz, H-11), 7.24 (t, 1H, $J_{10,9} = J_{10,11} = 7.7$ Hz, H-10), 5.29 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, H-4), 5.15 (t, 1H, $J_{2,3} = 9.9$ Hz, H-2), 4.81 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.1$ Hz, H-1), 4.66 (s, 2H, H-13a, 13b), 4.46 (ddt, 2H, $J_{17,16} = 5.2$ Hz, $J_{17a,17b} = 20.3$ Hz, $J_{17,18} = 14.3$ Hz, H-17a, 17b), 4.11-3.92 (m, 5H, H-5, 6a, 6b, 16a, 16b), 3.87-3.83 (m, 1H, H-3), 3.85 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.09, 2.02, 1.99 (3s, 9H, COCH_3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.5, 170.1, 169.3 (3C, COCH_3), 166.5 (CO_2CH_3), 143.8 (C-14), 136.8 (C-7), 131.8 (C-11), 130.4 (C-9), 130.1 (C-12), 128.8 (C-8), 125.7 (C-10), 124.1 (C-15), 84.2 (C-1), 78.1 (C-3), 74.2 (C-5), 68.3 (C-2), 66.9 (C-4), 63.3 (C-13), 61.9 (C-6), 60.8 (C-17), 52.6 (CO_2CH_3), 51.8 (C-16), 20.5, 20.5, 20.3 (3C, COCH_3); ESI-MS de $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 581.2; trouvé : 582.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

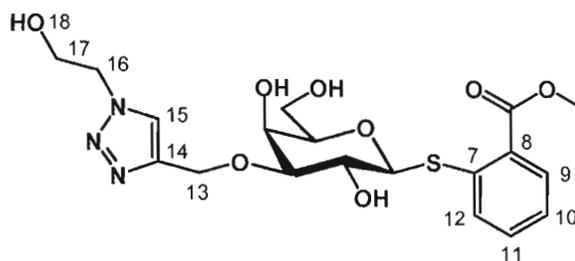
2-Methoxycarbonylphenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-{[1-((*tert*-butoxycarbonyl)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-1-thio- β -D-galactopyranoside (57**)**



Le galactoside **50** (52 mg, 105 μmol) est dissous dans un mélange 1 : 1 de *tert*-butanol et d'eau (4 ml), et le sulfate cuprique (1.3 mg, 5.26 μmol) ainsi que l'ascorbate de sodium (2.1 mg, 10.5 μmol) sont ajoutés au mélange. Après avoir ajouté le 2-azidoacétate de *tert*-butyle **24** (33 mg, 210 μmol), la solution est laissée sous agitation à température ambiante pour une durée de 20 heures. Le milieu réactionnel est alors repris dans de l'eau (50 ml) et une extraction au chloroforme (3 fois 40ml) est effectuée. La phase organique recombinaée est lavée à l'aide de solutions aqueuses de chlorure d'ammonium (2 fois 50 ml), de bicarbonate de sodium (2 fois 50 ml) et d'eau (2 fois 50 ml). Après séchage sur sulfate de sodium anhydre et concentration sous pression réduite, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne en employant un éluant formé d'abord d'acétate d'éthyle et d'hexane au ratio 1 : 1 et la polarité est augmentée progressivement jusqu'à l'utilisation unique d'acétate d'éthyle. Un produit **57** (64 mg, 94 %) est alors obtenu sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_{\text{D}} +29.4$ (c1.0, dichloromethane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.84 (dd, 1H, $J_{9,10} = 7.7$ Hz, $J_{9,11} = 1.6$ Hz, H-9), 7.63 (s, 1H, H-15), 7.60 (d, 1H, $J_{12,11} = 7.7$ Hz, H-12), 7.40 (td, 1H, $J_{11,10} = J_{9,12} = 7.7$ Hz, $J_{11,9} = 1.6$ Hz, H-9), 7.24 (t, 1H, $J_{10,9} = J_{10,11} = 7.7$ Hz, H-10), 5.49 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.0$ Hz, H-4), 5.21 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.9$ Hz, H-2), 5.03 (d, 2H, $J_{16a,16b} = 1.6$ Hz, H-16a, 16b), 4.78 (d, 1H,

$J_{1,2} = 10.2$ Hz, H-1), 4.73 (d, 1H, $J_{13a,13b} = 12.9$ Hz, H-13a), 4.65 (d, 1H, $J_{13b,13a} = 12.9$ Hz, H-13b), 4.12 (d, 2H, $J_{6,5} = 5.5$ Hz, H-6a, 6b), 3.93 (t, 1H, $J_{5,6} = 5.5$ Hz, H-5), 3.85 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.80 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.6$ Hz, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3), 2.11, 2.02, 1.95 (3s, 9H, COCH₃), 1.44 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃); RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.2, 170.2, 169.3 (3C, C=OCH₃) 166.7 (C=O₂CH₃), 165.0 (C=O₂C(CH₃)₃), 144.6 (C-14), 137.0 (C-7), 131.9 (C-11), 130.5 (C-9), 130.4 (C-12), 129.0 (C-8), 125.8 (C-10), 124.3 (C-15), 84.5 (C-1), 83.6 (CO₂C(CH₃)₃), 77.7 (C-3), 74.4 (C-5), 68.2 (C-2), 66.4 (C-4), 62.9 (C-13), 62.1 (C-6), 52.0 (CO₂CH₃), 51.3 (C-16), 27.8 (3C, CO₂C(CH₃)₃), 20.7, 20.7, 20.6 (3C, COCH₃); ESI-MS de C₂₉H₃₇N₃O₁₂S : 651.2; trouvé : 652.1 (M + H⁺).

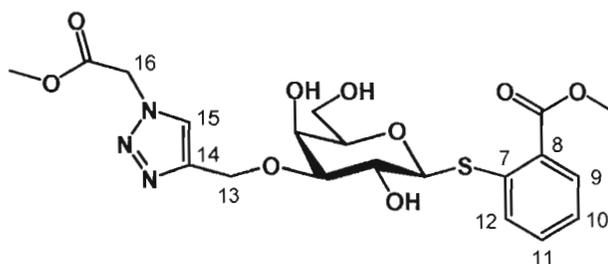
2-Methoxycarbonylphenyl 3-O-[[1-(2-hydroxyethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methyl]-1-thio-β-D-galactopyranoside (58)



Procédure générale de dé-*O*-acétylation; isolé sous forme de solide blanc (quant.); p.f. : 158-161 °C; [α]_D -26.8 (c1.0, méthanol); RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 7.97 (s, 1H, H-15), 7.82 (dd, 1H, $J_{9,10} = 8.0$ Hz, $J_{9,11} = 1.6$ Hz, H-9), 7.74 (d, 1H, $J_{12,11} = 8.0$ Hz, H-12), 7.44 (td, 1H, $J_{11,10} = J_{11,12} = 8.0$ Hz, $J_{11,9} = 1.6$ Hz, H-11), 7.20 (t, 1H, $J_{10,9} = J_{10,11} = 8.0$ Hz, H-10), 4.78 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.1$ Hz, H-1), 4.72-4.68 (m, 2H, H-13a, 13b), 4.44 (t, 2H, $J_{17,16} = 4.9$ Hz, H-17a, 17b), 4.10 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, H-4), 3.88 (t, 2H, $J_{16,17} = 5.0$ Hz, H-16a, 16b), 3.83 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.82-3.62 (m, 4H,

H-2, 5, 6a, 6b), 4.45 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.1$ Hz, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 168.7 (CO_2CH_3), 146.1 (C-14), 140.6 (C-7), 133.7 (C-11), 131.5 (C-9), 130.4 (C-12), 129.8 (C-8), 126.2 (C-10), 125.7 (C-15), 88.0 (C-1), 84.1 (C-3), 80.4 (C-5), 70.0 (C-2), 67.3 (C-4), 63.7 (C-13), 62.7 (C-6), 61.6 (C-17), 53.9 (CO_2CH_3), 52.7 (C-16); ESI-MS de $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$: 455.1; trouvé : 456.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

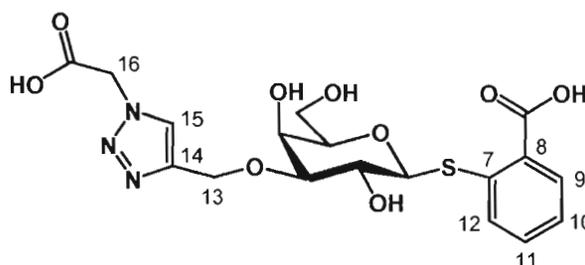
2-Methoxycarbonylphenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-[(1-methoxycarbonylmethyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-1-thio- β -D-galactopyranoside (59)



Le composé **57** (69 mg, 106 μmol) est dissous dans le méthanol (10 ml) et une solution 1 M de méthylate de sodium (1 ml) est ajoutée à la mixture. La solution est laissée sous agitation pour une durée de 15 heures, temps auquel l'analyse CCM montre l'entière disparition du produit de départ et l'apparition d'un nouveau produit de plus forte polarité. Le pH est alors neutralisé en employant de la résine acide et la solution est filtrée puis concentrée sous pression réduite. Après lavage à l'aide de méthanol froid, le composé **59** (51 mg, quant.) est isolé sous forme d'un solide blanc; p.f. : 161-165 °C; $[\alpha]_{\text{D}} -11.4$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 7.91 (s, 1H, H-15), 7.80 (d, 1H, $J_{9,10} = 8.0$ Hz, H-9), 7.56 (d, 1H, $J_{12,11} = 8.2$ Hz, H-12), 7.46 (t, 1H, $J_{11,10} = J_{11,12} = 7.4$ Hz, H-11), 7.23 (t, 1H, $J_{10,9} = J_{10,11} = 7.7$ Hz, H-10), 4.94 (s, 2H, H-16a-16b), 4.80 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.6$ Hz, H-1), 4.75-4.67 (m, 2H, H-13a, 13b), 4.13 (d, 1H, $J_{4,3} = 2.7$ Hz, H-4), 3.79 (s, 3H, $\text{C}_{\text{AR}}\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.71-3.50 (m,

5H, H-2, 3, 5, 6a, 6b), 3.23 (s, 3H, CH₂CO₂CH₃); RMN ¹³C (75.4 MHz, D₂O): δ (ppm) 166.0 (2C, C_{AR}CO₂CH₃, CH₂CO₂CH₃), 144.1 (C-14), 136.8 (C-7), 133.5 (C-11), 131.1 (C-9), 128.3 (C-12), 128.4 (C-8), 126.3 (C-10), 126.3 (C-15), 85.8 (C-1), 81.7 (C-3), 78.9 (C-5), 68.3 (C-2), 65.5 (C-4), 61.9 (C-13), 61.2 (C-6), 53.3 (CH₂CO₂CH₃), 52.9 (C_{AR}CO₂CH₃), 49.0 (C-16); ESI-MS de C₂₀H₂₅N₃O₉S : 483.1; trouvé : 484.2 (M + H⁺).

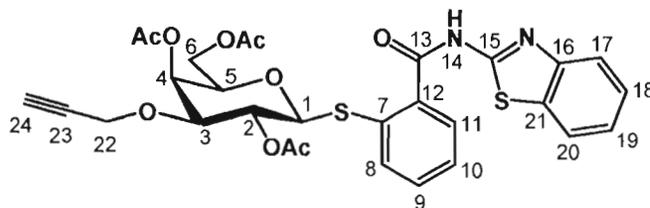
2-Carboxyphenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-[(1-carboxymethyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-1-thio-β-D-galactopyranoside (60)



Le composé **57** (60 mg, 92.1 μmol) est dissous dans le méthanol (10 ml) et une solution aqueuse 1 M d'hydroxyde de sodium (5 ml) est ajoutée au mélange qui est laissé sous agitation et à température ambiante. Après une durée de 50 minutes, temps auquel l'analyse CCM montre la disparition totale du produit de départ et l'apparition d'un produit de plus forte polarité, le pH du milieu est neutralisé à l'aide de résine acide et la solution est filtrée puis concentrée sous pression réduite. Après lavage à l'aide de méthanol froid, un composé **60** (41 mg, 97 %) est isolé sous forme d'un solide blanc; p.f. : 137-141 °C; [α]_D -29.2 (c1.0, méthanol); RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ (ppm) 7.94 (s, 1H, H-15), 7.74 (d, 1H, *J*_{9,10} = 8.0 Hz, H-9), 7.49 (d, 1H, *J*_{12,11} = 8.2 Hz, H-12), 7.40 (t, 1H, *J*_{11,10} = *J*_{11,12} = 8.2 Hz, H-11), 7.17 (t, 1H, *J*_{10,9} = *J*_{10,11} = 8.2 Hz, H-10), 5.17 (s, 2H, H-16a, 16b), 4.73 (d, 1H, *J*_{1,2} = 9.3 Hz, H-1), 4.70-4.60

(m, 2H, H-14a, 14b), 4.07 (d, 1H, $J_{4,3} = 2.7$ Hz, H-4), 3.67-3.48 (m, 5H, H-2, 3, 5, 6a, 6b); RMN ^{13}C (75.4 MHz, D_2O): δ (ppm) 171.1 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 170.8 ($\text{C}_{\text{AR}}\text{CO}_2\text{H}$), 137.2 (C-14), 133.9 (C-7), 131.6 (C-11), 129.0 (C-9), 128.9 (C-12), 127.2 (C-8), 127.1 (C-10), 126.7 (C-15), 86.2 (C-1), 82.2 (C-3), 79.3 (C-5), 68.7 (C-2), 65.9 (C-4), 62.3 (C-13), 61.6 (C-6), 49.5 (C-16); ESI-MS de $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$: 455.1; trouvé : 456.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

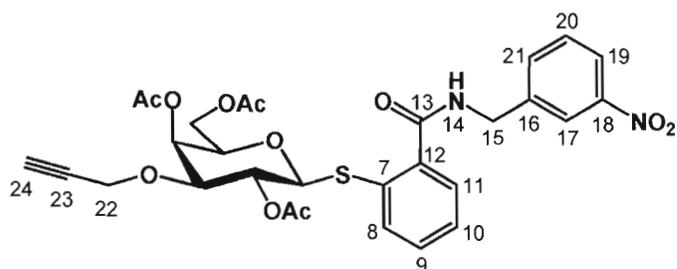
2-[Benzo(*d*)thiazol-2-ylaminocarbonyl]phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-propynyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (61)



Le produit de départ **54** (277 mg, 0.576 mmol), le 2-aminobenzothiazole (179 mg, 1.15 mmol) et l'agent de couplage peptidique TBTU (374 mg, 1.15 mmol) sont insérés dans un ballon et du dichlorométhane frais (12 ml) est ajouté sous atmosphère anhydre. L'ajout de 1 ml de diméthylformamide permet alors l'entière solubilisation des réactifs et la diisopropyléthylamine (0.602 ml, 3.46 mmol) est inséré à la solution à l'aide d'une seringue. Après avoir laissé le milieu réactionnel sous agitation et à température ambiante pour une durée de 2 heures et demie, celui-ci est repris dans du dichlorométhane (100 ml) et est lavé successivement à l'aide de solutions aqueuses d'acide chlorhydrique 1 M (3 fois 50 ml), de bicarbonate de sodium (3 fois 50 ml) et d'eau (3 fois 50 ml). Après séchage sur sulfate de sodium, la phase organique est alors concentrée sous pression réduite et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un éluant fait d'acétate d'éthyle et

d'hexane au ratio 2 : 3 jusqu'à 1 : 1. Un produit **61** (322 mg, 89 %) est alors isolé sous forme de solide blanc; p.f. : 196-198 °C; $[\alpha]_D +6.60$ (c1.0, dichloromethane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.95-7.78 (m, 3H, H-11, 17, 20), 7.65 (d, 1H, $J_{8,9} = 8.0$ Hz, H-8), 7.53 (t, 2H, $J_{18,17} = J_{18,19} = J_{19,20} = 4.7$ Hz, H-18, 19), 7.40 (t, 1H, $J_{9,8} = J_{9,10} = 7.1$ Hz, H-9), 7.31 (t, 1H, $J_{10,9} = J_{10,11} = 7.4$ Hz, H-10), 5.40 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.0$ Hz, H-4), 5.14 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.9$ Hz, H-2), 4.77 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.1$ Hz, H-1), 4.26 (d, 2H, $J_{6,5} = 6.3$ Hz, H-6a, 6b), 4.18 (d, 2H, $J_{22,24} = 2.2$ Hz, H-22a, 22b), 3.90-3.84 (m, 2H, H-3, 5), 2.45 (t, 1H, $J_{24,22} = 2.2$ Hz, H-24), 2.14, 2.07, 1.83 (3s, 9H, COCH_3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.4, 170.3, 169.7 (3C, COCH_3), 165.9 (C-15), 157.8 (C-13), 148.7 (C-16), 138.9 (C-7), 137.3 (C-12), 131.9, 130.5, 129.8, 128.2, 126.1, 123.8, 121.3, 121.0 (9C, C-8, 9, 10, 11, 18, 19, 20, 21), 115.2 (C-17), 86.9 (C-1), 78.8 (C-3), 77.4 (C-23), 76.6 (C-24), 75.3 (C-5), 68.2 (C-2), 65.4 (C-4), 62.1 (C-6), 56.5 (C-22), 20.9, 20.6, 20.4 (3C, COCH_3); ESI-MS de $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}_2$: 512.1; trouvé : 513.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

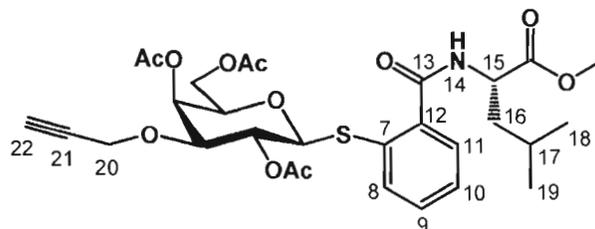
2-(3-nitrobenzylaminocarbonyl)phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-propynyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (62**)**



L'acide carboxylique **54** (190 mg, 395 μmol), la 3-nitrobenzylamine (115 mg, 593 μmol) et l'agent de couplage peptidique TBTU (254 mg, 791 μmol) sont insérés dans un ballon et du dichlorométhane frais (3 ml) est ajouté sous atmosphère anhydre.

L'ajout de 5 ml de diméthylformamide permet alors l'entière solubilisation des réactifs et la diisopropyléthylamine (41.0 μ l, 2.37 mmol) est inséré à la solution à l'aide d'une seringue. Après avoir laissé le milieu réactionnel sous agitation et à température ambiante pour une durée de 2 heures, celui-ci est repris dans du dichlorométhane (100 ml) et est lavé successivement à l'aide de solutions aqueuses 1 M d'acide chlorhydrique (3 fois 50 ml), de bicarbonate de sodium (3 fois 50 ml) et d'eau (3 fois 50 ml). Après séchage de la phase organique sur sulfate de sodium, celle-ci est concentrée sous pression réduite et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un éluant fait d'acétate d'éthyle et d'hexane au ratio 3 : 2. Un composé **62** (244 mg, 95 %) est isolé sous forme d'un solide blanc; p.f. : 65-68 °C; $[\alpha]_D^{25} +67.6$ (c1.0, dichlorométhane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.32 (s, 1H, H-17), 8.15 (dd, 1H, $J_{19,20} = 8.0$ Hz, $J_{19,21} = 2.2$ Hz, H-19), 7.82 (d, 1H, $J_{11,10} = 7.7$ Hz, H-11), 7.73-7.65 (m, 2H, H-8, 21), 7.57 (t, 1H, $J_{20,19} = J_{20,21} = 8.0$ Hz, H-20), 7.47-7.40 (m, 3H, H-9, 10, 14), 5.38 (d, 1H, $J_{4,3} = 2.5$ Hz, H-4), 5.13 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.9$ Hz, H-2), 4.79 (dd, 1H, $J_{15,14} = 6.0$ Hz, $J_{15a,15b} = 15.7$ Hz, H-15a), 4.76 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, H-1), 4.67 (dd, 1H, $J_{15,14} = 6.0$ Hz, $J_{15b,15a} = 15.7$ Hz, H-15b), 4.17 (d, 2H, $J_{22,24} = 2.2$ Hz, H-22a, 22b), 4.03 (dd, 1H, $J_{3,2} = 10.3$ Hz, $J_{3,4} = 4.2$ Hz, H-3), 3.94-3.79 (m, 3H, H-5, 6a, 6b), 2.45 (t, 1H, $J_{24,22} = 2.5$ Hz, H-24), 2.09, 2.04, 1.89 (3s, 9H, COCH_3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.6, 170.5, 170.1 (3C, COCH_3), 168.8 (C-13), 148.8 (C-18), 141.2 (C-7), 140.9 (C-12), 136.0, 134.3, 131.1, 130.0, 129.8, 129.6 (6C, C-8, 9, 10, 11, 17, 20), 128.9 (C-16), 122.8 (2C, C-19, 21), 87.9 (C-1), 79.2 (C-3), 76.9 (C-23), 75.7 (C-24), 75.4 (C-5), 68.7 (C-2), 66.0 (C-4), 62.4 (C-6), 57.0 (C-22), 43.6 (C-15), 21.3, 21.0, 20.9 (3C, COCH_3); ESI-MS de $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$: 614.2; trouvé : 615.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

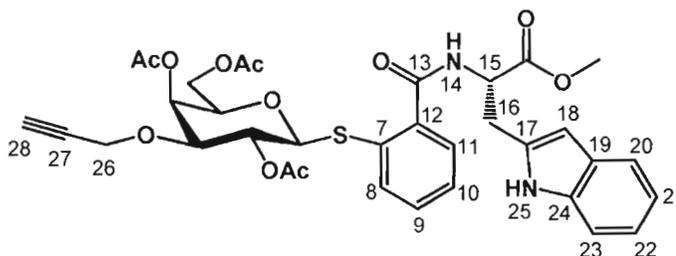
2-[(*S*)-1-Methoxycarbonyl-3-methylbutylaminocarbonyl]phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-propynyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (63**)**



Le galactoside **54** (644 mg, 1.34 mmol), l'ester méthylique de la L-leucine (487mg, 2.68mmol) et l'agent de couplage peptidique TBTU (869 mg, 2.68 mmol) sont insérés dans un ballon et du chloroforme (20 ml) est ajouté sous atmosphère d'azote. Du diméthylformamide (10 ml) est alors ajouté afin de permettre la dissolution des réactifs et la diisopropyléthylamine (2.10 ml, 12.1 mmol) est injectée à la solution qui est laissée sous agitation et à température ambiante pour une durée de 3 heures. Le milieu réactionnel est alors repris dans de le chloroforme (200 ml) et cette solution est lavée successivement à l'aide de solutions aqueuses d'acide chlorhydrique 1 M (3 fois 200 ml), de bicarbonate de sodium saturée (3 fois 200 ml) et d'eau (3 fois 200 ml). Après séchage de la phase organique sur sulfate de sodium, celle-ci est concentrée sous pression réduite et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un éluant constitué de dichlorométhane et de méthanol à la concentration de 1 %. Un produit **63** (761 mg, 94 %) est isolé sous forme d'une huile jaune; $[\alpha]_D -8.23$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.68 (dd, 1H, $J_{11, 10} = 7.7$ Hz, $J_{11, 9} = 2.2$ Hz, H-11), 7.58 (dd, 1H, $J_{8, 9} = 7.4$ Hz, $J_{8, 10} = 1.9$ Hz, H-8), 7.39-7.31 (m, 2H, H-9, 10), 6.95 (d, 1H, $J_{14, 15} = 8.2$ Hz, H-14), 5.40 (d, 1H, $J_{4, 3} = 2.7$ Hz, H-4), 5.13 (t, 1H, $J_{2, 1} = J_{2, 3} = 9.9$ Hz, H-2), 4.81-4.75 (m, 1H, H-15), 4.75 (d, 1H, $J_{1, 2} = 10.2$ Hz, H-1), 4.16 (d, 2H, $J_{20, 22} = 2.5$ Hz, H-20a, 20b), 4.12-4.05 (m, 2H, H-6a, 6b), 3.86-3.79 (m, 2H, H-3, 5), 3.76 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.43 (t, 1H, $J_{22, 20} = 2.2$ Hz, H-22), 2.11, 2.09, 1.96 (3s, 9H, COCH_3), 1.78-1.60 (m,

3H, H-16a, 16b, 17), 0.98 (d, 3H, $J_{18, 17} = 6.0$ Hz, H-18a, 18b, 18c), 0.96 (d, 3H, $J_{19, 17} = 6.0$ Hz, H-19a, 19b, 19c); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 172.8 (CO_2CH_3), 170.2, 170.2, 169.6 (3C, COCH_3), 167.5 (C-13), 139.3 (C-7), 133.8 (C-12), 130.4 (C-9), 130.1 (C-11), 128.9 (C-8), 128.2 (C-10), 86.6 (C-1), 78.8 (C-3), 76.6 (C-21), 75.1 (C-5), 74.6 (C-22), 68.3 (C-4), 65.6 (C-2), 61.8 (C-6), 56.4 (C-20), 52.1 (CO_2CH_3), 51.1 (C-15), 41.4 (C-16), 24.8 (C-17), 22.7 (C-18), 21.9 (C-19), 20.8, 20.6, 20.5 (3C, COCH_3); ESI-MS de $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_{11}\text{S}$: 607.2; trouvé : 608.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

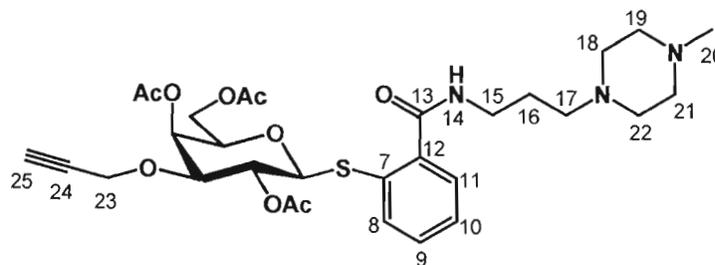
2-[(S)-1-Methoxycarbonyl-2-(1H-indol-2-yl)ethylaminocarbonyl]phenyl 2,4,6-tri-O-acetyl-3-O-propynyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (64)



L'acide carboxylique **54** (654 mg, 1.36 mmol), l'ester méthylique de la L-tryptophane (531 mg, 2.04 mmol) et l'agent de couplage TBTU (883 mg, 2.72 mmol) sont introduits dans un ballon et le dichlorométhane (20 ml) ainsi que le diméthylformamide (10 ml) sont ajoutés sous atmosphère inerte. Après avoir insérés la diisopropyléthylamine (2.13 ml, 12.2 mmol), la solution est laissée sous agitation et à température ambiante pour une durée de 4 heures. Le milieu réactionnel est alors repris dans de le dichlorométhane (200 ml) et cette solution est lavée successivement à l'aide de solutions aqueuses d'acide chlorhydrique 1 M (3 fois 200 ml), de bicarbonate de sodium saturée (3 fois 200 ml) et d'eau (3 fois 200 ml). Après séchage de la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, celle-ci est concentrée sous

pression réduite et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un éluant constitué de dichlorométhane et de méthanol à la concentration de 1 %. Un produit **64** (852 mg, 92 %) est isolé sous forme d'un solide blanc; p.f. : 98-100 °C; $[\alpha]_D$ -9.35 (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.08 (s, 1H, H-25), 7.66 (d, 1H, $J_{11, 10} = 7.7$ Hz, H-11), 7.52 (d, 1H, $J_{8, 9} = 7.7$ Hz, H-8), 7.33 (t, 1H, $J_{9, 8} = J_{9, 10} = 7.4$ Hz, H-9), 7.29-7.24 (m, 2H, H-20, 23), 7.19 (t, 1H, $J_{10, 9} = J_{10, 11} = 7.7$ Hz, H-10), 7.10-7.01 (m, 2H, H-21, 22), 6.98 (s, 1H, H-18), 5.31 (s, 1H, H-4), 5.11 (t, 1H, $J_{2, 1} = J_{2, 3} = 9.9$ Hz, H-2), 5.03 (m, 1H, H-15), 4.64 (d, 1H, $J_{1, 2} = 10.2$ Hz, H-1), 4.10 (s, 2H, H-26a, 26b), 3.99 (d, 2H, $J_{6, 5} = 5.8$ Hz, H-6a, 6b), 3.74-3.65 (m, 2H, H-3, 5), 3.62 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.38-3.31 (m, 2H, H-16a, 16b), 2.48 (t, 1H, $J_{28, 26} = 1.6$ Hz, H-28), 1.98, 1.94, 1.92 (3s, 9H, COCH_3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 171.4 (CO_2CH_3), 169.9, 169.8, 169.4 (3C, COCH_3), 167.3 (C-13), 138.3 (C-7), 135.6 (C-24), 132.8 (C-12), 130.3 (C-17), 129.9 (C-9), 127.9 (C-11), 127.4 (C-19), 127.0 (C-8), 122.9 (C-10), 121.3 (C-21), 118.7 (C-22), 117.9 (C-20), 111.0 (C-23), 108.9 (C-18), 85.3 (C-1), 78.5 (C-3), 76.4 (C-27), 74.9 (C-5), 74.0 (C-28), 67.8 (C-4), 65.3 (C-2), 61.4 (C-6), 56.1 (C-26), 53.1 (C-15), 51.7 (CO_2CH_3), 27.0 (C-16), 20.3, 20.0, 19.9 (3C, COCH_3); ESI-MS de $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$: 680.2; trouvé : 681.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

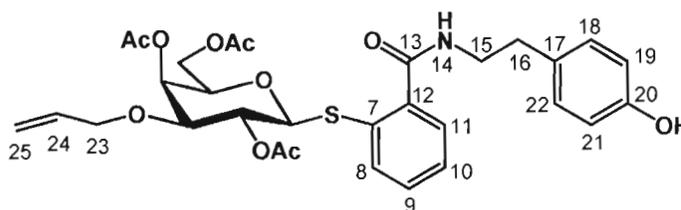
2-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylaminocarbonyl]phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-propynyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (65)



L'acide carboxylique **54** (339 mg, 0.706 mmol), la *N*-(aminopropyl)-*N*-méthylpiperazine (11.0 μ l, 1.06 mmol) et l'agent de couplage TBTU (458 mg, 1.41 mmol) sont introduits dans un ballon et le dichlorométhane (10 ml) ainsi que le diméthylformamide (5 ml) sont ajoutés sous atmosphère inerte. Après avoir inséré la diisopropyléthylamine (1.11 ml, 6.35 mmol), la solution est laissée sous agitation et à température ambiante pour une durée de 4 heures et demie. Le milieu réactionnel est alors repris dans du dichlorométhane (100 ml) et cette solution est lavée successivement à l'aide de solutions aqueuses d'acide chlorhydrique 1 M (3 fois 100 ml), de bicarbonate de sodium (3 fois 100 ml) et d'eau (3 fois 100 ml). Après séchage de la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, celle-ci est concentrée sous pression réduite et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un éluant constitué de dichlorométhane et de méthanol à la concentration de 1 %. Un produit **65** (432 mg, 98 %) est isolé sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D^{+23.5}$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.48 (t, 1H, $J_{14, 15} = 4.9$ Hz, H-14), 7.69-7.60 (m, 1H, H-11), 7.48-7.44 (m, 1H, H-8), 7.38-7.23 (m, 2H, H-9, 10), 5.39 (d, 1H, $J_{4, 3} = 3.3$ Hz, H-4), 5.08 (t, 1H, $J_{2, 1} = J_{2, 3} = 9.9$ Hz, H-2), 4.69 (d, 1H, $J_{1, 2} = 10.2$ Hz, H-1), 4.66-4.58 (m, 2H, H-23a, 23b), 4.14-4.05 (m, 2H, H-6a, 6b), 3.83-3.78 (m, 2H, H-3, 5), 2.51 (t, 2H, $J_{17, 16} = 6.3$ Hz, H-17a, 17b), 2.42 (t, 1H, $J_{25, 23} = 2.5$ Hz, H-25), 2.18-1.44 (m, 24H, H-15a, 15b, 16a, 16b,

18a, 18b, 19a, 19b, 20a, 20b, 20c, 21a, 21b, 22a, 22b, COCH₃); RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.0, 169.9, 169.4 (3C, COCH₃), 167.7 (C-13), 140.5 (C-7), 133.7 (C-12), 129.7 (C-9), 128.8 (C-11), 128.0 (C-8), 127.8 (C-10), 86.9 (C-1), 77.3 (C-3), 76.4 (C-24), 75.0 (C-3), 74.3 (C-25), 68.1 (C-4), 65.4 (C-2), 61.7 (C-6), 56.7 (C-23), 54.4 (2C, C-19, 21), 52.4 (2C, C-18, 22), 45.3 (C-17), 39.3 (C-20), 27.6 (C-15), 24.7 (C-16), 20.7, 20.5, 20.3 (3C, COCH₃); ESI-MS de C₃₀H₄₁N₃O₉S : 619.3; trouvé : 620.3 (M + H⁺).

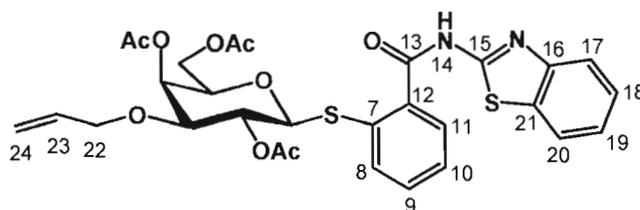
2-(4-hydroxyphenethylaminocarbonyl)phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-(prop-2-enyl)-1-thio-β-D-galactopyranoside (66)



Le galactoside **55** (250 mg, 518 μmol), la tyramine (90 mg, 648 μmol) et l'agent de couplage peptidique TBTU (336 mg, 1.04 mmol) sont insérés dans un ballon et du diméthylformamide (5 ml) est ajouté sous atmosphère anhydre. Après ajout à la seringue de la diisopropyléthylamine (54.2 μml, 3.11 mmol), la solution est laissée sous agitation à température ambiante pour une durée d'une heure et demie. Le milieu réactionnel est alors repris dans de le dichlorométhane (100 ml) et celui-ci est lavé successivement à l'aide de solutions aqueuses 1 M d'acide chlorhydrique (3 fois 70 ml), de bicarbonate de sodium (3 fois 70 ml) et d'eau (3 fois 70 ml). Après séchage de la phase organique sur sulfate de sodium, celle-ci est concentrée sous pression réduite et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un éluant fait d'acétate d'éthyle et d'hexane au ratio 3 : 2. Un composé **66** (259

mg, 83 %) est alors isolé sous forme d'un solide blanc; p.f. : 90-94 °C; $[\alpha]_D +58.8$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.65 (m, 1H, H-11), 7.51 (m, 1H, H-8), 7.34 (t, 2H, $J_{9,8} = J_{9,10} = J_{10,11} = 3.6$ Hz, H-9, 10), 7.06 (d, 2H, $J_{19,18} = J_{21,22} = 8.5$ Hz, H-19, 21), 6.77 (d, 2H, $J_{18,19} = J_{22,21} = 8.5$ Hz, H-18, 22), 5.77 (m, 1H, H-24), 5.41 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, H-4), 5.18-5.12 (m, H-25a, 25b), 5.15 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.6$ Hz, H-2), 4.65 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.1$ Hz, H-1), 4.12-4.05 (m, 3H, H-6a, 23a, 23b), 3.89 (dd, $J_{6b,5} = 6.0$ Hz, $J_{6b,6a} = 13.2$ Hz, H-6b), 3.75 (t, 1H, $J_{5,6} = 6.3$ Hz, H-5), 3.61 (dt, 2H, $J_{15,14} = 8.0$ Hz, $J_{15,16} = 7.1$ Hz, H-15a, 15b), 3.53 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.6$ Hz, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3), 2.85 (t, 2H, $J_{16,15} = 7.1$ Hz, H-16a, 16b), 2.10, 2.09, 1.95 (3s, 9H, COCH_3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.5, 170.2, 169.8 (3C, COCH_3), 168.3 (C-20), 155.0 (C-13), 140.5 (C-17), 134.9 (C-7), 133.8 (C-12), 130.2 (C-9), 129.9 (C-11), 129.5 (C-8), 129.3 (C-10), 129.7 (2C, C-18, 22), 128.7 (C-24), 117.6 (C-25), 115.6 (2C, C-19, 21), 87.4 (C-1), 77.4 (C-3), 74.7 (C-5), 70.6 (C-23), 68.9 (C-2), 66.2 (C-4), 62.0 (C-6), 41.7 (C-15), 34.5 (C-16), 20.9, 20.6, 20.5 (3C, COCH_3); EZ-MS de $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_{10}\text{S}$: 601.2; trouvé : 602.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

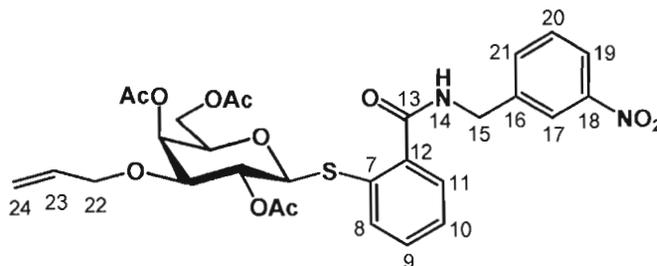
2-[Benzo(d)thiazol-2-ylaminocarbonyl]phenyl 2,4,6-tri-O-acetyl-3-O-(prop-2-enyl)-1-thio- β -D-galactopyranoside (67)



L'acide carboxylique **55** (415 mg, 0.860 mmol), le 2-aminobenzothiazole (196 mg, 1.29 mmol) et l'agent de couplage peptidique TBTU (558 mg, 1.72 mmol) sont insérés dans un ballon et du dichlorométhane frais (35 ml) est ajouté sous atmosphère

anhydre. Du diméthylformamide (15 ml) est ajouté au mélange pour permettre la solubilisation des réactifs et la diisopropyléthylamine (1.35 ml, 7.74 mmol) est insérée à l'aide d'une seringue. La solution est alors laissée sous agitation à température ambiante pour une durée de 3 heures. Le milieu réactionnel est alors repris dans de le dichlorométhane (200 ml) et celui-ci est lavé successivement à l'aide de solutions aqueuses 1 M d'acide chlorhydrique (3 fois 150 ml), de bicarbonate de sodium (3 fois 150 ml) et d'eau (3 fois 150 ml). Après séchage de la phase organique sur sulfate de sodium, celle-ci est concentrée sous pression réduite et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un éluant fait d'acétate d'éthyle et d'hexane au ratio 1 : 1. Un produit **67** (505 mg, 96 %) est isolé sous forme de solide blanc; p.f. : 102-105 °C; $[\alpha]_D +17.8$ (c1.0, dichloromethane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.88-7.76 (m, 3H, H-11, 17, 20), 7.56 (d, 1H, $J_{8,9} = 8.0$ Hz, H-8), 7.50 (t, 2H, $J_{18,17} = J_{18,19} = J_{19,20} = 3.3$ Hz, H-18, 19), 7.37 (t, 1H, $J_{9,8} = J_{9,10} = 7.1$ Hz, H-9), 7.29 (t, 1H, $J_{10,9} = J_{10,11} = 7.4$ Hz, H-10), 5.75 (m, 1H, H-23), 5.42 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.0$ Hz, H-4), 5.25-5.14 (m, 3H, H-2, 24a, 24b), 4.73 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, H-1), 4.25 (d, 2H, $J_{22,23} = 6.3$ Hz, H-22a, 22b), 4.11 (dd, 1H, $J_{6,5} = 5.2$ Hz, $J_{6a,6b} = 13.2$, H-6a), 3.90 (dd, $J_{6,5} = 5.8$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.9$ Hz, H-6b), 3.83 (t, 1H, $J_{5,6} = 6.3$ Hz, H-5), 3.56 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.6$ Hz, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3), 2.11, 2.09, 1.83 (3s, 9H, COCH_3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.6, 170.4, 169.8 (3C, COCH_3), 166.2 (C-15), 158.1 (C-13), 148.9 (C-16), 139.1 (C-7), 137.2 (C-12), 134.0, 132.4, 132.0, 130.5, 129.9, 128.9, 126.3, 124.0, 121.5, 121.1, 117.9 (11C, C-8, 9, 10, 11, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24), 87.4 (C-1), 77.7 (C-3), 75.5 (C-5), 70.8 (C-22), 68.9 (C-2), 66.2 (C-4), 62.5 (C-6), 21.1, 20.9, 20.7 (3C, COCH_3); EZ-MS de $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}_2$: 614.1; trouvé : 615.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

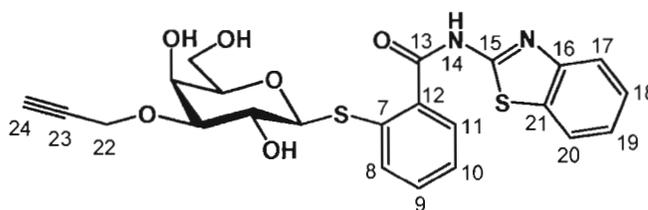
2-(3-nitrobenzylaminocarbonyl)phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-(prop-2-enyl)-1-thio- β -D-galactopyranoside (68)



L'acide carboxylique **55** (370 mg, 0.767 mmol), le chlorhydrate de la 3-nitrobenzylamine (179 mg, 0.920 mmol) et l'agent de couplage peptidique TBTU (492 mg, 1.53 mmol) sont insérés dans un ballon et du diméthylformamide (10 ml) est ajouté sous atmosphère anhydre. Après ajout de la diisopropyléthylamine (1.20 ml, 6.90 mmol), la solution est laissée sous agitation à température ambiante pour une durée de 3 heures et demie. Le milieu réactionnel est alors repris dans de le dichlorométhane (150 ml) et celui-ci est lavé successivement à l'aide de solutions aqueuses 1 M d'acide chlorhydrique (3 fois 100 ml), de bicarbonate de sodium (3 fois 100 ml) et d'eau (3 fois 100 ml). Après séchage de la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, celle-ci est concentrée sous pression réduite et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un éluant fait d'acétate d'éthyle et d'hexane au ratio 4 : 1. Un produit **68** (480 mg, 96 %) est alors obtenu sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D^{20} +13.6$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.23 (s, 1H, H-17), 8.07 (d, 1H, $J_{19, 20} = 8.2$ Hz, H-19), 7.77 (d, 1H, $J_{11, 10} = 7.7$ Hz, H-11), 7.66-7.64 (m, 2H, H-8, 21), 7.57-7.49 (m, 2H, H-9, 20), 7.39-7.28 (m, 2H, H-10, 14), 5.78-5.66 (m, 1H, H-23), 5.36 (d, 1H, $J_{4, 3} = 3.3$ Hz, H-4), 5.17 (d, 1H, $J_{24cis, 23} = 17.0$ Hz, H-24cis), 5.12 (d, 1H, $J_{24trans, 23} = 10.4$ Hz, H-24trans), 5.12 (t, 1H, $J_{2, 1} = J_{2, 3} = 9.9$ Hz, H-2), 4.69 (d, 1H, $J_{1, 2} = 10.2$ Hz, H-1), 4.69 (dd, 1H, $J_{15, 14} = 5.8$ Hz, $J_{15a, 15b} = 15.9$ Hz, H-15a), 4.60 (dd, 1H, $J_{15, 14} = 5.8$ Hz, $J_{15b, 15a} = 15.9$

Hz, H-15b), 4.08-3.82 (m, 4H, H-6a, 6b, 22a, 22b), 3.75 (t, 1H, $J_{5,6} = 5.2$ Hz, H-5), 3.53 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.6$ Hz, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3), 2.02, 2.00, 1.84 (3s, 9H, COCH₃); RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 169.8, 169.6, 169.1 (3C, COCH₃), 168.0 (C-13), 147.9 (C-18), 140.1 (C-7), 140.2 (C-16), 134.7 (C-12), 133.5, 133.5, 133.4, 130.2, 129.2, 128.6, 128.5 (6C, C-8, 9, 10, 11, 20, 21, 23), 121.9 (C-17), 121.9 (C-19), 117.2 (C-24), 87.1 (C-1), 77.0 (C-3), 74.6 (C-5), 70.2 (C-22), 68.4 (C-2), 65.8 (C-4), 61.7 (C-6), 42.7 (C-15), 20.4, 20.1, 20.0 (3C, COCH₃); EZ-MS de C₂₉H₃₂N₂O₁₁S : 616.2; trouvé : 617.2 (M + H⁺).

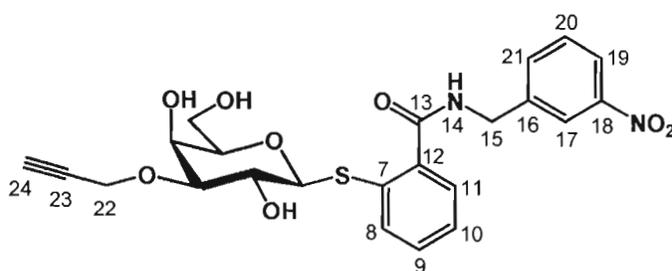
2-[Benzo(*d*)thiazol-2-ylaminocarbonyl]phenyl 3-*O*-propynyl-1-thio-β-D-galactopyranoside (69)



Procédure générale de dé-*O*-acétylation; solide blanc (quant.); p.f. : 98-101 °C; [α]_D +1.20 (c1.0, dichloromethane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.87-7.82 (m, 3H, H-11, 17, 20), 7.73 (d, 1H, $J_{8,9} = 8.0$ Hz, H-8), 7.55 (t, 2H, $J_{18,17} = J_{18,19} = J_{19,20} = 2.7$ Hz, H-18, 19), 7.42 (t, 1H, $J_{9,8} = J_{9,10} = 7.4$ Hz, H-9), 7.33 (t, 1H, $J_{10,9} = J_{10,11} = 7.9$ Hz, H-10), 4.74 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, H-1), 4.40 (s, 2H, H-22a, 22b), 4.35 (d, 1H, $J_{4,3} = 2.7$ Hz, H-4), 4.13-4.07 (m, 2H, H-6a, 6b), 4.03 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.6$ Hz, H-2), 3.68-3.64 (m, 2H, H-3, 5), 2.52 (t, 1H, $J_{24,22} = 2.2$ Hz, H-24); RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 167.4 (C-15), 160.5 (C-13), 147.1 (C-16), 139.5 (C-7), 138.8 (C-12), 132.4, 131.3, 130.5, 126.9, 126.5, 124.4, 121.9, 121.4, 120.3 (9C, C-8, 9, 10, 11, 17, 18, 19, 20, 21), 91.1 (C-1), 81.0 (C-3), 79.3 (C-5), 79.1 (C-23), 75.7 (C-24),

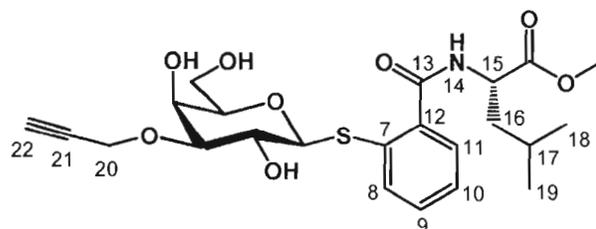
68.4 (C-2), 67.5 (C-4), 63.2 (C-6), 57.0 (C-22); ESI-MS de $C_{23}H_{22}N_2O_6S_2$: 486.1; trouvé : 487.2 ($M + H^+$).

2-(3-nitrobenzylaminocarbonyl)phenyl 3-O-propynyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (70)



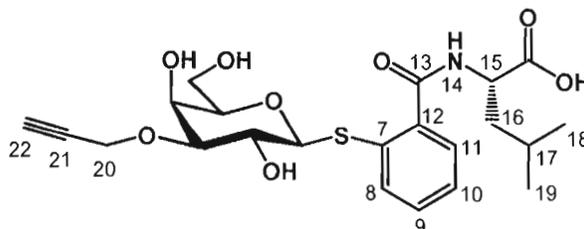
Procédure générale de dé-*O*-acétylation; solide blanc; p.f. : 86-88 °C; $[\alpha]_D +23.5$ (c1.0, méthanol); RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.40 (s, 1H, H-17), 8.13 (dd, 1H, $J_{19, 20} = 8.2$ Hz, $J_{19, 21} = 1.4$ Hz, H-19), 7.78-7.74 (m, 2H, H-11, 21), 7.59-7.50 (m, 2H, H-8, 20), 7.44-7.39 (m, 2H, H-9, 14), 7.36 (t, 1H, $J_{10, 9} = J_{10, 11} = 6.0$ Hz, H-10), 4.79 (dd, 1H, $J_{15, 14} = 6.3$ Hz, $J_{15a, 15b} = 15.4$ Hz, H-15a), 4.67 (dd, 1H, $J_{15, 14} = 6.3$ Hz, $J_{15b, 15a} = 15.4$ Hz, H-15b), 4.50 (d, 1H, $J_{1, 2} = 9.1$ Hz, H-1), 4.37 (d, 1H, $J_{22, 24} = 2.2$ Hz, H-22a), 4.36 (d, 1H, $J_{22, 24} = 2.2$ Hz, H-22b), 4.11 (d, 1H, $J_{4, 3} = 2.2$ Hz, H-4), 3.82 (dd, 1H, $J_{3, 2} = 12.4$ Hz, $J_{3, 4} = 5.2$ Hz, H-3), 3.72-3.52 (m, 2H, H-6a, 6b), 3.59 (t, 1H, $J_{2, 1} = J_{2, 3} = 9.3$ Hz, H-2), 3.48 (t, 1H, $J_{5, 6} = 3.8$ Hz, H-5), 2.47 (t, 1H, $J_{24, 22} = 2.5$ Hz, H-24); RMN ^{13}C (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 179.3 (C-13), 148.4 (C-18), 142.0 (C-7), 140.1 (C-12), 138.1, 134.1, 130.7, 129.8, 129.5, 128.9 (6C, C-8, 9, 10, 11, 17, 19), 126.1 (C-16), 122.7, 122.5 (2C, C-20, 21), 87.4 (C-1), 80.8 (C-23), 77.8 (C-24), 75.2 (C-5), 68.5 (C-2), 67.9 (C-4), 63.4 (C-6), 57.5 (C-22), 43.4 (C-15); ESI-MS de $C_{23}H_{24}N_2O_8S$: 488.1; trouvé : 489.1 ($M + H^+$).

2-[(*S*)-1-Methoxycarbonyl-3-methylbutylaminocarbonyl]phenyl 3-*O*-propynyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (71)



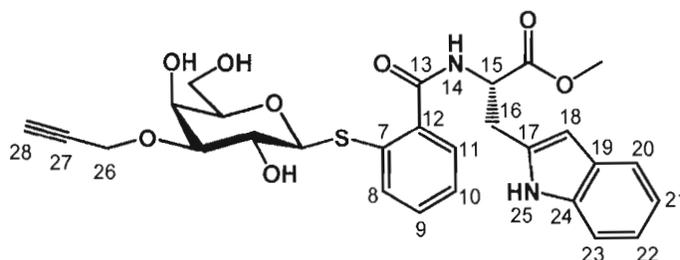
Procédure générale de dé-*O*-acétylation (Rdt quant.); solide blanc; p.f. : 86-90°C; $[\alpha]_D -28.5$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.80 (dd, 1H, $J_{11,10} = 6.3$ Hz, $J_{11,9} = 3.6$ Hz, H-11), 7.52 (dd, 1H, $J_{8,9} = 5.8$ Hz, $J_{8,10} = 3.3$ Hz, H-8), 7.42-7.38 (m, 2H, H-9, 10), 6.86 (d, 1H, $J_{14,15} = 8.5$ Hz, H-14), 4.82 (dt, 1H, $J_{15,14} = 8.5$ Hz, $J_{15,16} = 5.5$ Hz, H-15), 4.40 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.6$ Hz, H-1), 4.38 (d, 2H, $J_{20,22} = 2.2$ Hz, H-20a, 20b), 4.07 (m, 1H, H-4), 3.91 (dd, 1H, $J_{3,2} = 12.1$ Hz, $J_{3,4} = 6.0$ Hz), 3.80-3.74 (m, 1H, H-2), 3.76 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.54-3.43 (m, 3H, H-5, 6a, 6b), 2.45 (t, 1H, $J_{22,20} = 2.5$ Hz, H-22), 1.81-1.64 (m, 3H, H-16a, 16b, 17), 0.99 (d, 3H, $J_{18,17} = 6.0$ Hz, H-18a, 18b, 18c), 0.95 (d, 3H, $J_{19,17} = 6.3$ Hz, H-19a, 19b, 19c); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 173.4 (CO_2CH_3), 169.5 (C-13), 141.1 (C-7), 137.8 (C-12), 130.5 (C-9), 129.3 (C-11), 128.1 (C-8), 127.0 (C-10), 87.6 (C-1), 80.6 (C-3), 79.8 (C-5), 78.4 (C-22), 74.9 (C-21), 68.3 (C-2), 68.1 (C-4), 62.7 (C-6), 57.9 (C-20), 52.4 (CO_2CH_3), 51.3 (C-15), 41.2 (C-16), 24.8 (C-17), 22.7 (C-18), 21.8 (C-19); ESI-MS de $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_8\text{S}$: 481.2; trouvé : 482.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

2-[(*S*)-1-Carboxy-3-methylbutylaminocarbonyl]phenyl 3-*O*-propynyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (72)



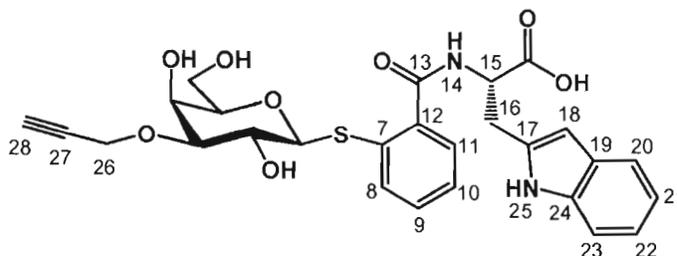
Le composé **63** (72 mg, 0.119 mmol) est dissous dans le méthanol (10 ml) et une solution aqueuse 1 M d'hydroxyde de sodium (5 ml) est ajoutée au mélange qui est laissé sous agitation et à température ambiante. Après une durée de 35 minutes, temps auquel l'analyse CCM montre la disparition totale du produit de départ et l'apparition d'un produit de plus forte polarité, le pH du milieu est neutralisé à l'aide de résine acide et la solution est filtrée puis concentrée sous pression réduite. Après lavage à l'aide de méthanol froid, un composé **72** (48 mg, 86 %) est isolé sous forme d'un solide blanc; p.f. : 94-98 °C; $[\alpha]_D$ -11.3 (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 7.59 (d, 1H, $J_{11, 10} = 8.0$ Hz, H-11), 7.38-7.32 (m, 3H, H-8, 9, 10), 7.26 (d, 1H, $J_{14, 15} = 7.7$ Hz, H-14), 4.61 (m, 1H, H-1), 4.40 (m, 1H, H-15), 4.19 (m, 2H, H-20a, 20b), 4.09 (m, 1H, H-4), 3.63-3.48 (m, 5H, H-2, 3, 5, 6a, 6b), 2.63 (s, 1H, H-22), 1.64-1.55 (m, 3H, H-16a, 16b, 17), 0.80 (d, 6H, $J_{18, 17} = J_{19, 17} = 5.8$ Hz, H-18a, 18b, 18c, 19a, 19b, 19c); RMN ^{13}C (75.4 MHz, D_2O): δ (ppm) 176.8 ($\text{C}=\text{O}$), 171.6 (C-13), 137.1 (C-7), 131.8 (C-12), 131.4 (C-9), 130.8 (C-11), 127.9 (2C, C-8, 10), 87.6 (C-1), 80.9 (C-3), 79.5 (C-5), 78.9 (C-21), 76.1 (C-22), 68.1 (C-2), 65.3 (C-4), 61.1 (C-6), 56.5 (C-20), 52.3 (C-15), 39.6 (C-16), 24.6 (C-17), 22.3 (C-18), 20.8 (C-19); ESI-MS de $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_8\text{S}$: 467.2; trouvé : 468.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

**2-[(S)-1-Methoxycarbonyl-2-(1*H*-indol-2-yl)ethylaminocarbonyl]phenyl
3-*O*-propynyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (73)**



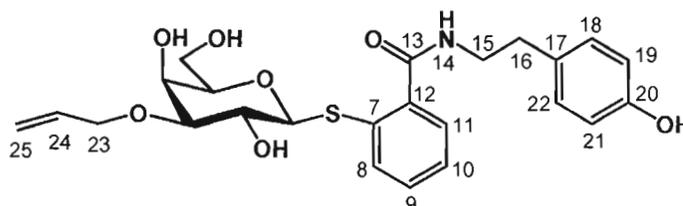
Procédure générale de dé-*O*-acétylation (Rdt quant.); huile incolore; $[\alpha]_D -12.7$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.54 (s, 1H, H-25), 7.75 (d, 1H, $J_{11,10} = 7.4$ Hz, H-11), 7.55 (d, 1H, $J_{8,9} = 8.0$ Hz, H-8), 7.45 (m, 1H, H-9), 7.38-7.29 (m, 2H, H-10, 23), 7.27-7.05 (m, 2H, H-21, 22), 7.12 (s, 1H, H-18), 6.94 (d, 1H, $J_{20,21} = 7.7$ Hz, H-20), 5.11 (dt, 1H, $J_{15,14} = 7.4$ Hz, $J_{15,16} = 3.7$ Hz, H-15), 4.39-4.36 (m, 3H, H-1, 26a, 26b), 4.05 (s, 1H, H-4), 3.86 (m, 1H, H-2), 3.73 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.70 (m, 1H, H-5), 3.56-3.33 (m, 5H, H-3, 6a, 6b, 16a, 16b), 2.45 (t, 1H, $J_{28,26} = 2.2$ Hz, H-28); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 172.3 (CO_2CH_3), 169.4 (C-13), 140.8 (C-7), 137.5 (C-24), 136.1 (C-12), 130.6 (C-17), 129.3 (C-9), 128.3 (C-11), 127.5 (C-19), 127.2 (C-8), 123.4 (C-10), 122.1 (C-21), 119.5 (C-22), 118.5 (C-20), 111.3 (C-23), 109.5 (C-18), 87.9 (C-1), 80.7 (C-3), 79.4 (C-5), 78.4 (C-27), 75.0 (C-28), 68.4 (C-4), 68.1 (C-2), 62.8 (C-6), 57.9 (C-26), 53.6 (C-15), 52.6 (CO_2CH_3), 27.4 (C-16); ESI-MS de $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$: 554.2; trouvé : 555.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

2-[(*S*)-1-Carboxy-2-(1*H*-indol-2-yl)ethylaminocarbonyl]phenyl 3-*O*-propynyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (74**)**



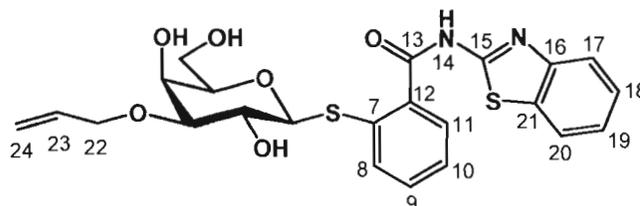
Le composé **64** (22 mg, 32.3 μ mol) est dissous dans le méthanol (10 ml) et une solution aqueuse 1 M d'hydroxyde de sodium (5 ml) est ajoutée au mélange qui est laissé sous agitation et à température ambiante. Après une durée de 15 minutes, temps auquel l'analyse CCM montre la disparition totale du produit de départ et l'apparition d'un produit de plus forte polarité, le pH du milieu est neutralisé à l'aide de résine acide et la solution est filtrée puis concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur colonne miniature, à l'aide d'un éluant formé de dichlorométhane et de méthanol à la concentration de 10 %, permet d'obtenir le composé **74** (17 mg, 96 %) sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D -10.7$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.51 (d, 1H, $J_{11, 10} = 7.7$ Hz, H-11), 7.46 (d, 1H, $J_{8, 9} = 8.0$ Hz, H-8), 7.30-7.23 (m, 2H, H-9, 20), 7.15-7.00 (m, 4H, H-10, 18, 22, 23), 6.94 (t, 1H, $J_{21, 20} = J_{21, 22} = 8.0$ Hz, H-21), 4.42 (d, 1H, $J_{15, 14} = 6.9$ Hz, H-15), 4.12 (s, 2H, H-26a, 26b), 3.99 (s, 1H, H-1), 3.48-3.31 (m, 8H, H-2, 3, 4, 5, 6a, 6b, 16a, 16b), 2.67 (s, 1H, H-28); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 175.8 (CO_2H), 171.1 (C-13), 137.0 (C-7), 136.2 (C-24), 132.0 (C-12), 131.3 (C-17), 130.5 (C-9), 128.0 (C-11), 127.8 (C-19), 127.1 (C-8), 124.6 (C-10), 122.0 (C-21), 119.4 (C-22), 118.7 (C-20), 111.9 (C-23), 109.4 (C-18), 87.3 (C-1), 80.9 (C-3), 79.5 (C-5), 78.8 (C-27), 76.1 (C-28), 68.1 (C-4), 65.3 (C-2), 62.6 (C-6), 61.0 (C-26), 56.5 (C-15), 26.9 (C-16); ESI-MS de $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$: 540.2; trouvé : 541.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

2-(4-hydroxyphenethylaminocarbonyl)phenyl 3-*O*-(prop-2-enyl)-1-thio- β -D-galactopyranoside (75)



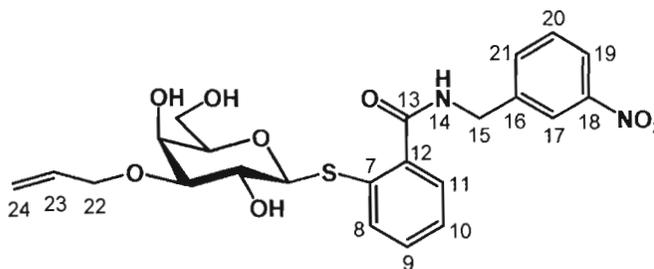
Procédure générale de dé-*O*-acétylation; huile jaune ; $[\alpha]_D +0.434$ (c1.0, méthanol);
 RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 7.55 (d, 1H, $J_{11, 10} = 7.7$ Hz, H-11), 7.34 (t, 1H, $J_{9, 8} = J_{9, 10} = 7.4$ Hz, H-9), 7.22 (t, 1H, $J_{10, 9} = J_{10, 11} = 7.4$ Hz, H-10), 7.11 (d, 1H, $J_{8, 9} = 7.7$ Hz, H-8), 7.08 (d, 2H, $J_{19, 18} = J_{21, 22} = 8.2$ Hz, H-19, 21), 6.72 (d, 2H, $J_{18, 19} = J_{22, 21} = 8.2$ Hz, H-18, 22), 5.83 (m, 1H, H-24), 5.22 (d, 1H, $J_{25\text{cis}, 24} = 17.3$ Hz, H-25cis), 5.13 (d, 1H, $J_{25\text{trans}, 24} = 10.5$ Hz, H-25trans), 4.52 (d, 1H, $J_{1, 2} = 9.6$ Hz, H-1), 4.11-3.94 (m, 3H, H-4, 23a, 23b), 3.64-3.43 (m, 6H, H-2, 5, 6a, 6b, 15a, 15b), 3.36 (dd, 1H, $J_{3, 2} = 3.0$ Hz, $J_{3, 4} = 9.3$ Hz, H-3), 2.72 (t, 2H, $J_{16, 15} = 6.6$ Hz, H-16a, 16b);
 RMN ^{13}C (75.4 MHz, D_2O) : δ (ppm) 171.4 (C-20), 154.0 (C-13), 137.9 (C-7), 134.1 (C-12), 132.2 (C-9), 131.2 (C-11), 130.4 (C-8), 128.0 (C-24), 127.7 (C-10), 130.5 (2C, C-18, 22), 118.7 (C-25), 115.5 (2C, C-19, 21), 87.8 (C-1), 81.0 (C-3), 79.0 (C-5), 70.3 (C-23), 68.3 (C-2), 65.4 (C-4), 61.1 (C-6), 41.2 (C-15), 33.6 (C-16); EZ-MS de $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{S}$: 475.2; trouvé : 476.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

2-[Benzo(*d*)thiazol-2-ylaminocarbonyl]phenyl 3-*O*-(prop-2-enyl)-1-thio- β -D-galactopyranoside (76)



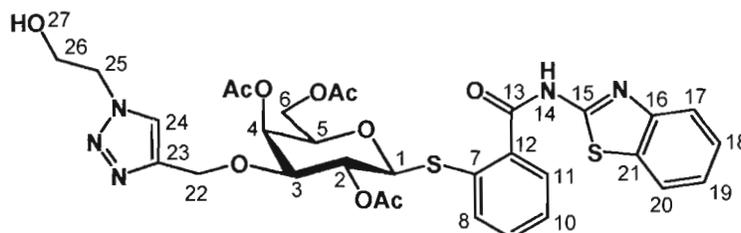
Procédure générale de dé-*O*-acétylation (Rdt quant.); solide blanc; p.f. : 82-84 °C; $[\alpha]_D^{20} +9.59$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.89-7.83 (m, 3H, H-17, 19, 20), 7.76 (d, 1H, $J_{11, 10} = 8.2$ Hz, H-11), 7.55 (d, 1H, $J_{8, 9} = 9.3$ Hz, H-8), 7.54 (m, 1H, H-18), 7.44 (t, 1H, $J_{9, 8} = J_{9, 10} = 8.5$ Hz, H-9), 7.34 (t, 1H, $J_{10, 9} = J_{10, 11} = 8.2$ Hz, H-10), 5.96 (m, 1H, H-23), 5.37-5.23 (m, 2H, H-24a, 24b), 4.71 (d, 1H, $J_{1, 2} = 9.9$ Hz, H-1), 4.31-3.91 (m, 4H, H-6a, 6b, 22a, 22b), 4.02 (d, 1H, $J_{4, 3} = 1.9$ Hz, H-4), 3.97 (t, 1H, $J_{2, 1} = J_{2, 3} = 9.6$ Hz, H-2), 3.60 (m, 1H, H-5), 3.42 (dd, 1H, $J_{3, 2} = 9.1$ Hz, $J_{3, 4} = 3.0$ Hz, H-3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 166.4 (C-15), 159.0 (C-13), 147.3 (C-16), 139.8 (C-7), 138.9 (C-12), 134.2, 132.3, 131.4, 131.3, 130.4, 127.1, 126.5, 124.3, 121.4, 120.5, 118.4 (11C, C-8, 9, 10, 11, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24), 91.1 (C-1), 81.7 (C-3), 79.8 (C-5), 70.7 (C-22), 68.2 (C-2), 67.6 (C-4), 63.4 (C-6); ESI-MS de $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$: 488.1; trouvé : 489.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

2-(3-nitrobenzylaminocarbonyl)phenyl 3-*O*-(prop-2-enyl)-1-thio- β -D-galactopyranoside (77)



Procédure générale de dé-*O*-acétylation (Rdt quant.); solide blanc; p.f. : 70-73 °C; $[\alpha]_D +35.3$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.28 (s, 1H, H-17), 8.03 (d, 1H, $J_{19, 20} = 8.0$ Hz, H-19), 7.92 (t, 1H, $J_{14, 15} = 5.8$ Hz, H-14), 7.72-7.67 (m, 2H, H-11, 21), 7.48-7.42 (m, 2H, H-8, 20), 7.35-7.30 (m, 2H, H-9, 10), 5.90-5.77 (m, 1H, H-23), 5.22 (d, 1H, $J_{24\text{cis}, 23} = 17.0$ Hz, H-24cis), 5.12 (d, 1H, $J_{24\text{trans}, 23} = 10.4$ Hz, H-24trans), 4.68-4.53 (m, 2H, H-15a, 15b), 4.41 (d, 1H, $J_{1, 2} = 9.6$ Hz, H-1), 4.09 (d, 2H, $J_{22, 23} = 4.9$ Hz, H-22a, 22b), 3.95 (s, 1H, H-4), 3.72 (dd, 1H, $J_{6a, 5} = 5.5$ Hz, $J_{6a, 6b} = 11.8$ Hz, H-6a), 3.59 (dd, 1H, $J_{6b, 5} = 5.5$ Hz, $J_{6b, 6a} = 11.8$ Hz, H-6b), 3.57 (t, 1H, $J_{2, 1} = J_{2, 3} = 9.6$ Hz, H-2), 3.38 (m, 1H, H-5), 3.27 (dd, 1H, $J_{3, 2} = 9.1$ Hz, $J_{3, 4} = 2.7$ Hz, H-3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.1 (C-13), 148.4 (C-18), 141.9 (C-16), 140.2 (C-7), 138.0 (C-12), 134.2, 134.1, 130.6, 129.7, 129.4, 129.0, (6C, C-8, 9, 10, 11, 20, 21), 126.2 (C-23), 122.7 (C-19), 122.4 (C-17), 118.1 (C-24), 87.5 (C-1), 81.0 (C-3), 77.9 (C-5), 71.0 (C-22), 68.1 (C-2), 67.9 (C-4), 63.3 (C-6), 43.4 (C-15); ESI-MS de $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$: 490.1; trouvé : 491.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

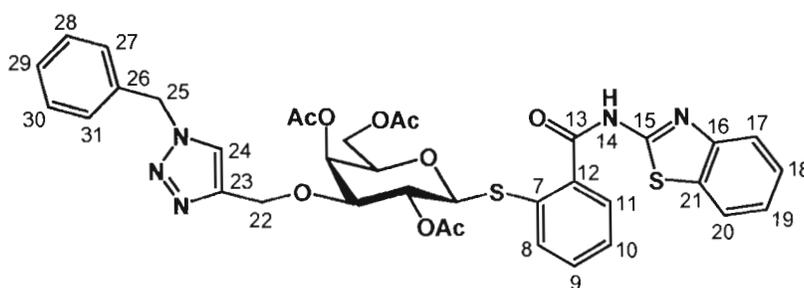
2-[Benzo(*d*)thiazol-2-ylaminocarbonyl]phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-{[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-1-thio- β -D-galactopyranoside (78**)**



Le galactoside **61** (90 mg, 0.143 mmol) est dissous dans le tétrahydrofurane (4 ml) et le 2-azidoéthanol **20** (25 mg, 0.286 mmol) ainsi que l'iodure de cuivre (3 mg, 0.0143 mmol) sont ajoutés au mélange. La diisopropyléthylamine (25 μ l, 0.143 mmol) est alors insérée et la solution est laissée sous agitation à température ambiante et sous atmosphère anhydre pour une durée de 24 heures. Du chloroforme (50 ml) est alors ajouté et la solution obtenue est lavée à l'aide de solutions aqueuses de chlorure d'ammonium (50 ml, 2 fois), de bicarbonate de sodium (50 ml, 2 fois) et d'eau (50 ml, 2 fois). Après séchage sur sulfate de sodium et concentration sous pression réduite, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne en employant un éluant formé d'abord d'acétate d'éthyle et la polarité est augmentée progressivement en ajoutant à l'acétate d'éthyle 5 % de méthanol. Le produit **78** (79 mg, 77 %) est alors obtenu sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D^{+22.2}$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.81 (d, 2H, $J_{17, 18} = J_{20, 19} = 6.6$ Hz, H-17, 20), 7.72 (dd, 1H, $J_{11, 10} = 5.8$ Hz, $J_{11, 9} = 3.0$ Hz, H-11), 7.61 (s, 1H, H-24), 7.51-7.44 (m, 3H, H-8, 18, 19), 7.33 (td, 1H, $J_{9, 8} = J_{9, 10} = 7.4$ Hz, $J_{9, 11} = 1.4$ Hz, H-9), 7.29 (td, 1H, $J_{10, 9} = J_{10, 11} = 7.5$ Hz, $J_{10, 8} = 1.6$ Hz, H-10), 5.22 (d, 1H, $J_{4, 3} = 3.0$ Hz, H-4), 5.08 (t, 1H, $J_{2, 1} = J_{2, 3} = 9.9$ Hz, H-2), 4.72 (d, 1H, $J_{1, 2} = 10.2$ Hz, H-1), 4.64 (s, 2H, H-22a, 22b), 4.43 (ddt, 2H, $J_{26, 25} = 4.7$ Hz, $J_{26a, 26b} = 18.1$ Hz, $J_{26, 27} = 14.3$ Hz, H-26a, 26b), 4.15 (m, 2H, H-6a, 6b), 3.96 (t, 2H, $J_{25, 26} = 4.7$ Hz, H-25a, 25b), 3.83-3.78 (m, 2H, H-3, 5), 2.02, 2.00, 1.83 (3s, 9H, COCH_3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.7,

170.3, 169.8 (3C, COCH_3), 166.0 (C-15), 157.9 (C-13), 148.6 (C-16), 143.9 (C-23), 138.6 (C-7), 136.5 (C-12), 132.0, 131.7, 130.0, 129.4, 128.8, 126.0, 124.3, 123.8, 121.2, 120.7 (10C, C-8, 9, 10, 11, 17, 18, 19, 20, 21, 24), 86.9 (C-1), 78.1 (C-3), 74.9 (C-5), 68.7 (C-2), 66.9 (C-4), 63.5 (C-22), 61.9 (C-6), 61.0 (C-26), 52.8 (C-25), 20.7, 20.6, 20.4 (3C, COCH_3); ESI-MS de $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}_2$: 699.2; trouvé : 700.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

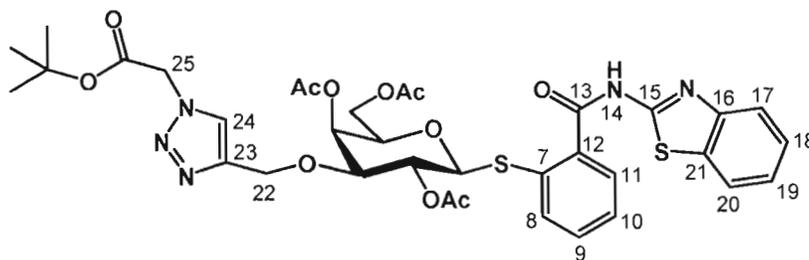
2-[Benzo(*d*)thiazol-2-ylaminocarbonyl]phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-1-thio- β -D-galactopyranoside (79)



Le galactoside **61** (90 mg, 143 μmol) est dissous dans le tétrahydrofurane (4 ml) et l'azoture de benzyle **23** (38 mg, 286 μmol) ainsi que l'iodure de cuivre (3 mg, 14.3 μmol) sont ajoutés au mélange. La diisopropyléthylamine (25 μl , 143 μmol) est alors insérée et la solution est laissée sous agitation, à température ambiante et sous atmosphère d'azote, pour une durée de 15 heures. Du chloroforme (50 ml) est alors ajouté et la solution obtenue est lavée à l'aide de solutions aqueuses de chlorure d'ammonium (50 ml, 2 fois), de bicarbonate de sodium (50 ml, 2 fois) et d'eau (50 ml, 2 fois). Après séchage sur sulfate de sodium et concentration sous pression réduite, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne en employant un éluant formé d'abord d'acétate d'éthyle et la polarité est augmentée progressivement en ajoutant à l'acétate d'éthyle 5 % de méthanol. Le produit **79** (107 mg, 98 %) est alors obtenu sous forme d'un solide blanc; p.f. 149-151 °C; $[\alpha]_{\text{D}} +28.2$ (c1.0,

méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.82 (dd, 2H, $J_{17,18} = J_{20,19} = 7.7$ Hz, $J_{17,19} = J_{20,18} = 1.4$ Hz, H-17, 20), 7.72 (dd, 1H, $J_{11,10} = 7.7$ Hz, $J_{11,9} = 1.9$ Hz, H-11), 7.50-7.43 (m, 3H, H-8, 18, 19), 7.40 (s, 1H, H-24), 7.36-7.24 (m, 7H, H-9, 10, 27, 28, 29, 30, 31), 5.48 (d, 2H, $J_{25a,25b} = 6.6$ Hz, H-25a, 25b), 5.42 (d, 1H, $J_{4,3} = 2.7$ Hz, H-4), 5.09 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.9$ Hz, H-2), 4.69 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, H-1), 4.62 (d, 2H, $J_{22a,22b} = 6.9$ Hz, H-22a, 22b), 4.24-4.20 (m, 2H, H-6a, 6b), 3.83 (t, 1H, $J_{5,6} = 6.6$ Hz, H-5), 3.76 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.3$ Hz, $J_{3,4} = 3.0$ Hz, H-3), 2.02, 1.85, 1.82 (3s, 9H, COCH_3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.2, 170.1, 169.4 (3C, COCH_3), 165.9 (C-15), 157.9 (C-13), 148.4 (C-16), 144.6 (C-23), 138.5 (C-7), 136.4 (C-12), 134.3, 132.0, 131.6, 130.0, 129.3, 129.0, 128.7, 128.0, 125.9, 123.7, 122.7, 121.1, 120.7 (16C, C-8, 9, 10, 11, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 31), 86.9 (C-1), 77.5 (C-3), 74.9 (C-5), 68.4 (C-2), 66.0 (C-4), 62.8 (C-22), 61.9 (C-6), 54.0 (C-25), 20.5, 20.4, 20.4 (3C, COCH_3); ESI-MS de $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_2$: 745.2; trouvé : 746.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

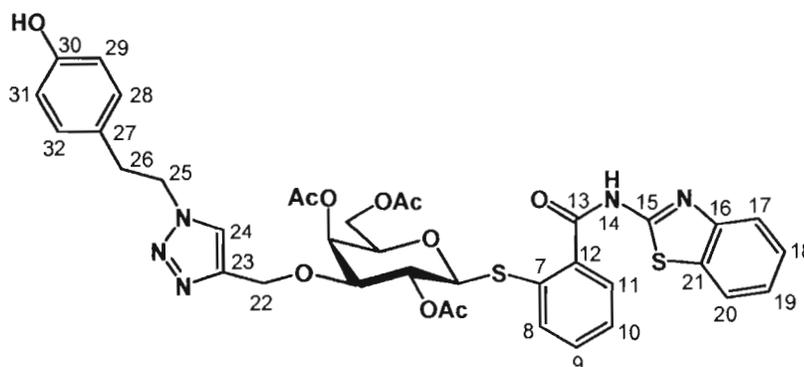
2-[Benzo(*d*)thiazol-2-ylaminocarbonyl]phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-[(1-*tert*-butoxycarbonylmethyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-1-thio- β -D-galactopyranoside (80)



Le galactoside **61** (38 mg, 60.4 μmol) est dissous dans le tétrahydrofurane (5 ml) et le 2-azidoacétate de *tert*-butyle **24** (19 mg, 121 μmol) ainsi que l'iodure de cuivre (1.2

mg, 6.04 μmol) sont ajoutés au mélange. La diisopropyléthylamine (11.0 μl , 60.4 μmol) est alors insérée et la solution est laissée sous agitation à température ambiante et sous atmosphère anhydre pour une durée de 47 heures. Le milieu réactionnel est alors repris dans le dichlorométhane (75 ml) et cette solution est lavée à l'aide de solutions aqueuses de chlorure d'ammonium (50 ml, 2 fois), de bicarbonate de sodium (50 ml, 2 fois) et d'eau (50 ml, 2 fois). Après séchage sur sulfate de sodium et concentration sous pression réduite, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne en employant un éluant formé de dichlorométhane et de méthanol, à la concentration de 0.5 % et la polarité est augmentée lentement jusqu'à celle de 1.5 % en méthanol. Un produit **80** (46 mg, 99 %) est alors obtenu sous forme de solide blanc; p.f. : 112-113 °C; $[\alpha]_D$ -5.63 (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.87-7.82 (m, 2H, H-17, 20), 7.72-7.41 (m, 1H, H-11), 7.63 (s, 1H, H-24), 7.62 (d, 1H, $J_{8,9} = 8.0$ Hz, H-8), 7.53-7.48 (m, 2H, H-18, 19), 7.38 (td, 1H, $J_{9,8} = J_{9,10} = 7.1$ Hz, $J_{9,11} = 1.4$ Hz, H-9), 7.28 (td, 1H, $J_{10,9} = J_{10,11} = 8.8$ Hz, $J_{10,8} = 1.1$ Hz, H-10), 5.43 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.0$ Hz, H-4), 5.14 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.9$ Hz, H-2), 5.03 (d, 1H, $J_{25a,25b} = 1.6$ Hz, H-25a, 25b), 4.72 (d, 1H, $J_{21a,21b} = 12.1$ Hz, H-21a), 4.71 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, H-1), 4.65 (d, 1H, $J_{21b,21a} = 12.6$ Hz, H-21b), 4.26 (d, 1H, $J_{6a,5} = 3.6$ Hz, H-6a), 4.24 (d, 1H, $J_{6b,5} = 1.9$ Hz, H-6b), 3.85 (t, 1H, $J_{5,6} = 6.3$ Hz, H-5), 3.78 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.3$ Hz, $J_{3,4} = 3.0$ Hz, H-3), 2.08, 2.03, 1.83 (3s, 9H, COCH_3), 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.3, 170.3, 169.8 (3C, COCH_3), 167.0 (C-15), 165.1 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 157.8 (C-13), 148.7 (C-16), 144.6 (C-23), 138.8 (C-7), 136.8 (C-12), 132.2, 131.8, 130.3, 129.6, 128.6, 126.0, 124.4, 123.7, 121.2, 120.9 (10C, C-8, 9, 10, 11, 17, 18, 19, 20, 21, 24), 87.2 (C-1), 83.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 77.5 (C-3), 75.1 (C-5), 68.5 (C-4), 66.2 (C-2), 62.9 (C-21), 62.1 (C-6), 51.4 (C-25), 27.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.7, 20.7, 20.4 (3C, COCH_3); ESI-MS de $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{S}_2$: 769.2; trouvé : 770.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

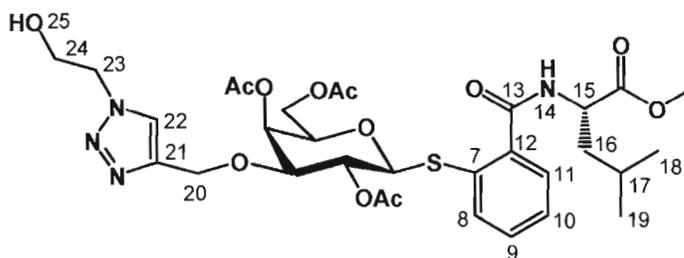
2-[Benzo(*d*)thiazol-2-ylaminocarbonyl]phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-{1-(4-hydroxyphenethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-1-thio- β -D-galactopyranoside (81)



Le glycoside **61** (30 mg, 47.7 μ mol) est dissous dans le tétrahydrofurane (2 ml) et le 4-(2-azidoethyl)phénol **27** (16 mg, 95.4 μ mol), l'iodure de cuivre (1 mg, 4.77 μ mol) et la diisopropyléthylamine (8 μ l, 47.7 μ mol) sont ajoutés à la solution qui est laissée sous agitation à température ambiante et sous atmosphère d'azote pour une durée de 12 heures. Du dichlorométhane (50ml) est alors ajouté à la solution qui est ensuite lavée à l'aide de solutions aqueuses de chlorure d'ammonium (40 ml, 2 fois), de bicarbonate de sodium (40 ml, 2 fois) et d'eau (40 ml, 2 fois). Après séchage sur sulfate de sodium et concentration sous pression réduite, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne en employant un éluant formé de dichlorométhane et de méthanol, à la concentration de 0.5 % et la polarité est augmentée lentement jusqu'à celle de 1.5 % en méthanol. Le produit **81** (31 mg, 82 %) est alors obtenu sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D +42.6$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.90-7.79 (m, 2H, H-17, 20), 7.84 (d, 1H, $J_{11, 10} = 8.5$ Hz, H-11), 7.67 (d, 1H, $J_{8, 9} = 7.4$ Hz, H-8), 7.54-7.49 (m, 2H, H-18, 19), 7.40 (t, 1H, $J_{9, 8} = J_{9, 10} = 7.4$ Hz, H-9), 7.31 (t, 1H, $J_{10, 9} = J_{10, 11} = 7.4$ Hz, H-10), 7.11 (s, 1H, H-24), 6.85 (d, 2H, $J_{28, 29} = J_{32, 31} = 8.2$ Hz, H-28, 32), 6.74 (d, 2H, $J_{29, 28} = J_{31, 32} = 8.5$ Hz, H-29, 31), 5.34 (d, 1H,

$J_{4,3} = 3.0$ Hz, H-4), 5.10 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.6$ Hz, H-2), 4.68 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, H-1), 4.62-4.49 (m, 4H, H-22a, 22b, 25a, 25b), 4.18 (d, 2H, $J_{6,5} = 5.8$ Hz, H-6a, 6b), 3.79 (t, 1H, $J_{5,6} = 6.6$ Hz, H-5), 3.52 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.6$ Hz, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3), 3.11 (t, 2H, $J_{26,25} = 6.6$ Hz, H-26a, 26b), 2.03, 1.96, 1.85 (3s, 9H, COCH₃); RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.6, 170.2, 169.7 (3C, COCH₃), 166.0 (C-15), 158.1 (C-13), 155.5 (C-30), 148.2 (C-16), 143.5 (C-23), 138.4 (C-7), 137.1 (C-12), 132.0, 131.8, 130.3, 128.2, 128.0, 126.2, 123.5, 121.4, 120.8, 118.4 (10C, C-8, 9, 10, 11, 17, 18, 19, 20, 21, 27), 129.7 (2C, C-28, 32), 124.0 (C-24), 115.7 (2C, C-29, 32), 86.2 (C-1), 78.9 (C-3), 75.0 (C-5), 68.4 (C-2), 66.0 (C-4), 62.5 (C-22), 62.2 (C-6), 51.8 (C-25), 35.5 (C-26), 20.7, 20.6, 20.5 (3C, COCH₃); ESI-MS de C₃₇H₃₇N₅O₁₀S₂ : 775.2; trouvé : 776.2 (M + H⁺).

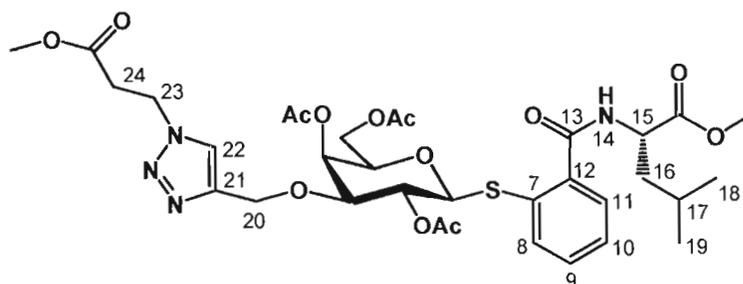
2-[(S)-1-Methoxycarbonyl-3-methylbutylaminocarbonyl]phenyl 2,4,6-tri-O-acetyl-3-O-{[1-(2-hydroxyethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-1-thio- β -D-galactopyranoside (82)



Le produit de départ **63** (344 mg, 568 μ mol) est dissous dans un mélange 1 : 1 de tétrahydrofurane et d'eau (12 ml), et le sulfate cuprique (7 mg, 28.4 μ mol) ainsi que l'ascorbate de sodium (11 mg, 56.8 μ mol) sont ajoutés au mélange. Après avoir ajouté le 2-azidoéthanol **20** (99 mg, 1.14 mmol), la solution est laissée sous agitation et à température ambiante pour une durée de 15 heures. Le milieu réactionnel est

alors repris dans de l'eau (100 ml) et une extraction au chloroforme (80 ml, 3 fois) est effectuée. La phase organique recombinaée est lavée à l'aide de solutions aqueuses de chlorure d'ammonium saturée (100 ml, 2 fois), de bicarbonate de sodium saturée (100 ml, 2 fois) et d'eau (100 ml, 2 fois). Après séchage sur sulfate de sodium anhydre et concentration sous pression réduite, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne en employant un éluant formé de dichlorométhane et de méthanol à la concentration de 3 %. Un produit **82** (261 mg, 66 %) est isolé sous forme d'une huile incolore ; $[\alpha]_D +4.50$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.65 (dd, 1H, $J_{11,10} = 7.7$ Hz, $J_{11,9} = 1.6$ Hz, H-11), 7.61 (s, 1H, H-22), 7.54 (dd, 1H, $J_{8,9} = 6.9$ Hz, $J_{8,10} = 1.6$ Hz, H-8), 7.33 (m, 2H, H-9, 10), 6.96 (d, 1H, $J_{14,15} = 8.2$ Hz, H-14), 5.25 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.0$ Hz, H-4), 5.09 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.6$ Hz, H-2), 4.75 (m, 1H, H-15), 4.70 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, H-1), 4.63 (s, 2H, H-20a, 20b), 4.69 (ddt, 2H, $J_{24,23} = 4.7$ Hz, $J_{24a,24b} = 17.0$ Hz, $J_{24,25} = 14.3$ Hz, H-24a, 24b), 4.02 (d, 2H, $J_{6,5} = 6.3$ Hz, H-6a, 6b), 3.94 (m, 2H, H-23a, 23b), 3.77 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.6$ Hz, $J_{3,4} = 3.0$ Hz, H-3), 3.74 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.68 (m, 1H, H-5), 2.07, 2.01, 1.94 (3s, 9H, COCH_3), 1.67 (m, 3H, H-16a, 16b, 17), 0.96 (d, 3H, $J_{18,17} = 5.8$ Hz, H-18a, 18b, 18c), 0.94 (d, 3H, $J_{19,17} = 5.2$ Hz, H-19a, 19b, 19c); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 172.8 (CO_2CH_3), 170.6, 170.2, 169.7 (3C, COCH_3), 167.6 (C-13), 144.0 (C-21), 139.1 (C-7), 133.6 (C-12), 130.5 (C-9), 130.2 (C-11), 128.7 (C-8), 128.1 (C-10), 124.3 (C-22), 86.4 (C-1), 78.0 (C-3), 77.2 (C-5), 74.6 (C-2), 68.4 (C-4), 63.4 (C-20), 61.7 (C-6), 60.9 (C-24), 52.8 (CO_2CH_3), 52.1 (C-15), 51.1 (C-23), 41.3 (C-16), 24.8 (C-17), 22.7 (C-18), 21.9 (C-19), 20.7, 20.7, 20.4 (3C, COCH_3); ESI-MS de $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 694.3; trouvé : 695.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

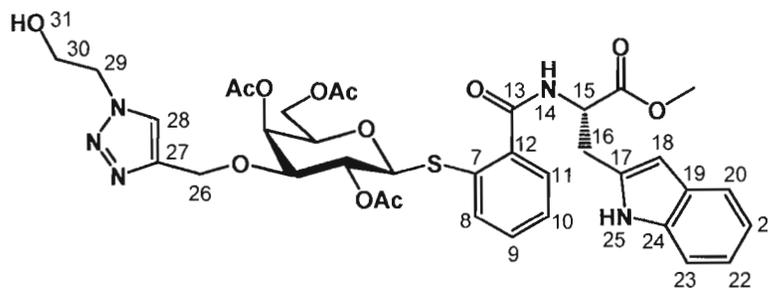
2-[(*S*)-1-Methoxycarbonyl-3-methylbutylaminocarbonyl]phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-{[1-(2-methoxycarbonylethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-1-thio- β -D-galactopyranoside (83**)**



Le glycoside **63** (14 mg, 23.1 μ mol) est dissous dans le tétrahydrofurane (3 ml) et le 3-azidopropanoate de méthyle **26** (6 mg, 46.2 μ mol), l'iodure de cuivre (0.4 mg, 23.1 μ mol) et la diisopropyléthylamine (4 μ l, 23.1 μ mol) sont ajoutés à la solution qui est laissée sous agitation à température ambiante et sous atmosphère d'azote pour une durée de 31 heures. Du dichlorométhane (30ml) est alors ajouté à la solution qui est ensuite lavée à l'aide de solutions aqueuses de chlorure d'ammonium (20 ml, 2 fois), de bicarbonate de sodium (20 ml, 2 fois) et d'eau (20 ml, 2 fois). Après séchage sur sulfate de sodium et concentration sous pression réduite, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne en employant un éluant formé de dichlorométhane et de méthanol, à la concentration de 0.5 % et la polarité est augmentée lentement jusqu'à celle de 1.5 % en méthanol. Le produit **83** (15 mg, 88 %) est alors obtenu sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D^{25} +42.6$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.70-7.67 (m, 1H, H-11), 7.62-7.59 (m, 1H, H-8), 7.59 (s, 1H, H-22), 7.41-7.35 (m, 2H, H-9, 10), 6.91 (d, 1H, $J_{14, 15} = 8.0$ Hz, H-14), 5.42 (d, 1H, $J_{4, 3} = 2.5$ Hz, H-4), 5.16 (t, 1H, $J_{2, 1} = J_{2, 3} = 9.9$ Hz, H-2), 4.81-4.76 (m, 1H, H-15), 4.71 (d, 1H, $J_{1, 2} = 10.2$ Hz, H-1), 4.69-4.61 (m, 2H, H-20a, 20b), 4.65 (t, 2H, $J_{23, 24} = 6.3$ Hz, H-23a, 23b), 4.11 (d, 2H, $J_{6, 5} = 6.3$ Hz, H-6a, 6b), 3.82 (t, 1H, $J_{5, 6} = 5.8$ Hz, H-5), 3.79 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.75 (dd, 1H, $J_{3, 2} = 9.9$ Hz, $J_{3, 4} = 3.3$ Hz, H-3), 3.71 (s, 3H,

CHCO₂CH₃), 2.98 (t, 2H, $J_{24, 23} = 6.5$ Hz, H-24a, 24b), 2.15, 2.05, 1.99 (3s, 9H, COCH₃), 1.74-1.65 (m, 3H, H-16a, 16b, 17), 1.00 (d, 3H, $J_{18, 17} = 6.0$ Hz, H-18a, 18b, 18c), 0.98 (d, 3H, $J_{19, 17} = 5.8$ Hz, H-19a, 19b, 19c); RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 172.9 (CHCO₂CH₃), 170.9, 170.3, 170.2 (3C, COCH₃), 169.6 (CH₂CO₂CH₃), 167.5 (C-13), 144.3 (C-21), 139.3 (C-7), 133.9 (C-12), 130.6 (C-9), 130.2 (C-11), 129.0 (C-8), 128.3 (C-10), 123.8 (C-22), 86.7 (C-1), 77.9 (C-3), 74.8 (C-5), 68.8 (C-4), 66.4 (C-2), 63.3 (C-20), 61.9 (C-6), 52.2, 51.2 (2C, CO₂CH₃), 45.5 (C-15), 41.5 (C-23), 34.3 (C-16), 29.7 (C-17), 24.9 (C-24), 22.8 (C-18), 22.1 (C-19), 20.8, 20.7, 20.6 (3C, COCH₃); ESI-MS de C₃₃H₄₄N₄O₁₃S : 736.3; trouvé : 737.2 (M + H⁺).

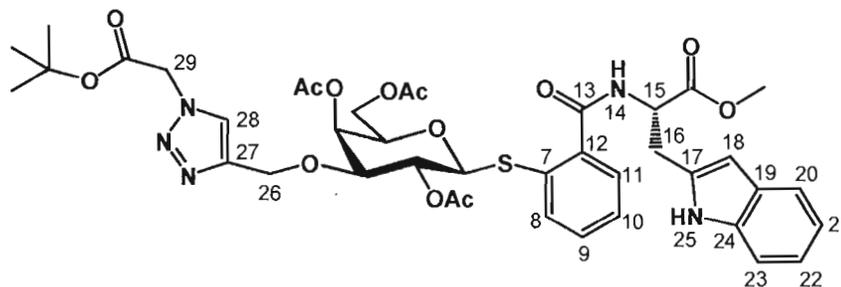
2-[(*S*)-1-Methoxycarbonyl-2-(1*H*-indol-2-yl)ethylaminocarbonyl]phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-{[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-1-thio-β-D-galactopyranoside (84**)**



Le galactoside **64** (72 mg, 0.106 mmol) est dissous dans le tétrahydrofurane (5 ml) et le 2-azidoéthanol **20** (18 mg, 0.212 mmol) ainsi que l'iodure de cuivre (2 mg, 10.6 μmol) sont ajoutés au mélange. La diisopropyléthylamine (20 μl, 0.106 mmol) est alors insérée et la solution est laissée sous agitation, à température ambiante et sous atmosphère anhydre, pour une durée de 17 heures. Le milieu réactionnel est alors repris dans le dichlorométhane (100 ml) et cette solution est lavée à l'aide de solutions aqueuses de chlorure d'ammonium saturée (2 fois 100 ml), de bicarbonate

de sodium saturée (2 fois 100 ml) et d'eau (1 fois 100 ml). Après séchage sur sulfate de sodium anhydre et concentration sous pression réduite, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne en employant un éluant formé de dichlorométhane et de méthanol, à la concentration de 1 % et la polarité est augmentée lentement jusqu'à celle de 2 % en méthanol. Un produit **84** (70 mg, 86 %) est alors obtenu sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D +8.72$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.53 (s, 1H, H-25), 7.64 (d, 1H, $J_{11, 10} = 7.7$ Hz, H-11), 7.56 (d, 1H, $J_{20, 21} = 7.7$ Hz, H-20), 7.46 (d, 1H, $J_{8, 9} = 7.1$ Hz, H-8), 7.33 (t, 1H, $J_{9, 8} = J_{9, 10} = 7.7$ Hz, H-9), 7.31-7.25 (m, 3H, H-10, 14, 18), 7.07 (t, 1H, $J_{22, 21} = J_{22, 23} = 7.1$ Hz, H-22), 7.12 (s, 1H, H-14), 7.11 (s, 1H, H-28), 7.07 (t, 1H, $J_{21, 20} = J_{21, 22} = 7.7$ Hz, H-21), 6.94 (d, 1H, $J_{23, 22} = 7.7$ Hz, H-23), 5.36 (d, 1H, $J_{4, 3} = 3.0$ Hz, H-4), 5.14 (t, 1H, $J_{2, 1} = J_{2, 3} = 9.9$ Hz, H-2), 5.07 (m, 1H, H-15), 4.66 (d, 1H, $J_{1, 2} = 9.9$ Hz, H-1), 4.72-4.61 (m, 2H, H-26a, 26b), 4.57 (t, 2H, $J_{30, 29} = 5.2$ Hz, H-30a, 30b), 4.42 (t, 2H, $J_{29, 30} = 5.2$ Hz, H-29a, 29b), 4.01 (d, 2H, $J_{6, 5} = 6.3$ Hz, H-6a, 6b), 3.94 (t, 1H, $J_{5, 6} = 6.0$ Hz, H-5), 3.70 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.64 (m, 1H, H-3), 3.43-3.38 (m, 2H, H-16a, 16b), 2.04, 1.97, 1.92 (3s, 9H, COCH_3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 171.7 (CO_2CH_3), 170.1, 170.0, 169.4 (3C, COCH_3), 167.4 (C-13), 144.4 (C-27), 143.8 (C-7), 138.7 (C-24), 135.8 (C-12), 133.4 (C-17), 130.2 (C-9), 128.4 (C-11), 127.8 (C-19), 124.1 (C-28), 123.2 (C-8), 122.8 (C-10), 121.7 (C-21), 119.1 (C-22), 118.3 (C-20), 111.0 (C-23), 109.5 (C-18), 85.7 (C-1), 77.7 (C-3), 74.3 (C-5), 68.6 (C-4), 66.3 (C-2), 63.0 (C-30), 62.0 (C-6), 61.6 (C-26), 53.3 (C-15), 52.1 (CO_2CH_3), 48.8 (C-29), 27.2 (C-16), 20.4, 20.4, 20.3 (3C, COCH_3); ESI-MS de $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_{12}\text{S}$: 767.3; trouvé : 768.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

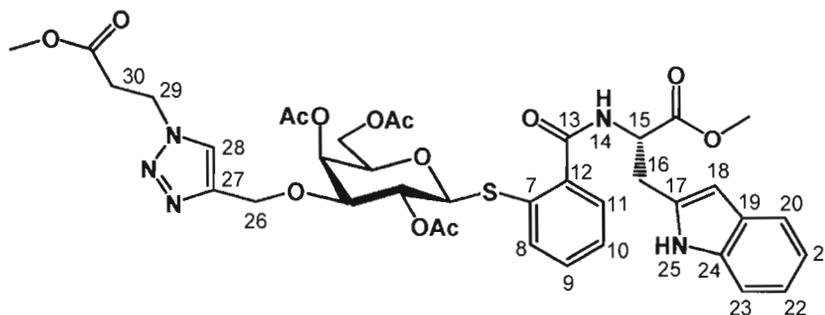
2-[(*S*)-1-Methoxycarbonyl-2-(1*H*-indol-2-yl)ethylaminocarbonyl]phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-[(1-*tert*-butoxycarbonylmethyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-1-thio- β -D-galactopyranoside (85**)**



Le galactoside **64** (100 mg, 0.147 mmol) est dissous dans le tétrahydrofurane (10 ml) et l'azidoacétate de *tert*-butyle **24** (26 mg, 0.294 mmol) ainsi que l'iodure de cuivre (3 mg, 14.7 μ mol) sont ajoutés au mélange. La diisopropyléthylamine (3 μ l, 0.147 mmol) est alors insérée et la solution est laissée sous agitation, à température ambiante et sous atmosphère anhydre, pour une durée de 19 heures. Le milieu réactionnel est alors repris dans le dichlorométhane (50 ml) et cette solution est lavée à l'aide de solutions aqueuses de chlorure d'ammonium saturée (3 fois 50 ml), de bicarbonate de sodium saturée (3 fois 50 ml) et d'eau (3 fois 50 ml). Après séchage sur sulfate de sodium anhydre et concentration sous pression réduite, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne en employant un éluant formé de dichlorométhane et de méthanol, à la concentration de 0.5 % et la polarité est augmentée lentement jusqu'à celle de 1.5 % en méthanol. Un produit **85** (97 mg, 79 %) est alors obtenu sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D +2.94$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.55 (s, 1H, H-25), 7.63 (d, 1H, $J_{11, 10} = 7.7$ Hz, H-11), 7.55 (d, 1H, $J_{20, 21} = 7.7$ Hz, H-20), 7.48 (dd, 1H, $J_{8, 9} = 7.4$ Hz, $J_{8, 10} = 1.9$ Hz, H-8), 7.33 (t, 1H, $J_{9, 8} = J_{9, 10} = 7.7$ Hz, H-9), 7.32-7.28 (m, 4H, H-9, 10, 18, 28), 7.15 (t, 1H, $J_{22, 21} = J_{22, 23} = 7.1$ Hz, H-22), 7.12 (s, 1H, H-14), 7.06 (t, 1H, $J_{21, 20} = J_{21, 22} = 7.1$ Hz, H-21), 6.99 (d, 1H, $J_{23, 22} = 7.4$ Hz, H-23), 5.47 (d, 1H, $J_{4, 3} = 3.3$ Hz, H-4),

5.13 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.9$ Hz, H-2), 5.11 (d, 1H, $J_{29a,29b} = 17.3$ Hz, H-29a), 5.04 (d, 1H, $J_{29b,29a} = 17.3$ Hz, H-29b), 4.64 (d, 1H, $J_{26a,26b} = 13.5$ Hz, H-26a), 4.57 (d, 1H, $J_{26b,26a} = 13.5$ Hz, H-26b), 4.51 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, H-1), 4.01 (d, 2H, $J_{6,5} = 6.3$ Hz, H-6a, 6b), 3.71 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.69-3.48 (m, 4H, H-3, 5, 16a, 16b), 3.42 (t, 1H, $J_{15,16} = 6.0$ Hz, H-15), 2.06, 2.00, 1.94 (3s, 9H, COCH_3), 1.48 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 171.8 (CO_2CH_3), 170.2, 170.0, 169.6 (3C, COCH_3), 167.3 (C-13), 164.0 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 148.0 (C-27), 138.8 (C-7), 135.8 (C-24), 133.5 (C-12), 130.2 (C-17), 130.0 (C-9), 128.7 (C-11), 127.9 (C-19), 127.4 (C-8), 122.9 (C-10), 121.8 (C-21), 119.2 (C-22), 118.4 (C-20), 111.0 (C-23), 109.7 (C-18), 85.8 (C-1), 83.9 (C-3), 82.2 (C-5), 74.4 (C-28), 68.3 (C-4), 65.5 (C-2), 61.6 (C-6), 61.5 (C-26), 53.3 (C-15), 52.1 (CO_2CH_3), 51.8 (C-29), 29.4 (C-16), 27.7 (3C, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.7, 20.5, 20.4 (3C, COCH_3); ESI-MS de $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_{13}\text{S}$: 837.3; trouvé : 838.3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

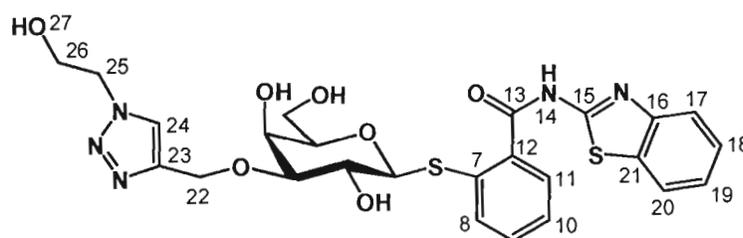
2-[(*S*)-1-Methoxycarbonyl-2-(1*H*-indol-2-yl)ethylaminocarbonyl]phenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-{[1-(2-methoxycarbonylethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-1-thio- β -D-galactopyranoside (86**)**



Le galactoside **64** (190 mg, 0.279 mmol) est dissous dans le tétrahydrofurane (6 ml) et le 3-azidopropanoate de méthyle **26** (72 mg, 0.558 mmol) ainsi que l'iodure de

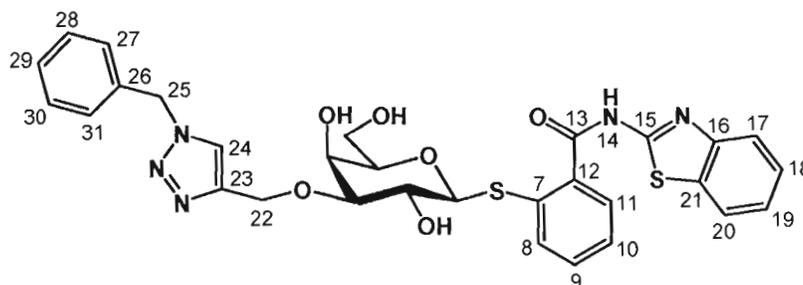
cuivre (5 mg, 27.9 μmol) sont ajoutés au mélange. La diisopropyléthylamine (80 μl , 0.279 mmol) est alors insérée et la solution est laissée sous agitation, à température ambiante et sous atmosphère anhydre, pour une durée de 19 heures. Le milieu réactionnel est alors repris dans le dichlorométhane (100 ml) et cette solution est lavée à l'aide de solutions aqueuses de chlorure d'ammonium saturée (3 fois 100 ml), de bicarbonate de sodium saturée (3 fois 100 ml) et d'eau (2 fois 100 ml). Après séchage sur sulfate de sodium anhydre et concentration sous pression réduite, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne en employant un éluant formé de dichlorométhane et de méthanol, à la concentration de 1 % et la polarité est augmentée lentement jusqu'à celle de 2 % en méthanol. Un produit **86** (143 mg, 63 %) est alors obtenu sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_{\text{D}} +9.26$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.88 (s, 1H, H-25), 7.63 (d, 1H, $J_{11, 10} = 8.0$ Hz, H-11), 7.56 (s, 1H, H-28), 7.53 (d, 1H, $J_{20, 21} = 7.7$ Hz, H-20), 7.41 (dd, 1H, $J_{8, 9} = 6.0$ Hz, $J_{8, 10} = 1.4$ Hz, H-8), 7.28 (s, 1H, H-28), 7.33-7.22 (m, 2H, H-9, 10), 7.11 (t, 1H, $J_{22, 21} = J_{22, 23} = 6.9$ Hz, H-22), 7.07 (s, 1H, H-18), 7.06 (s, 1H, H-14), 7.03 (t, 1H, $J_{21, 20} = J_{21, 22} = 7.1$ Hz, H-21), 6.95 (1H, d, $J_{23, 22} = 7.7$ Hz, H-23), 5.34 (d, 1H, $J_{4, 3} = 3.3$ Hz, H-4), 5.12 (t, 1H, $J_{2, 1} = J_{2, 3} = 9.6$ Hz, H-2), 5.05 (m, 2H, H-26a, 26b), 4.68-4.56 (m, 2H, H-29a, 29b), 4.57 (d, 1H, $J_{1, 2} = 9.9$ Hz, H-1), 3.99 (d, 2H, $J_{6, 5} = 6.3$ Hz, H-6a, 6b), 3.68-3.61 (m, 2H, H-3, 5), 3.68 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.65 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.44-3.36 (m, 3H, H-15, 16a, 16b), 2.92 (t, 2H, $J_{30, 29} = 6.6$ Hz, H-30a, 30b), 2.02, 1.96, 1.91 (3s, 9H, COCH_3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 171.9 (C-32), 170.4 (C-31), 170.2, 170.1, 169.6 (3C, COCH_3), 167.6 (C-13), 147.8 (C-27), 138.9 (C-7), 136.0 (C-24), 133.6 (C-12), 130.4 (C-17), 130.4 (C-9), 128.6 (2C, C-11, 19), 128.0 (C-8), 127.5 (C-10), 123.1 (C-21), 121.9 (C-22), 119.3 (C-20), 118.5 (C-23), 111.2 (C-28), 109.8 (C-18), 86.0 (C-1), 81.5 (C-3), 74.6 (C-5), 74.6 (C-5), 68.6 (C-4), 66.0 (C-2), 62.1 (C-6), 61.8 (C-26), 53.5 (C-15), 52.3 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 52.1 (CHCO_2CH_3), 46.1 (C-29), 33.5 (C-16), 27.5 (C-30), 20.9, 20.6, 20.6 (3C, COCH_3); ESI-MS de $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_{13}\text{S}$: 809.3; trouvé : 810.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

2-[Benzo(*d*)thiazol-2-ylaminocarbonyl]phenyl 3-*O*-{[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-1-thio- β -D-galactopyranoside (87)



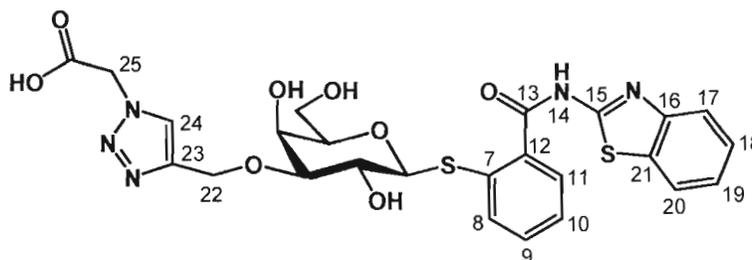
Procédure générale de dé-*O*-acétylation; solide blanc; p.f. : 134-135 °C; $[\alpha]_D$ -8.68 (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.89 (t, 1H, $J_{19, 18} = J_{19, 20} = 4.7$ Hz, H-19), 7.81 (d, 2H, $J_{17, 18} = J_{20, 19} = 7.1$ Hz, H-17, 20), 7.72 (d, 1H, $J_{11, 10} = 8.0$ Hz, H-11), 7.62 (s, 1H, H-24), 7.47-7.44 (m, 2H, H-8, 18), 7.40 (t, 1H, $J_{9, 8} = J_{9, 10} = 7.4$ Hz, H-9), 7.30 (t, 1H, $J_{10, 9} = J_{10, 11} = 7.7$ Hz, H-10), 4.94 (s, 2H, H-22a, 22b), 4.69 (t, 2H, $J_{26, 25} = 9.3$ Hz, H-26a, 26b), 4.58 (d, 1H, $J_{1, 2} = 10.8$ Hz, H-1), 4.31 (s, 2H, H-25a, 25b), 4.22 (s, 1H, H-4), 4.00-3.85 (m, 3H, H-2, 6a, 6b), 3.55 (s, 1H, H-5), 3.45 (s, 1H, H-3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 166.6 (C-15), 159.0 (C-13), 147.9 (C-16), 143.8 (C-23), 139.3 (C-7), 138.5 (C-12), 132.1, 131.3, 131.0, 127.4, 126.4, 124.4, 121.3, 120.6, 120.3 (10C, C-8, 9, 10, 11, 17, 18, 19, 20, 21, 24), 90.5 (C-1), 82.8 (C-3), 79.9 (C-5), 67.5 (C-2), 67.3 (C-4), 63.0 (C-22), 62.3 (C-6), 60.5 (C-26), 52.8 (C-25); ESI-MS de $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$: 573.1; trouvé : 574.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

2-[Benzo(*d*)thiazol-2-ylaminocarbonyl]phenyl 3-*O*-[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-1-thio- β -D-galactopyranoside (88)



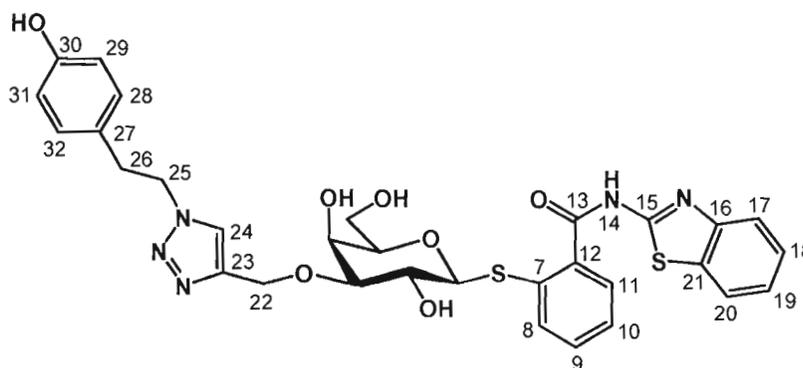
Procédure générale de dé-*O*-acétylation; solide blanc; p.f. : 174-177 °C; $[\alpha]_D -15.1$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.87 (d, 1H, $J_{8,9} = 9.1$ Hz, H-8), 7.81 (d, 2H, $J_{17,18} = J_{20,19} = 7.7$ Hz, H-17, 20), 7.72 (d, 1H, $J_{11,10} = 8.0$ Hz, H-11), 7.49 (s, 1H, H-24), 7.55-7.21 (9H, H-9, 10, 18, 19, 27, 28, 29, 30, 31), 5.46 (d, 2H, $J_{25a,25b} = 10.2$ Hz, H-25a, 25b), 4.78 (d, 2H, $J_{22a,22b} = 5.8$ Hz, H-22a, 22b), 4.68 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.6$ Hz, H-1), 4.22 (d, 1H, $J_{4,3} = 2.5$ Hz, H-4), 4.08 (d, 1H, $J_{6a,5} = 4.9$ Hz, H-6a), 4.03 (d, 1H, $J_{6b,5} = 4.9$ Hz, H-6b), 3.96 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 9.6$ Hz, H-2), 3.60 (m, 1H, H-5), 3.54 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9.1$ Hz, $J_{3,4} = 3.0$ Hz, H-3); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 166.2 (C-15), 158.7 (C-13), 147.1 (C-16), 144.7 (C-23), 139.3 (C-7), 138.8 (C-12), 134.0, 131.9, 131.2, 130.9, 129.9, 128.8, 128.6, 127.8, 126.1, 123.9, 122.3, 121.1, 120.2 (16C, C-8, 9, 10, 11, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 31), 90.4 (C-1), 82.8 (C-3), 80.0 (C-5), 67.8 (C-2), 67.1 (C-4), 63.0 (C-22), 62.4 (C-6), 53.9 (C-25); ESI-MS de $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$: 619.2; trouvé : 620.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

2-[Benzo(*d*)thiazol-2-ylaminocarbonyl]phenyl 3-*O*-{[1-(carboxymethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-1-thio- β -D-galactopyranoside (89**)**



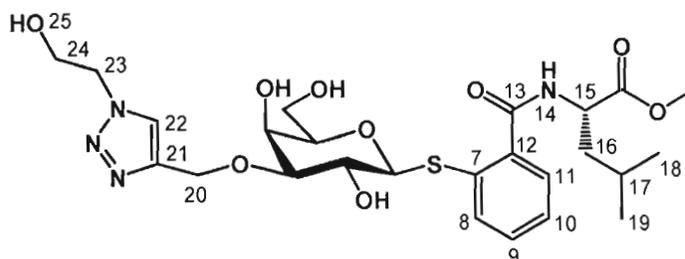
Le composé **80** (57 mg, 74.0 μ mol) est dissous dans un mélange 1 : 1 de méthanol et d'eau (20 ml), puis une solution aqueuse 1 M d'hydroxyde de sodium (1 ml) est ajoutée à la mixture. La solution est laissée sous agitation pour une durée de 30 minutes, temps auquel l'analyse CCM montre l'entière disparition du produit de départ et l'apparition d'un nouveau produit de plus forte polarité. Le pH est alors neutralisé en employant de la résine acide et la solution est filtrée puis concentrée sous pression réduite. Après purification à l'aide d'une chromatographie sur colonne de silice miniature en employant un éluant formé de dichlorométhane et de méthanol mis à la concentration de 10 %, l'acide carboxylique **89** (43 mg, quant.) est isolé sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D -3.44$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 8.02 (s, 1H, H-14), 8.00 (s, 1H, H-24), 7.79-7.31 (m, 8H, H-8, 9, 10, 11, 17, 18, 19, 20), 5.06 (s, 2H, H-25a, 25b), 4.74 (d, 1H, $J_{22a, 22b} = 13.5$ Hz, H-22a), 4.65 (d, 1H, $J_{22b, 22a} = 13.5$ Hz, H-22b), 4.00 (s, 1H, H-4), 3.64-3.38 (m, 6H, H-1, 2, 3, 5, 6a, 6b), 1.22 (s, 3H, OH); RMN ^{13}C (75.4 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 175.4 (CO $_2$ H), 167.0 (C-15), 158.3 (C-13), 148.3 (C-16), 144.3 (C-23), 135.6, 133.9, 131.5, 131.4, 129.7, 128.8, 126.3, 125.7, 125.2, 123.8, 121.8, 120.5 (12C, C-7, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 18, 19, 20, 21, 24), 86.7 (C-1), 82.5 (C-3), 79.2 (C-5), 68.0 (C-2), 64.9 (C-4), 62.3 (C-6), 60.5 (C-26); ESI-MS de C $_{25}$ H $_{25}$ N $_5$ O $_8$ S $_2$: 587.1; trouvé : 588.0 (M + H $^+$).

2-[Benzo(*d*)thiazol-2-ylaminocarbonyl]phenyl 3-*O*-{[1-(4-hydroxyphenethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-1-thio- β -D-galactopyranoside (90)



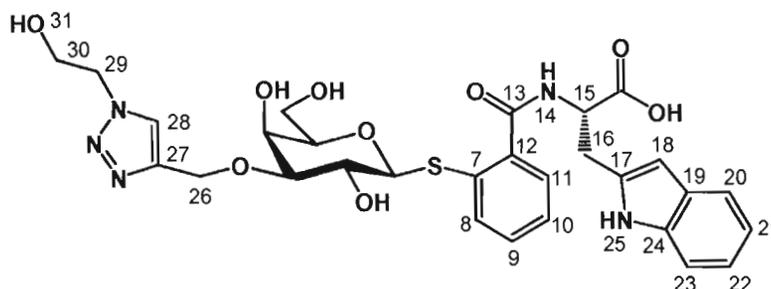
Procédure générale de dé-*O*-acétylation; huile insolore; $[\alpha]_D -2.66$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.88 (d, 1H, $J_{17, 18} = 7.7$ Hz, H-17), 7.85 (d, 1H, $J_{20, 19} = 6.9$ Hz, H-20), 7.79 (s, 1H, H-24), 7.68 (t, 2H, $J_{18, 17} = J_{18, 19} = J_{19, 20} = 7.7$ Hz, H-18, 19), 7.53-7.41 (m, 2H, H-8, 11), 7.40 (t, 1H, $J_{9, 8} = J_{9, 10} = 7.1$ Hz, H-9), 7.29 (t, 1H, $J_{10, 9} = J_{10, 11} = 7.1$ Hz, H-10), 6.87 (d, 2H, $J_{28, 29} = J_{32, 31} = 8.2$ Hz, H-28, 32), 6.62 (d, 2H, $J_{29, 28} = J_{31, 32} = 8.5$ Hz, H-29, 31), 4.75 (d, 1H, $J_{22a, 22b} = 12.7$ Hz, H-22a), 4.67 (d, 1H, $J_{22b, 22a} = 12.4$ Hz, H-22b), 4.62 (d, 1H, $J_{1, 2} = 9.6$ Hz, H-1), 4.52 (t, 2H, $J_{25, 26} = 7.1$ Hz, H-25a, 25b), 4.02 (d, 1H, $J_{4, 3} = 2.2$ Hz, H-4), 3.89-3.83 (m, 1H, H-5), 3.69 (t, 1H, $J_{2, 1} = J_{2, 3} = 9.3$ Hz, H-2), 3.66-3.59 (m, 2H, H-6a, 6b), 3.40 (dd, 1H, $J_{3, 2} = 9.1$ Hz, $J_{3, 4} = 2.7$ Hz, H-3), 3.03 (t, 2H, $J_{26, 25} = 7.1$ Hz, H-26a, 26b); RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 168.9 (C-13), 160.2 (C-15), 157.4 (C-30), 148.9 (C-16), 143.0 (C-23), 139.5 (C-7), 137.4 (C-12), 132.9, 131.0, 130.8, 129.1, 128.9, 127.5, 125.3, 122.6, 121.4, 117.9 (10C, C-8, 9, 10, 11, 17, 18, 19, 20, 21, 27), 130.8, (2C, C-28, 32), 116.4 (2C, C-29, 31), 89.8 (C-1), 83.8 (C-3), 81.7 (C-5), 69.3 (C-2), 67.6 (C-4), 63.3 (C-22), 63.0 (C-6), 53.2 (C-25), 36.5 (C-26); ESI-MS de $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$: 649.2; trouvé : 650.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

2-[(*S*)-1-Methoxycarbonyl-3-methylbutylaminocarbonyl]phenyl 3-*O*-{[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-1-thio- β -D-galactopyranoside (91)



Procédure générale de dé-*O*-acétylation (Rdt quant.); solide blanc; p.f. : 70-75 °C; $[\alpha]_D +24.8$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 8.71 (2d, 1H, $J_{14, 15} = 7,7$ Hz, H-14), 8.05 (s, 1H, H-22), 7.66 (d, 1H, $J_{11, 10} = 8.2$ Hz, H-11), 7.42 (d, 1H, $J_{8, 9} = 7.4$ Hz, H-8), 7.41 (t, 1H, $J_{9, 8} = J_{9, 10} = 7.4$ Hz, H-9), 7.28 (t, 1H, $J_{10, 9} = J_{10, 11} = 7.7$ Hz, H-10), 5.36 (t, 1H, $J_{24a, 23} = 5.8$ Hz, H-24a), 5.05 (t, 1H, $J_{24b, 23} = 5.2$ Hz, H-24b), 4.69 (d, 1H, $J_{1, 2} = 10.4$ Hz, H-1), 4.63 (d, 1H, $J_{20a, 20b} = 5.2$ Hz, H-20a), 4.62 (d, 1H, $J_{20b, 20a} = 5.8$ Hz, H-20b), 4.43 (m, 1H, H-15), 4.38 (t, 2H, $J_{23, 24} = 5.5$ Hz, H-23a, 23b), 3.99 (d, 1H, $J_{4, 3} = 3.6$ Hz, H-4), 3.78 (d, 1H, $J_{6a, 5} = 5.2$ Hz, H-6a), 3.74 (d, 1H, $J_{6b, 5} = 4.9$ Hz, H-6b), 3.66 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.59-3.26 (m, 3H, H-2, 3, 5), 1.76-1.66 (m, 2H, H-16a, 16b), 1.56-1.53 (m, 1H, H-17), 0.92 (d, 3H, $J_{18, 17} = 6.0$ Hz, H-18a, 18b, 18c), 0.90 (d, 3H, $J_{19, 17} = 6.0$ Hz, H-19a, 19b, 19c); RMN ^{13}C (75.4 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 173.9 (CO₂CH₃), 169.0 (C-13), 143.9 (C-21), 140.1 (C-7), 137.0 (C-12), 130.6 (C-9), 129.0 (C-11), 128.6 (C-8), 128.1 (C-10), 124.5 (C-22), 87.6 (C-1), 82.4 (C-3), 78.6 (C-5), 68.1 (C-2), 66.2 (C-4), 66.1 (C-20), 62.2 (C-6), 60.5 (C-24), 52.8 (C-15), 52.4 (CO₂CH₃), 51.5 (C-23), 41.0 (C-16), 24.9 (C-17), 22.9 (C-18), 21.8 (C-19); ESI-MS de C₂₅H₃₆N₄O₉S : 568.2; trouvé : 569.2 (M + H⁺).

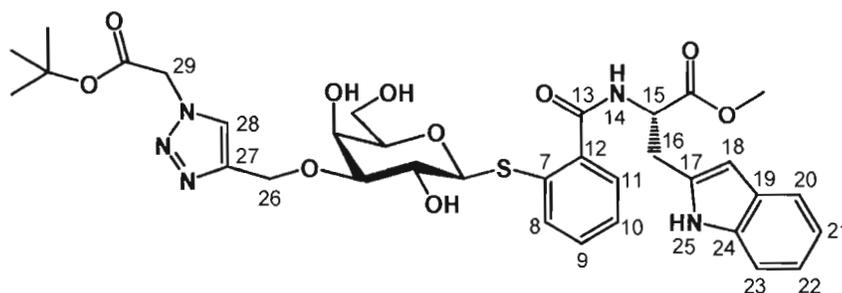
2-[(*S*)-1-Carboxy-2-(1*H*-indol-2-yl)ethylaminocarbonyl]phenyl 3-*O*-{[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-1-thio- β -D-galactopyranoside (92**)**



Le composé **84** (36 mg, 46.8 μ mol) est dissous dans le méthanol (10 ml) et une solution aqueuse 1 M d'hydroxyde de sodium (5 ml) est ajoutée au mélange qui est laissé sous agitation et à température ambiante. Après une durée de 20 minutes, temps auquel l'analyse CCM montre la disparition totale du produit de départ et l'apparition d'un produit de plus forte polarité, le pH du milieu est neutralisé à l'aide de résine acide et la solution est filtrée puis concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur colonne miniature, à l'aide d'un éluant formé de dichlorométhane et de méthanol à la concentration de 10 %, permet d'obtenir le composé **92** (27 mg, 92 %) sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D^{+13.5}$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10.8 (CO₂H), 8.64 (d, 1H, $J_{14, 15} = 8.0$ Hz, H-14), 8.05 (s, 1H, H-25), 7.64 (d, 1H, $J_{11, 10} = 7.4$ Hz, H-11), 7.57 (d, 1H, $J_{20, 21} = 7.7$ Hz, H-20), 7.40-7.20 (m, 6H, 8, 9, 10, 18, 23, 28), 7.07 (t, 1H, $J_{22, 21} = J_{22, 23} = 7.1$ Hz, H-22), 6.99 (t, 1H, $J_{21, 20} = J_{21, 22} = 7.1$ Hz, H-21), 4.74 (d, 1H, $J_{26a, 26b} = 12.6$ Hz, H-26a), 4.64 (d, 1H, $J_{26b, 26a} = 12.6$ Hz, H-26b), 4.59 (m, 2H, H-1, 15), 4.37 (t, 2H, $J_{30, 29} = 4.9$ Hz, H-30a, 30b), 3.76 (t, 2H, $J_{29, 30} = 5.2$ Hz, H-29a, 29b), 3.54-3.16 (m, 8H, H-2, 3, 4, 5, 6a, 6b, 16a, 16b); RMN ^{13}C (75.4 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 173.3 (CO₂H), 168.0 (C-13), 144.4 (C-27), 136.1 (C-7), 136.0 (C-24), 134.9 (C-12), 130.3 (C-17), 129.5 (C-9), 127.9 (C-11), 127.2 (C-19), 125.3 (C-28), 124.2 (C-8), 123.7 (C-10), 120.9 (C-21), 118.4 (C-22), 118.1 (C-20), 111.4 (C-23), 110.1

(C-18), 86.3 (C-1), 82.3 (C-3), 79.0 (C-5), 68.1 (C-4), 64.9 (C-2), 62.3 (C-26), 59.9 (C-6), 53.5 (C-15), 52.1 (C-30), 48.6 (C-29), 26.7 (C-16); ESI-MS de $C_{29}H_{33}N_5O_9S$: 627.2; trouvé : 628.0 ($M + H^+$).

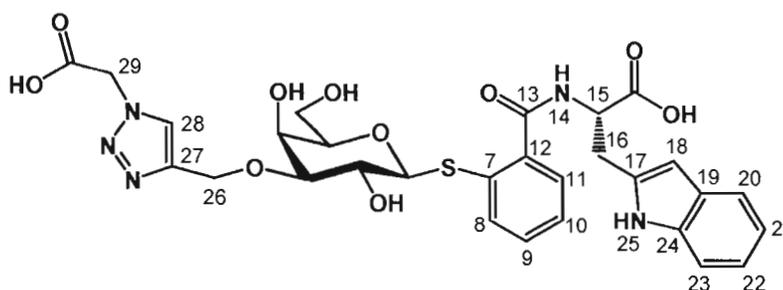
2-[(*S*)-1-Methoxycarbonyl-2-(1*H*-indol-2-yl)ethylaminocarbonyl]phenyl 3-*O*-[(1-*tert*-butoxycarbonylméthyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]-1-thio- β -D-galactopyranoside (93)



Procédure usuelle de dé-*O*-acétylation (Rdt quant.); huile incolore; $[\alpha]_D +2.38$ (c1.0, méthanol); RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 8.81 (d, 1H, $J_{14, 15} = 6.9$ Hz, H-14), 7.64 (d, 1H, $J_{11, 10} = 8.0$ Hz, H-11), 7.52 (d, 1H, $J_{20, 21} = 7.4$ Hz, H-20), 7.40-7.22 (m, 7H, H-8, 9, 10, 18, 23, 25, 28), 7.06 (t, 1H, $J_{22, 21} = J_{22, 23} = 7.7$ Hz, H-22), 6.98 (t, 1H, $J_{21, 20} = J_{21, 22} = 7.7$ Hz, H-21), 5.42 (s, 2H, H-29a, 29b), 4.68 (d, 1H, $J_{26a, 26b} = 9.7$ Hz, H-26a), 4.61 (d, 1H, $J_{26b, 26a} = 9.3$ Hz, H-26b), 4.66-4.54 (m, 2H, H-1, 15), 3.72-3.12 (m, 8H, H-2, 3, 4, 5, 6a, 6b, 16a, 16b), 3.35 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.22 (s, 9H, $CO_2C(CH_3)_3$); RMN ^{13}C (75.4 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 172.2 (CO_2CH_3), 168.0 (C-13), 167.0 ($CO_2C(CH_3)_3$), 148.5 (C-27), 136.1 (C-7), 135.9 (C-24), 134.6 (C-12), 130.3 (C-17), 129.5 (C-9), 127.8 (C-11), 127.1 (C-19), 125.3 (C-8), 123.7 (C-10), 121.0 (C-21), 118.4 (C-22), 118.0 (C-20), 111.4 (C-23), 109.6 (C-18), 86.4 (C-1), 82.5 (C-3), 79.0 (C-5), 72.5 (C-28), 86.4 (C-1), 82.5 (C-3), 79.0 (C-5), 72.5 (C-28), 68.3 (C-4), 63.1 (C-2), 62.4 (C-6), 60.4 (C-26), 53.6 (C-15), 52.7 (C-29), 51.9

(CO₂CH₃), 31.3 (C-16), 29.0 (3C, C(CH₃)₃); ESI-MS de C₃₄H₄₁N₅O₁₀S : 711.3; trouvé : 712.2 (M + H⁺).

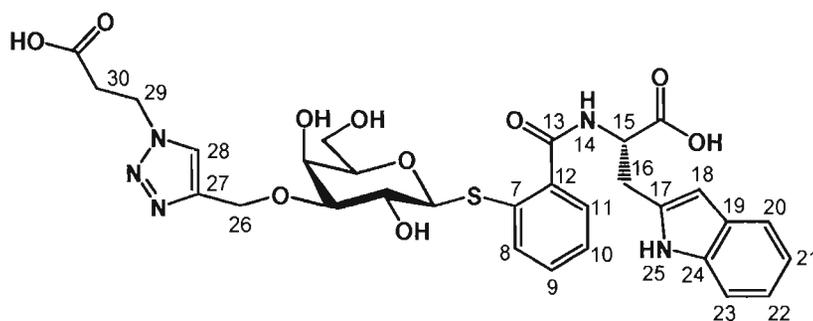
2-[(S)-1-Carboxy-2-(1*H*-indol-2-yl)ethylaminocarbonyl]phenyl 3-O-[(1-carboxymethyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl) methyl]-1-thio-β-D-galactopyranoside (94)



Le composé **85** (18 mg, 21.4 μmol) est dissous dans le méthanol (10 ml) et une solution aqueuse 1 M d'hydroxyde de sodium (5 ml) est ajoutée au mélange qui est laissé sous agitation et à température ambiante. Après une durée de 35 minutes, temps auquel l'analyse CCM montre la disparition totale du produit de départ et l'apparition d'un produit de plus forte polarité, le pH du milieu est neutralisé à l'aide de résine acide et la solution est filtrée puis concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur colonne miniature, à l'aide d'un éluant formé de dichlorométhane et de méthanol à la concentration de 10 %, permet d'obtenir le composé **94** (13 mg, 94 %) sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D^{+20.0}$ (c1.0, méthanol); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 10.8 (2s, 2H, CO₂H), 8.66 (m, 1H, H-14), 8.07 (s, 1H, H-25), 7.66-7.19 (m, 8H, H-8, 9, 10, 11, 18, 20, 23, 28), 7.06 (t, 1H, $J_{22, 21} = J_{22, 23} = 7.7$ Hz, H-22), 6.98 (t, 1H, $J_{21, 20} = J_{21, 22} = 7.7$ Hz, H-21), 4.84-4.46 (m, 3H, H-15, 26a, 26b), 4.65 (s, 2H, H-29a, 29b), 3.61-3.10 (m, 9H, H-1, 2, 3, 4, 5, 6a, 6b, 16a, 16b), 2.49 (s, 3H, OH); RMN ¹³C (75.4 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 179.6 (CH₂CO₂H), 173.4 (CHCO₂H), 167.8 (C-13), 148.3 (C-27), 136.1 (2C, C-7,

24), 134.5 (C-12), 130.3 (C-17), 129.5 (C-9), 127.9 (C-11), 127.2 (C-19), 125.4 (C-8), 123.7 (C-10), 121.0 (C-21), 118.4 (C-22), 118.2 (C-20), 111.5 (C-23), 110.1 (C-18), 86.4 (C-1), 82.6 (C-3), 79.1 (C-5), 69.8 (C-28), 68.3 (C-4), 65.4 (C-2), 62.5 (C-6), 60.5 (C-26), 53.5 (C-15), 51.6 (C-29), 29.1 (C-16); ESI-MS de $C_{29}H_{31}N_5O_{10}S$: 641.2; trouvé : 642.2 ($M + H^+$).

2-[(S)-1-Carboxy-2-(1H-indol-2-yl)ethylaminocarbonyl]phenyl 3-O-[[1-(2-carboxyethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methyl]-1-thio-β-D-galactopyranoside (95)



Le composé **86** (56 mg, 69.1 μmol) est dissous dans le méthanol (20 ml) et une solution aqueuse 1 M d'hydroxyde de sodium (10 ml) est ajoutée au mélange qui est laissé sous agitation et à température ambiante. Après une durée de 20 minutes, temps auquel l'analyse CCM montre la disparition totale du produit de départ et l'apparition d'un produit de plus forte polarité, le pH du milieu est neutralisé à l'aide de résine acide et la solution est filtrée puis concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur colonne miniature, à l'aide d'un éluant formé de dichlorométhane et de méthanol à la concentration de 10 %, permet d'obtenir le composé **95** (41 mg, 91 %) sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D +3.01$ (c1.0, méthanol); RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 10.8 (s, 1H, H-25), 8.64 (d, 1H, $J_{14, 15} = 7.4$ Hz, H-14), 8.06 (s, 2H, CO_2H), 7.65 (d, 1H, $J_{11, 10} = 8.0$ Hz, H-11), 7.57

(d, 1H, $J_{20, 21} = 7.7$ Hz, H-20), 7.40-7.20 (m, 6H, H-8, 9, 10, 18, 23, 28), 7.07 (t, 1H, $J_{22, 21} = J_{22, 23} = 7.6$ Hz, H-22), 6.99 (t, 1H, $J_{21, 20} = J_{21, 22} = 7.4$ Hz, H-21), 4.75-4.51 (m, 7H, H-1, 2, 4, 26a, 26b, 29a, 29b), 3.56-3.12 (m, 7H, H-3, 5, 6a, 6b, 15, 16a, 16b), 2.87 (t, 2H, $J_{30, 29} = 6.6$ Hz, H-30a, 30b); RMN ^{13}C (75.4 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 173.6 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 172.2 (CHCO_2H), 168.4 (C-13), 144.8 (C-27), 136.4 (C-7), 136.4 (C-7), 136.3 (C-24), 134.5 (C-12), 130.7 (C-17), 130.0 (C-9), 128.2 (C-19), 127.5 (C-11), 125.8 (C-8), 124.4 (C-10), 124.0 (C-21), 121.4 (C-22), 118.8 (C-20), 118.4 (C-23), 111.8 (C-28), 110.3 (C-18), 86.6 (C-1), 82.6 (C-3), 79.2 (C-5), 68.4 (C-4), 65.2 (C-2), 62.4 (C-6), 60.9 (C-26), 53.8 (C-15), 45.7 (C-29), 34.3 (C-16), 27.0 (C-30); ESI-MS de $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$: 655.2; trouvé : 656.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

5.4 Références

135. Manetsch, R.; Krasinski, A.; Radic, Z.; Raushel, J.; Taylor, P.; Sharpless, B.; Kolb, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 12809-12818.
136. Krasinski, A.; Radic, Z.; Manetsch, R.; Raushel, J.; Taylor, P.; Sharpless, B.; Kolb, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 6686-6692.
137. Weng, S. -S. ; Lin, Y. -D. ; Chen, C. -T. *Organic Letters*, **2006**, *8*, 5633-5636.
138. Osswald, M.; Zeitschrift fuer Naturforschung, B. *Chemical Sciences*, **2003**, *58*, 764-774.
139. Janczuk, A.; Zhang, W.; Andreana, P.; Warrick, J.; Wang, P. *Carbohydrate Research*, **2002**, *337*, 1247-1259.