

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

SYNTHÈSE DE GLYCOCONJUGUÉS MULTIVALENTS POSSÉDANT UN  
CŒUR CYCLOTRIPHOSPHAZÈNE POUR L'ÉTUDE DES INTERACTIONS  
GLUCIDES-PROTÉINES

THÈSE  
PRÉSENTÉE  
COMME EXIGENCE PARTIELLE  
DU DOCTORAT EN CHIMIE

PAR  
LEILA MARIE ABBASSI

FEVRIER 2017

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse 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.07-2011). 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.»

## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur René Roy de m'avoir accueillie au sein de son laboratoire et de m'avoir permis la réalisation de nombreux projets aussi intéressants que variés. J'ai découvert le domaine de la chimie thérapeutique il y a maintenant six ans et je pense pouvoir dire aujourd'hui que c'est un domaine qui me tient à cœur. Au cours de ma thèse, j'ai appris avec impuissance le décès de personnes proches suite à un cancer et j'ai espoir que la recherche universitaire actuelle contribuera aux grandes découvertes de demain.

Je souhaite également remercier le Dr. Yoann M. Chabre de m'avoir fait partager sa passion pour les dendrimères et d'avoir permis le développement de nombreux projets.

Je tiens aussi à remercier Chichi pour avoir répondu à toutes mes requêtes au sein du laboratoire et cela même si tu étais occupé ! Je remercie également le Dr. Rabindra Rej pour avoir toujours répondu si gentiment et patiemment à mes questions.

De même, je remercie tous les collègues que j'ai pu côtoyer durant toutes ces années et la liste est longue. Un merci particulier au Dr. Rishi Sharma pour m'avoir permis de travailler sur ses projets. Je pense également au Dr. Naresh Kottari, à Elham, Rahul, Karima, Alexandra, Johan. Leïla, Catherine, Radia, Melissa. Un grand merci au Dr. David Goyard, j'ai en effet passé 18 mois à ses côtés et ils furent sans doute les meilleurs de ma thèse.

Je tiens également à remercier les membres de mon jury pour avoir eu la gentillesse de suivre ce projet depuis le début pour certains et d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

Je remercie le Dr. Alexandre A. Arnold et Vladimir A. Kryuchkov de leur collaboration avec la RMN, la DLS et la GPC. De même que le Dr. Alexandra Furtos pour toutes ses analyses de spectrométrie de masse.

Je remercie les membres du département de chimie, spécialement le Pr. Huu Van Tra d'avoir toujours été présent lorsque j'avais des questions administratives ainsi que Madame Sonia Lachance.

Je remercie bien évidemment tous les membres de ma famille qui m'ont soutenue depuis le début et ont été très présents malgré la distance. Ces échanges quasi journaliers avec ma grand-mère, mes parents et mes sœurs auront été d'un grand réconfort. Un remerciement plus particulier à mes parents qui m'ont aidé financièrement, je n'aurais pu poursuivre sans cela. Un grand merci également à Alice qui m'a prêté si longtemps son ordinateur afin de rédiger cette thèse. Et enfin, je ne saurais terminer sans remercier mon conjoint, Pierre, qui m'a fidèlement soutenue et très souvent encouragée lors de moment de doute. Merci de m'avoir supporté inconditionnellement et de m'avoir aidée à réaliser le meilleur projet de ma thèse, notre fils, qui n'est pas encore né à l'heure où j'écris ces lignes mais qui ne saurait tarder !

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	V
LISTE DES TABLEAUX.....	VIII
LISTE DES SCHEMAS .....	IX
LISTE DES ABBREVIATIONS .....	XI
RESUME .....	XV
ABSTRACT.....	XVI
CHAPITRE I	
INTRODUCTION	
1.1 Notion de multivalence : Définition et implication .....	1
1.1.1 Définition.....	1
1.1.2 Rôle de la multivalence dans la nature .....	2
1.2.1 Importance des interactions protéines-glucides.....	2
1.2.2 L'effet cluster glycosidique .....	4
1.3 Introduction aux dendrimères .....	6
1.3.1 Approches synthétiques.....	9
1.3.2 Fonctionnalisation et applications des dendrimères .....	12
1.4 Introduction aux glycodendrimères .....	15
1.4.1 Les glycoclusters .....	15
1.4.2 Les glycodendrimères.....	17
1.5 Les cibles biologiques .....	23
1.5.1 Introduction aux galectines.....	23
1.5.2 Structure quaternaire des galectines .....	24
1.5.3 Introduction à la lectine <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> PA-IL .....	26
1.6 Introduction à la réaction de chimie « click » ou CuAAC .....	27
CHAPITRE II	

SYNTHESE DE GLYCODENDRIMERES POSSEDANT UN CŒUR CYCLOTRIPOSPHAZENE VIA APPROCHES CONVERGENTE, DIVERGENTE ET ACCELEREE	
2.1	Introduction ..... 31
2.2	Résultats et discussions ..... 34
2.2.1	Synthèse ..... 34
2.2.2	Etudes de résonance plasmonique de surface ..... 57
CHAPITRE III	
CONCLUSION ..... 62	
APPENDICE A	
NOTES ET REFERENCES ..... 65	
APPENDICE B	
PARTIE EXPERIMENTALE ..... 82	

## LISTE DES FIGURES

Figure	Page
1.1 Interactions ligands-récepteurs (tirée de la ref 1) .....	1
1.2 Exemples d'architectures dendritiques dans la nature .....	2
1.3 Représentation schématique d'une membrane cellulaire (tirée de la réf 7).....	3
1.4 Représentation des interactions hydrates de carbone-protéines à la surface cellulaire (tirée de la réf 6).....	4
1.5 Représentation schématique des différents mécanismes de l'« effet cluster glycosidique » (tirée de la réf 6). .....	6
1.6 Représentation schématique d'un dendrimère et de sa composition (tirée de la réf 22).....	7
1.7 Classification des polymères (tirées des réf 21 et 22) .....	8
1.8 Différentes stratégies de synthèse de dendrimères (tirée de la réf 25) .....	9
1.9 Dendrimères commerciaux synthétisés selon une approche divergente.....	10
1.10 a) Représentation schématique des différentes possibilités de fonctionnalisation d'un dendrimère ; b) Quelques domaines d'application des dendrimères (adaptée de la réf 33).....	14
1.11 Quelques exemples de glycoclusters synthétisés à partir de cœurs aliphatique, aromatique, glucidique et peptidique.....	16
1.12 Structure de la première architecture glycodendritique proposée par le groupe de Roy. ....	18
1.13 Représentations schématiques de différentes structures glycodendritiques globulaires (adaptée de la réf 6).....	19
1.14 Quelques exemples de glycodendrimères construits autour d'échafauds dendritiques commerciaux .....	20
1.15 Quelques exemples de structures glycodendritiques construites autour d'échafauds entièrement synthétiques. ....	22

1.16	Différents types architecturaux de galectines .....	25
1.17	a) Représentation de la forme chimère de la galectine-3 humaine liée au lactose par son CRD (Structure PDB 2NN8) ; b) Structures trivalentes proposées par le groupe de Roy comme inhibiteurs potentiels de la galectine-3 .....	26
1.18	Structure cristallographique de la lectine PA-IL en présence de galactose montrant son organisation tétramérique. Le galactose est représenté en bâton, le calcium est représenté par une sphère magenta (PDB 1OKO, tirée de la réf 70) .....	27
1.19	Schéma général de la réaction de « chimie click » et mécanisme proposé par les équipes de Sharpless (A) et de Van Maarseveen (B). .....	28
1.20	Modèle catalytique proposé par l'équipe de Fokin faisant intervenir deux atomes de Cu (tirée de la réf 79).....	30
2.1	Structure et représentation ORTEP du cyclotriphosphazène hexapropargylé 1. Les atomes d'hydrogène ont été omis pour plus de clarté .....	34
2.2	Comparaison des spectres RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) de 15 et 23 avec apparition de signaux caractéristiques pour le composé dissymétrique 23 (haut). Intégrations des protons de 23 sont indiquées en italique sous chaque signal .....	41
2.3	Spectres MALDI-TOF de dendrimères a) protégé (26) et b) hydroxylé (28) (matrice DHB) indiquant un modèle de fragmentation régulière avec perte successive d'espèces monomère ou dendronisée .....	43
2.4	Zoom des distributions isotopiques des adduits $[\text{M}+3\text{Na}]^{3+}$ (haut) et $[\text{M}+2\text{Na}]^{2+}$ (bas) pour 34 (ESI $^+$ -HRMS). Signaux expérimentaux en bleu et modèle théorique en rouge.....	48
2.5	Comparaison entre les RMN $^1\text{H}$ (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de la macromolécule icosavalente parfaitement monodisperse 36 et le mélange de composés présentant des défauts 36a contenant une moyenne de 16 fonctions terminales et 4 fonctions propargyles ( $\delta$ 2.53 pour $\text{C}\equiv\text{CH}$ et $\sim$ 4.65 ppm pour $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ dans le cas présent). .....	50
2.6	Structures de dérivés lactosylés immobilisés sur la puce SPR (42), références monomériques (43 et 44) pour les études compétitives. Le composé à base CTP 45 représente le contrôle négatif.....	58

3.1	Exemple de structure type dimère permettant entre autre le ciblage de médicament .....	64
-----	--	----

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau		Page
2.1	Données GPC et spectrométrie de masse pour les dérivés dendritiques peracétylés. ....	55
2.2	Détermination des données de diffusion et des diamètres solvo-dynamiques des conjugués multivalents par expérience de diffusion RMN. ....	55
2.3	Valeurs d'IC <sub>50</sub> des glycodendrimères et des monomères dérivés issues des études d'inhibition compétitives SPR. ....	59

## LISTE DES SCHEMAS

Schéma	Page	
2.1	Synthèse des CTPs polypropargylés asymétriques de type AB <sub>5</sub> 6 et 9. <i>Encadrés</i> : Zoom des RMN <sup>31</sup> P des intermédiaires.....	36
2.2	Lactosides PEGylés fonctionnalisés possédant un azide terminal (10) ou dérivés dendronisés (14 et 15) utilisés pour obtenir des architectures phosphazènes complexes .....	388
2.3	Synthèse des dérivés lactosylés hexa- (18) et octadécavalent (19) autour d'un noyau CTP. ....	39
2.4	Synthèse des dérivés décavalent en forme d'haltère (22) et hétérofonctionnalisé 23.....	40
2.5	Synthèses des glycodendrimères contenant 15 (27) et 30 (28) lactosides périphériques hydroxylés via une approche dendritique convergente accélérée.....	43
2.6	Synthèse de larges hypermonomères en forme de quartier lactosylés contenant 15 (29-30) et 25 (31) épitopes et une fonction réactive focale via une stratégie convergente accélérée.....	45
2.7	Synthèse des hypercoeurs 34 et 35 contenant 20 et 30 fonctions propargyles périphériques, respectivement, et spectre RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 600 MHz) indiquant la complétion des réactions S <sub>N</sub> 2.....	47
2.8	Synthèse des structures glycodendritiques icosa-(36) et tricontavalentes (37 et 38) à partir des hypercoeurs 34 et 35 <i>via</i> une approche divergente accélérée. Conditions pour créer un nombre contrôlé de défauts structuraux à partir de 34 sont mentionnées en gris. ....	488
2.9	Synthèse des structures glycodendritiques de type « pelure d'oignon » hexaconta-(39) et nonacontavalentes (40 et 41) à partir des hypercoeurs 34 et 35, <i>via</i> une approche convergente double-étape. Conditions pour créer un	

nombre contrôlé de défauts structuraux à partir de 34 et une quantité sous-stoichiométrique de dendrons 14 sont également indiquées..... 522

## LISTE DES ABBREVIATIONS

Boc	<i>Tert</i> -butoxycarbonyle
BPP-LED	Bipolar Pulse Pair Longitudinal Eddy-current Delay
°C	Degré Celcius
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CDCl <sub>3</sub>	Chloroforme deutéré
cm	Centimètre
COSY	CORrelated SpectroscopY
CRD	Carbohydrate Recognition Domain
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonate de césium
CTP	Cyclotriphosphazène
CuAAC	Cu-catalyzed azide-alkyne 1,3 dipolar cycloaddition
Cu	Cuivre
CuI	Iodure de cuivre
D	Constante de diffusion
Da	Dalton

DCM	Dichlorométhane
DC-SIGN	Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin
DIPEA	<i>N,N'</i> -diisopropyléthylamine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DOSY	Diffusion Ordered Spectroscopy
<i>E.coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
éq.	Equivalent
Et <sub>2</sub> O	Ether diéthylique
EtOAc	Acétate d'éthyle
EtOH	Ethanol
FT-IR	Spectroscopie InfraRouge à Transformée de Fourier
G(n)	Génération (n)
GPC	Gel Permeation Chromatography
h	Heure
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation

Hz	Hertz
IC <sub>50</sub>	Concentration en inhibiteur responsable de 50% d'inhibition
L	Litre
M	Molaire
MALDI-TOF	Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Time Of Flight Spectrometry
MeOH	Méthanol
MeONa	Méthanolate de sodium
Mg	Milligramme
M <sub>n</sub>	Masse molaire moyenne en nombre
mp	Melting point
MS	Spéctrométrie de masse
M <sub>w</sub>	Masse molaire moyenne en masse
nm	Nanomètre
<i>p</i> -	Para
PA-IL	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i> Lectin
PAMAM	Polyamidoamine

PDI	Polydispersité
PEG	Poly(éthylèneglycol)
PFG-STE	Stimulated Echo Pulse Field Gradient
PPI	Poly(propylèneimine)
ppm	Partie par million
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
$r_s$	Rayon solvodynamique
SLT	Shiga-like Toxin
$S_N$	Substitution nucléophile
SPR	Surface Plasmon Resonance
THF	Tétrahydrofurane
TFA	Acide trifluoroacétique
trGal	Galectine tronquée
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

## RESUME

Une famille de structures multivalentes possédant un cœur, primaire ou secondaire, cyclotriphosphazène (CTP), a été synthétisée. L'utilisation des voies de synthèse classiques convergente et divergente mais aussi des stratégies accélérées telles que des séquences orthogonales et les méthodologies double exponentielle et double-étape ont été discutées. La génération directe de systèmes glycodendritiques non-conventionnels possédant de nombreux épitopes en surface, malgré un nombre de génération faible, a été obtenue grâce à l'utilisation efficace de nanosynthons hautement fonctionnalisés de type AB<sub>3</sub> et AB<sub>5</sub>. La versatilité de la méthodologie permet d'accéder à une large variété de plateformes structurales diversifiées. La synthèse a été complétée par la fonctionnalisation périphérique à l'aide de saccharides PEGylés. Les architectures résultantes présentent des topologies globulaires classiques, ainsi que des designs en forme d'haltères et de type « pelure d'oignons », en tant qu'hypercoeurs, monomères, glycoclusters et glycodendrimères. La mise en œuvre pratique de cette diversification topologique contrôlée nous fournit un outil sensible et puissant afin de déterminer les règles des relations structures-activité dans les interactions glucide-protéine (lectine), grâce à la possibilité de maîtriser la taille, la valence, la densité de ligands et la topologie. Afin d'illustrer, l'applicabilité de cette approche pour la construction de glycoconjugués biologiquement actifs, des études de résonance plasmonique de surface avec un facteur de virulence bactérien et une lectine humaine d'adhésion/régulation de la croissance, ont clairement montré les effets de la multivalence.

Mots-clefs : dendrimère, glycodendrimère, chimie click, galectine

## ABSTRACT

We report the sequential construction of a set of multivalent structures using cyclotriphosphazene (CTP) units, which were extensively used as primary or secondary cores implementing branching. The utilization of classical convergent and divergent approaches, together with accelerated dendritic strategies comprising orthogonal sequences, double-exponential and double-stage methodologies will be documented and discussed. Straightforward generation of non-conventional glycodendritic systems with surfaces rich in headgroups, despite a low number of dendrimer generation, was achieved with the efficient assembly of highly functionalized AB<sub>3</sub> and AB<sub>5</sub> nanosynthons. The versatility of the methodology allowed access to a wide variety of structurally diversified platforms. The synthesis was completed by peripheral functionalization with PEGylated saccharides. The resulting architectures presented classical globular topologies, also dumbbell shapes and “onion peel” designs, declined as hypercores, wedged hypermonomers, glycoclusters, and glycodendrimers. The convenient implementation of controlled topological diversification is considered instrumental for providing sensitive and potent tools to delineate rules for structure-activity relationships in carbohydrate-protein (lectin) interactions, with possibility to tailor size, valency, ligand density, and topology. To illustrate the applicability of this approach for construction of biologically active glycoconjugates, competitive surface plasmon resonance studies with a bacterial virulence factor and a human adhesion/growth-regulatory lectin clearly showed multivalent effects.

Keywords : dendrimer, glycodendrimer, click chemistry, galectin

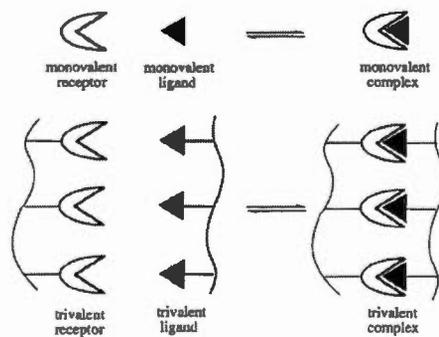
# CHAPITRE I

## INTRODUCTION

### 1.1 Notion de multivalence : Définition et implication

#### 1.1.1 Définition

La valence d'une particule telle qu'une molécule, une protéine, un oligosaccharide, un acide nucléique, un virus ou encore une cellule, peut être définie comme le nombre d'unités structurales distinctes présentes pouvant former des interactions de type ligand-récepteur avec une autre entité (Figure 0.1).<sup>1</sup>



**Figure 1.1** Interactions ligands-récepteurs (tirée de la ref 1)

Lorsque les interactions sont multiples, c'est-à-dire que l'on observe des associations spécifiques simultanées de plusieurs ligands ou épitopes présents sur une molécule ou sur une surface biologique qui se lient selon un processus coopératif à de multiples récepteurs présents sur une entité complémentaire, alors le terme « multivalence » peut être employé. Ce phénomène de multivalence apparaît à

différents niveaux dans de nombreux phénomènes biologiques dont certains exemples seront brièvement abordés dans la prochaine section.

### 1.1.2 Rôle de la multivalence dans la nature

La multivalence dans la nature, souvent exprimées sous une forme fractale ou dans des architectures « dendritiques », peut souvent être observée dans le règne animal ou végétal (Figure 1.2).<sup>2</sup>



**Figure 1.2** Exemples d'architectures dendritiques dans la nature

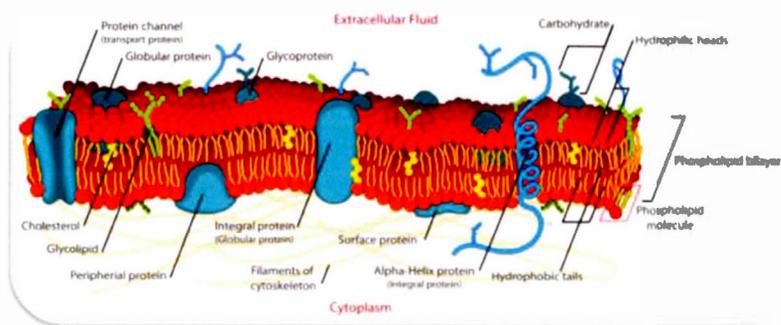
En effet, de nombreux exemples de ces motifs dendritiques peuvent être observés à différents niveaux dimensionnels, de l'échelle du mètre au micron, dans les systèmes abiotiques (cristaux de neige ou encore dendrites de manganèse), et dans le monde biologique (branches et racines des arbres, système pulmonaire, neurones ou encore système d'adhésion du Gecko). Bien que cette multivalence dans la nature reste inexplicée, on peut supposer que cela permet d'augmenter les surfaces, de maximiser les interfaces et d'optimiser les échanges et les interactions. Par exemple, une augmentation des branchements pulmonaires permet d'augmenter la surface de contact avec l'oxygène.

## 1.2 La multivalence dans les interactions protéines-glucides

### 1.2.1 Importance des interactions protéines-glucides

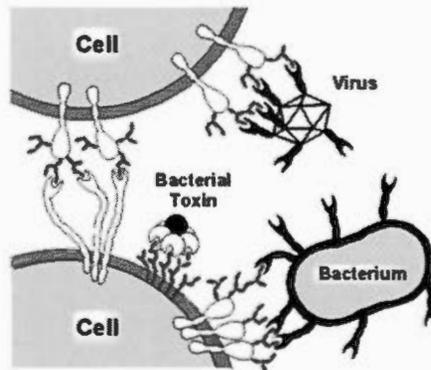
La surface des cellules des mammifères est recouverte de saccharides liés à des protéines (« glycoprotéines »), à des lipides (« glycolipides ») ou encore à

certaines constituants cellulaires (« protéoglycanes ») pouvant s'agencer de façon multi-antennaire (Figure 1.3).<sup>3,4,5,6</sup>



**Figure 1.3** Représentation schématique d'une membrane cellulaire (tirée de la réf 7)

Ces saccharides présents à la surface de la membrane cellulaire servent de lien entre les milieux extérieur et intérieur et transmettent des signaux lors de nombreux processus biologiques tels que les défenses immunitaires, la réplication virale, la croissance cellulaire, les phénomènes d'adhésion de pathogènes tels que les bactéries ou les virus (Figure 1.4).<sup>8</sup>



**Figure 1.4** Représentation des interactions hydrates de carbone-protéines à la surface cellulaire (tirée de la réf 6).

De plus, ces sucres possédant un grand nombre de groupements hydroxyles peuvent être modifiés synthétiquement et fonctionnalisés selon les activités biologiques désirées. Par exemple, les sucres sulfatés agissent comme des médiateurs efficaces des inflammations<sup>9</sup> et les sucres phosphorylés peuvent jouer un rôle important dans la transduction du signal et le métabolisme cellulaire<sup>10</sup> Le mécanisme de transmission du signal entre le glucide et la protéine peut être imagé comme le fonctionnement d'une clef et d'une serrure, concept ayant pour origine l'hypothèse « clef-serrure » (lock and key) de Fischer, développant la spécificité des interactions entre les enzymes et leurs substrats. Tout comme la clef reconnaît spécifiquement une serrure, cette selectivité peut être appliquée à toutes sortes d'interactions intra- et intercellulaires : ici, le glucide, porteur de l'information biologique et la protéine (ou lectine) capable de décoder cette information.

### 1.2.2 L'effet cluster glycosidique

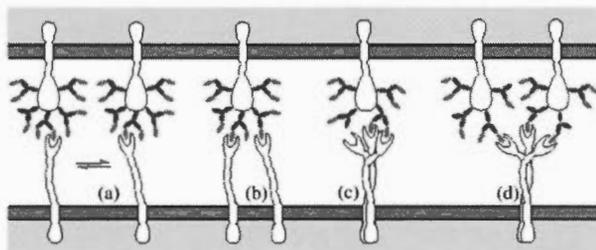
Les processus de reconnaissance entre les saccharides et leur récepteur se déroulent au niveau du CRD (Carbohydrate Recognition Domain), constitué d'une séquence d'acides aminés. Les associations entre les glucides et les récepteurs se

créent avec les ligands par l'intermédiaire de liaisons hydrogène et d'interactions hydrophobes. Lorsque le glucide est monovalent, les interactions sont considérées comme faibles avec des constantes d'association de l'ordre du mM ou  $\mu\text{M}$ , limitant la sélectivité et la spécificité de la reconnaissance.<sup>11,12</sup> Or dans les milieux naturels, les affinités élevées et sélectives sont favorisées, c'est-à-dire que seront privilégiées les interactions polyvalentes constituées de multiples associations de faible affinité plutôt qu'une association monovalente de très forte affinité. C'est-à-dire que la résultante des interactions multivalentes est exponentiellement plus grande que la somme d'interactions monovalentes associées, on parle alors d'un phénomène synergique et coopératif défini comme l'« effet cluster glycoside ».

Que ce soit dans la nature ou par voie de synthèse, seront donc privilégiés les ligands polyvalents lors de processus biologiques<sup>13</sup> Cependant, la diversité des modes d'association selon lesquels un ligand multivalent peut interagir avec son récepteur augmente encore la complexité des phénomènes et rend leur compréhension difficile.<sup>14,15</sup> Selon Kiessling *et al.*, la reconnaissance d'un ligand par son récepteur et son association dépendrait de plusieurs facteurs tels que la valence, la taille et la nature des espaceurs, la densité en épitopes à la surface du ligand ou la compacité mais aussi la valence et la géométrie de son récepteur.<sup>16</sup>

Par conséquent, avec des récepteurs monovalents, on peut observer plusieurs phénomènes : la réassociation statistique<sup>13</sup>, l'association au sous-site<sup>17</sup> et l'assemblage des récepteurs<sup>13</sup>. Au contraire, avec des récepteurs multivalents, prédomineront la chélation, la réticulation des récepteurs et la stabilisation stérique. A ce phénomène d'accroissement des affinités est associé deux mécanismes distincts : un effet statistique intermoléculaire, appelé agrégation, selon lequel le composé multivalent induit une haute concentration localisée en ligands sur les sites de reconnaissance (Figure 1.5a) et un effet intramoléculaire selon lequel le ligand multivalent réticule en

se liant aux sites de reconnaissance des récepteurs adjacents (Figure 1.5b) ou ceux d'un même récepteur multivalent (Figure 1.5c et 1.5d).<sup>17,18</sup>

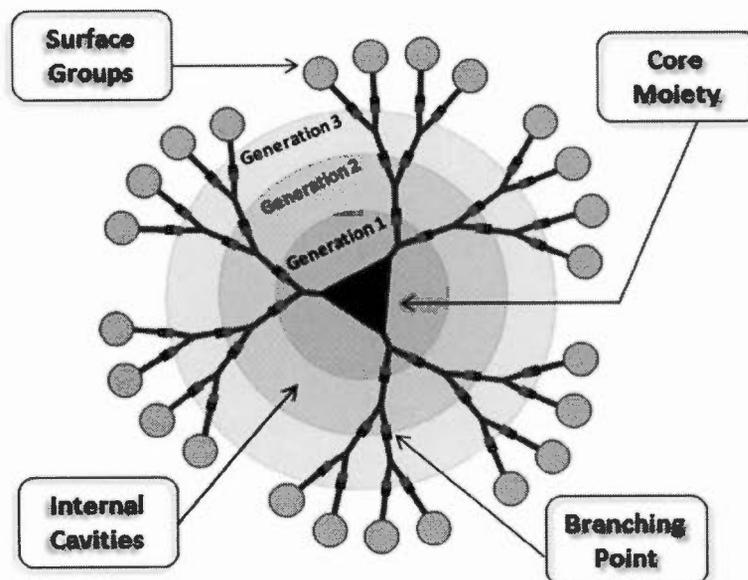


**Figure 1.5** Représentation schématique des différents mécanismes de l'« effet cluster glycosidique » (tirée de la réf 6).

### 1.3 Introduction aux dendrimères

Un dendrimère, dont l'appellation provient du grec « dendros » qui signifie branche et « meros » qui signifie partie, est une macromolécule synthétique monodisperse, tridimensionnelle, polyfonctionnelle et hautement branchée constituée d'unités répétitives appelées générations qui se lient chimiquement les unes aux autres selon un processus arborescent autour d'un cœur central polyfonctionnel.<sup>1,2</sup> Le concept de dendrimère a tout d'abord été introduit par Flory dans les années 40, comme étant une structure polymère hyperbranchée tridimensionnelle. Ce n'est que plusieurs décennies plus tard que Vögtle synthétisa le premier dendrimère, en 1978, via une synthèse en cascade de polyamines.

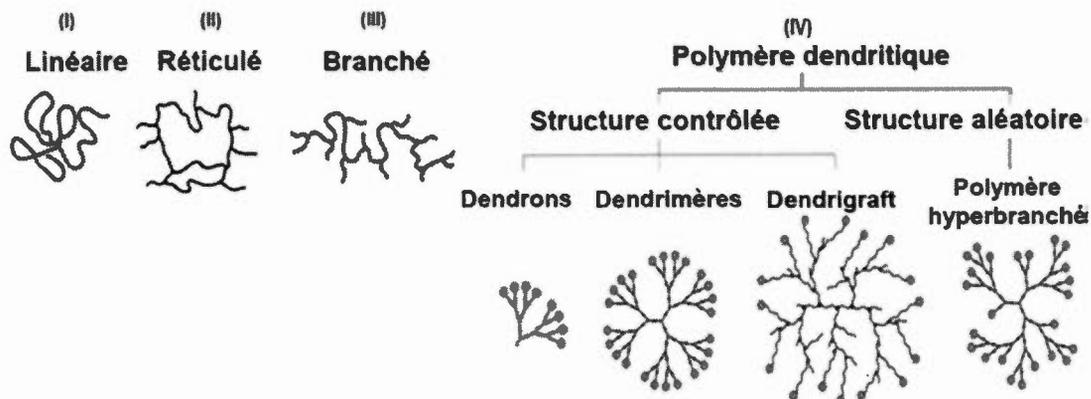
La structure d'un dendrimère se présente généralement sous une forme globulaire ou pseudo-globulaire, et peut être découpé en trois parties à savoir le cœur, la périphérie et l'espace interne.<sup>21</sup> Ce dernier est constitué le plus souvent d'unités de répétitions dont le nombre croît à chaque génération (Figure 1.6).



**Figure 1.6** Représentation schématique d'un dendrimère et de sa composition (tirée de la réf 22)

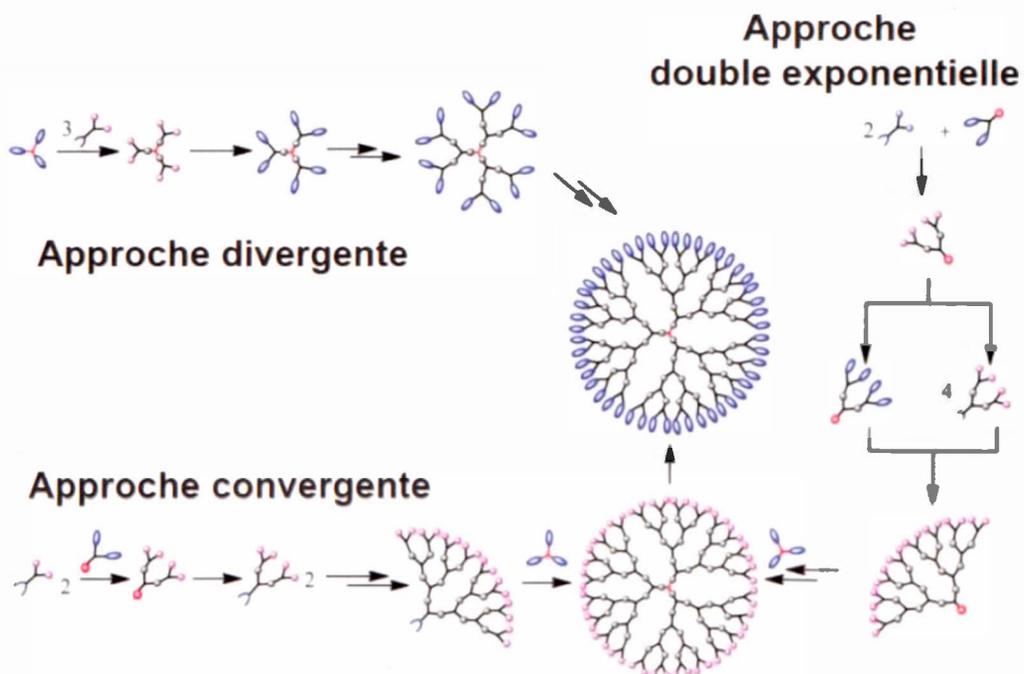
Contrairement aux polymères traditionnels, les dendrimères ont une structure bien définie et peuvent être synthétisés selon une approche itérative pleinement contrôlée.<sup>1</sup> Ils sont en ce sens actuellement acceptés comme la 4<sup>ème</sup> classe majeure des architectures polymériques (Figure 1.7).<sup>23</sup>

<sup>1</sup> Kakkar, A.; Hourani, R. Advances in the elegance of chemistry in designing dendrimers. *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, *31*, 947-974.



**Figure 1.7** Classification des polymères (tirées des réf 21 et 22)

Contrairement aux polymères donc, la synthèse des dendrimères nécessite des stratégies efficaces, versatiles et reproductibles afin de contrôler parfaitement leur structure tridimensionnelle.<sup>24</sup> Dans ce contexte, une variété d'approches synthétiques a été développée durant les trois dernières décennies et a contribué à l'amélioration du contrôle de leur géométrie, de leur caractère hydrophile/hydrophobe, de la nature des fonctions terminales, de leur volume libre ainsi que de leur purification et leur caractérisation (Figure 1.8).<sup>25</sup> La description de ces différentes stratégies sera l'objet de la section suivante.

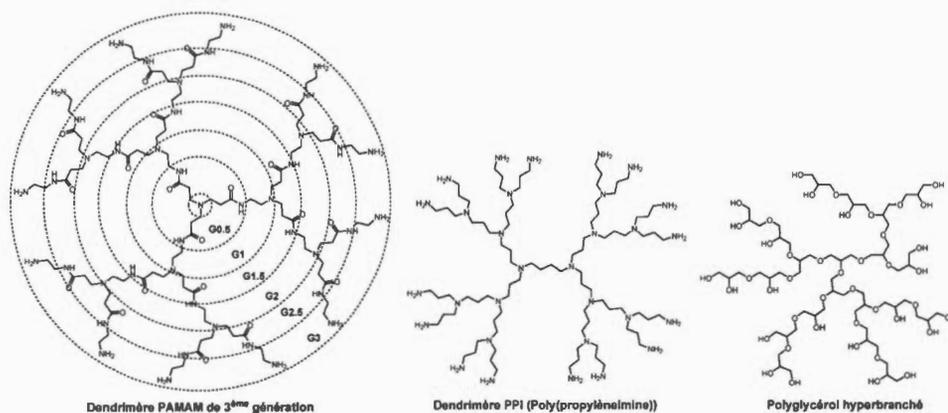


**Figure 1.8** Différentes stratégies de synthèse de dendrimères (tirée de la réf 25)

### 1.3.1 Approches synthétiques

#### 1.3.1.1 L'approche divergente

Elle est historiquement la première à avoir été utilisée pour l'élaboration de structures dendritiques de type PAMAM<sup>®</sup> (dendrimères poly(aminoamides)), polyglycérols ou encore PPI (dendrimères poly(propylèneimines)) (Figure 1.9).<sup>26</sup>



**Figure 1.9** Dendrimères commerciaux synthétisés selon une approche divergente

Qualifiée aussi d'approche « en cascade », elle permet d'obtenir un dendrimère de génération  $G(n)$  à partir d'un cœur central, la croissance se faisant couche par couche à l'aide d'une série d'étapes itératives d'activation et d'addition. Le dendrimère de première génération est formé en attachant une unité répétitive multi-fonctionnalisée au cœur de la molécule. La seconde génération est obtenue par réaction entre la fonction périphérique activée et un groupement chimique complémentaire. Ce processus itératif est répété jusqu'à obtention du degré de branchement désiré. Chaque étape doit être correctement maîtrisée afin d'éviter la formation d'un polymère hyperbranché, nécessitant la protection préalable de certains groupements. Cette méthode de croissance fait augmenter le nombre d'unités monomériques de façon exponentielle tandis que le volume disponible pour le dendrimère ne croît que proportionnellement au cube de son rayon. Ainsi, les molécules finales contenant idéalement le nombre de fonctions terminales désiré présentent une forme globulaire. L'inconvénient majeur de cette méthode est la réaction parfois incomplète entraînant une structure présentant des défauts surtout pour des générations élevées. Bien que contraignant, l'ajout d'un large excès de

réactifs peut être envisagé pour contourner ce problème. En revanche, une limite stérique à la croissance régulière, appelée « empilement dense de Gennes » est invariablement atteinte à une certaine génération.<sup>27</sup> De plus, la purification des macromolécules défectueuses présentant des défauts de fonctionnalisation sont difficilement séparables des dendrimères « parfaits » du fait de la similitude des propriétés chimiques globales des structures obtenues. Malgré tout, cette approche constitue une méthode de synthèse efficace donnant accès à de nombreuses architectures dendritiques commerciales à visée thérapeutique. Certaines d'entre elles sont en effet communément utilisées en tant que cœurs dendritiques hyperbranchés reconnus comme étant non-toxiques et non-immunogènes.

#### 1.3.1.2 L'approche convergente

Cette approche, développée par Hawker et Fréchet en 1990<sup>28</sup>, utilise le caractère symétrique des structures dendritiques. Elle repose tout d'abord sur la synthèse du secteur périphérique *via* des bras hyperbranchés appelés « dendrons », possédant des unités fonctionnelles en surface ainsi qu'une fonction focale réactive, permettant ainsi son couplage sur un second monomère ou sur un cœur dendritique (Figure 1.8). Bien qu'un encombrement stérique puisse survenir du fait du couplage de grosses entités pouvant masquer les fonctions réactives centrales, l'avantage principal de cette méthode réside dans le nombre limité de réactions à chaque étape. De plus, la purification des dendrimères obtenus est plus aisée car les sous-produits ont des structures différentes et des propriétés physico-chimiques distinctes. Cette méthode sera ainsi privilégiée lors de la synthèse de molécules mixtes ou dissymétriques présentant différentes fonctions périphériques et/ou internes.

### 1.3.1.3 L'approche accélérée

Il s'agit d'une combinaison des deux stratégies évoquées précédemment essayant de palier les désavantages liés à la synthèse et à la purification tout en réduisant le nombre d'étapes requis pour élaborer les dendrimères de hautes générations (absence d'étape de protection/déprotection). Cette méthodologie, permettant d'obtenir des dendrimères de hautes masses moléculaires, est réalisée à partir de cœurs dendritiques hautement fonctionnalisés (appelés « hyper-cœurs »),<sup>29</sup> de dendrons de hautes générations (qualifiés d'« hypermonomères »),<sup>30</sup> ou encore à partir de monomères poly-fonctionnalisés dont les groupements fonctionnels sont protégés de façon orthogonale (« stratégie de croissance exponentielle double »).<sup>31</sup>

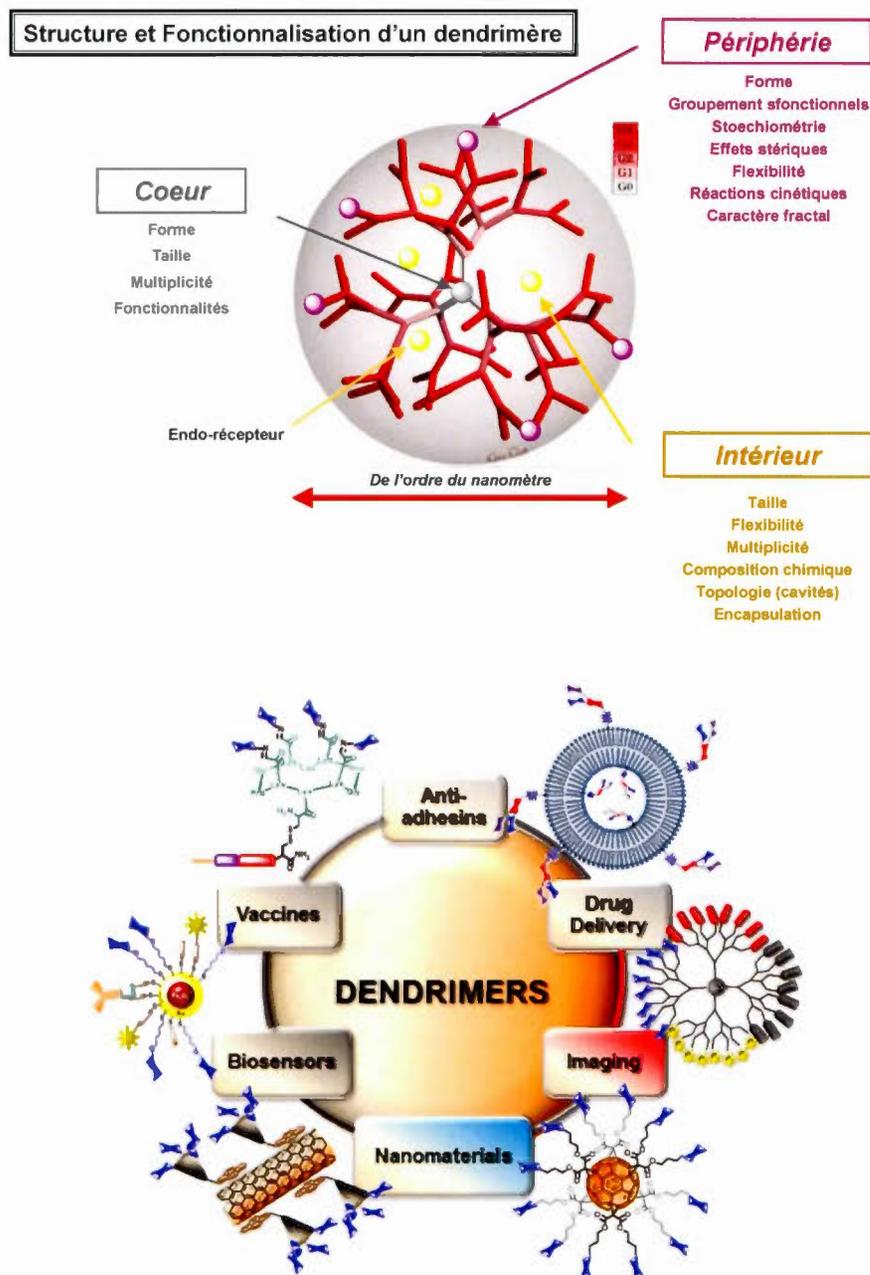
### 1.3.1.4 L'approche « pelure d'oignons »

Cette stratégie, récemment développée par notre laboratoire, consiste à incorporer différentes familles de composés possédant un groupement fonctionnel à leur périphérie à chaque couche ou génération. Cette variété d'échafauds, au sein d'une même molécule, permet une multifonctionnalité ainsi que l'introduction de différentes propriétés.<sup>32</sup>

## 1.3.2 Fonctionnalisation et applications des dendrimères

La maîtrise acquise dans la fonctionnalisation « à volonté » des dendrimères leur procure des propriétés structurales tri-dimensionnelles uniques qui sont influencées par leur composition, leur taille, leur topologie et surtout par la présence de groupements fonctionnels. Ces derniers peuvent ainsi être introduits selon des processus covalents sur le cœur, les branches, ou en périphérie, ou bien par encapsulation physique dans les micro-environnements créés par les cavités (Figure 1.10a). Ce contrôle permet ainsi leur application dans de nombreux domaines connexes à l'interface de la physique, de la biologie, de la chimie et de la médecine.

Plus particulièrement, en raison de l'émergence d'une multitude de structures dendritiques contenant au sein de leur architecture des fonctions organiques, inorganiques ou organométalliques, le champ d'applications de ces systèmes s'est rapidement étendu et concerne de nos jours la science des matériaux, la catalyse et le domaine du pharmaceutique (Figure 1.10b).<sup>33</sup>



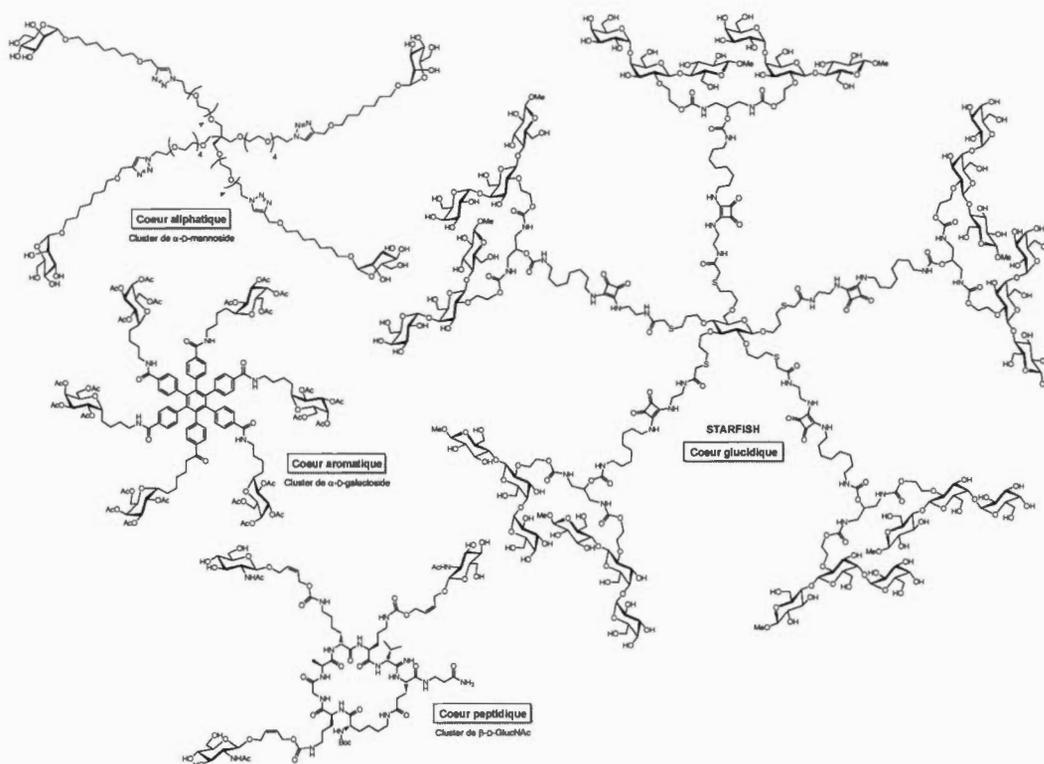
**Figure 1.10** a) Représentation schématique des différentes possibilités de fonctionnalisation d'un dendrimère ; b) Quelques domaines d'application des dendrimères (adaptée de la réf 33).

## 1.4 Introduction aux glycodendrimères

Comme évoqué précédemment, la maîtrise structurale des dendrimères permet de les fonctionnaliser pour ainsi créer de nouvelles familles de composés. La fonctionnalisation par un nombre précis de glucides en périphérie sur différents échafauds a donné naissance à une nouvelle classe de néoglycoconjugués multivalents monodisperses tels que les glycoclusters<sup>34,35,36</sup> et les glycodendrimères.<sup>6,7,38,39,40</sup>

### 1.4.1 Les glycoclusters

Les glycoclusters peuvent être définis comme des glycoconjugués multivalents construits autour d'échafauds synthétisés ou disponibles commercialement ne contenant pas d'unités répétitives, indépendamment du nombre d'épitopes périphériques (on peut le voir comme la première génération d'un glycodendrimère). De nombreux types de glycoclusters sont présents dans la littérature. Les plus fréquemment rencontrés sont construits autour de cœurs aliphatiques, aromatiques, de type glucidique ou encore peptidique (Figure 1.11).<sup>37</sup>



**Figure 1.11** Quelques exemples de glycoclusters synthétisés à partir de cœurs aliphatique, aromatique, glucidique et peptidique.

La multitude d'échafauds multivalents permet de synthétiser une grande variété de glycoclusters, le but étant de trouver la structure idéale (en variant plusieurs facteurs structuraux vu précédemment) possédant une meilleure affinité avec son récepteur que les glycoconjugués monovalents correspondants. Cette optimisation a ainsi pu permettre l'essor de macromolécules « sucrées » synthétisées sur-mesure, présentant des géométries et des distances inter-épitopes idéales pour de fortes interactions avec les protéines étudiées.

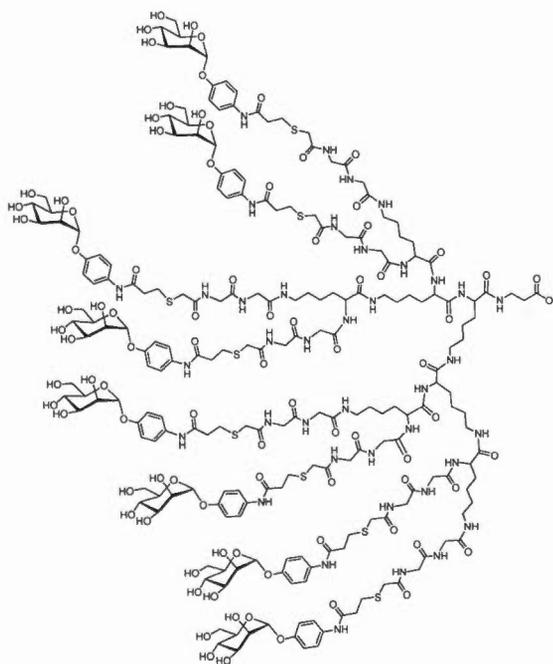
L'un des exemples les plus remarquables concerne le glycocluster nommé STARFISH (Figure 1.11) reporté par le groupe de Bundle, dont le système décavalent

centré sur le D-glucose a été élaboré après analyse des structures cristallines des sous unités B<sub>5</sub> de la toxine I semblable au Shiga (SLT-IB). Ce cluster comporte un squelette flexible induisant une distribution radiale et symétrique de dix ligands glycosidiques de la toxine (unités Gb<sub>3</sub> terminales), idéalement espacés et orientés pour une interaction forte avec chaque sous-unité B, et ainsi permettant une interaction pentavalente avec SLT. Des investigations en ELISA et d'inhibition en phase-solide ont permis de mettre en valeur un IC<sub>50</sub> de l'ordre du sous-nanomolaire (0.4 nM), ce qui représente une amélioration d'environ 1 million de fois celle du ligand monovalent, indiquant une augmentation drastique de l'activité inhibitrice envers cette toxine.

#### 1.4.2 Les glycodendrimères

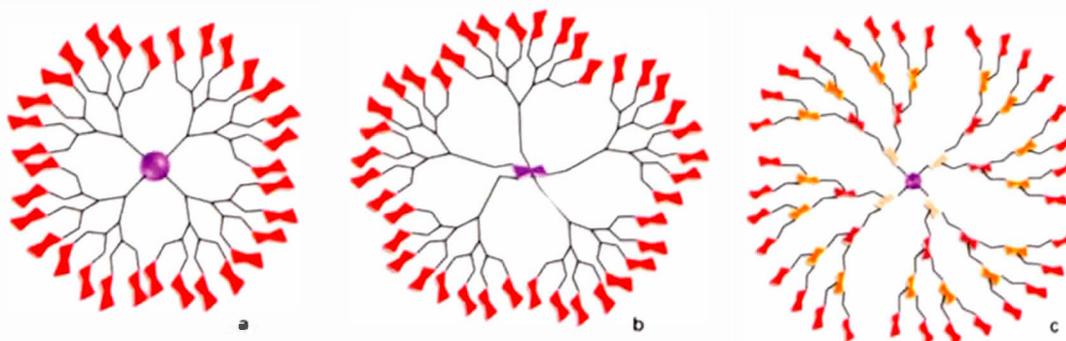
Contrairement aux glycoclusters vus précédemment, les glycodendrimères possèdent une unité de répétition appelée « génération ». Historiquement, les premières structures glycodendritiques ont été rapportées au début des années 90 par le groupe du Pr. Roy,<sup>41</sup> bâties autour d'échafauds glycopeptidiques de L-lysine synthétisés selon une méthode divergente en phase solide sur résine de Wang. Ces nouveaux composés possédaient des acides sialiques en périphérie, en nombre contrôlé, et avaient pour but de contrer l'hémagglutinine du virus de la grippe. La modification de facteurs tels que la compacité en introduisant des espaceurs chloroacétylglycylglycines, a permis d'obtenir des stabilités intéressantes, avec des efficacités 1000 fois supérieures par épitope, comparativement au sucre monovalent de référence.<sup>42</sup> Cependant, l'activité obtenue demeurait plus faible que les sialopolymères, du fait d'une plus faible surface d'action. En modifiant le glucide en périphérie, c'est-à-dire en utilisant des mannosides possédant un aglycone aromatique, les glycodendrons octa- et hexasécaivalents résultants ont entraîné une

augmentation drastique de l'activité par un facteur de 100000 contre les bactéries uropathogéniques fimbriées *E. coli* K12 (Figure 1.12).



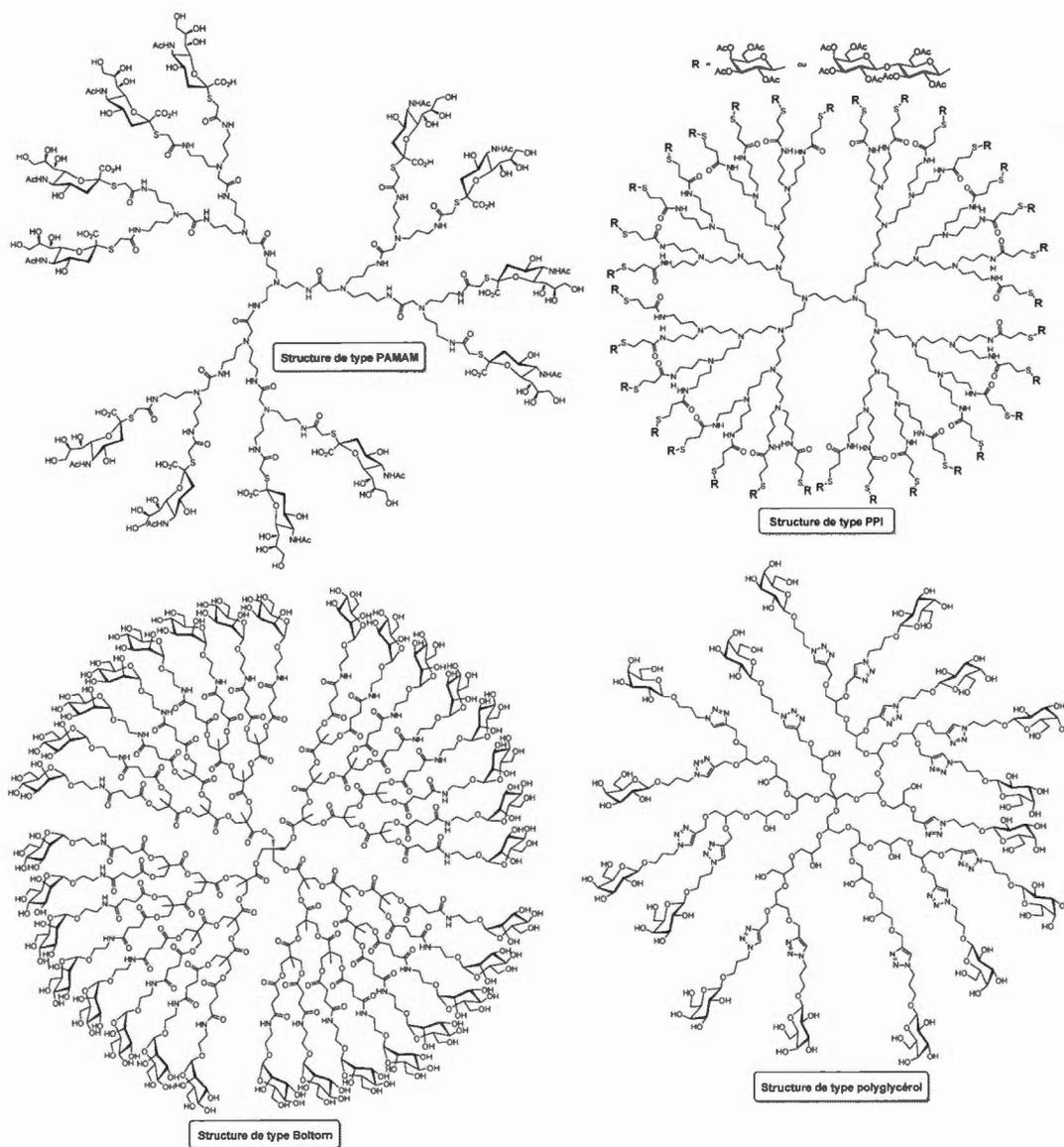
**Figure 1.12** Structure de la première architecture glycodendritique proposée par le groupe de Roy.

Depuis ces premiers exemples, un large panel de molécules glycodendritiques contenant des unités glucidiques situées dans les différents compartiments structuraux a été proposé. Outre leur présence en périphérie leur conférant le rôle d'épitopes exposés de façon multivalente (Figure 1.13a), les glucides peuvent aussi assurer un degré de branchement intéressant en étant incorporés en position plus interne en tant que cœur (Figure 1.13b) ou qu'unités de répétition (Figure 1.13c). Une combinaison des différents positionnements de ces unités saccharidiques est bien évidemment envisageable.



**Figure 1.13** Représentations schématiques de différentes structures glycodendritiques globulaires (adaptée de la réf 6).

Au fil du temps, l'accès à des structures dendritiques commerciales, à l'architecture variée, contenant des fonctions chimiques de surface réactives et dont la monodispersité assure une valence et une géométrie définies, a représenté un atout majeur dans l'obtention rapide de structures glycodendritiques hyperbranchées. Certaines de ces structures commerciales, incluant les PAMAMs, les PPIs, les polymères dendritiques de type Boltorn® et les polyglycérols, ont permis l'élaboration rapide de macromolécules glycodendritiques avec une grande diversité d'épitopes introduits selon des réactions de couplage simples et efficaces (Figure 1.14).<sup>37,43,44,45</sup>

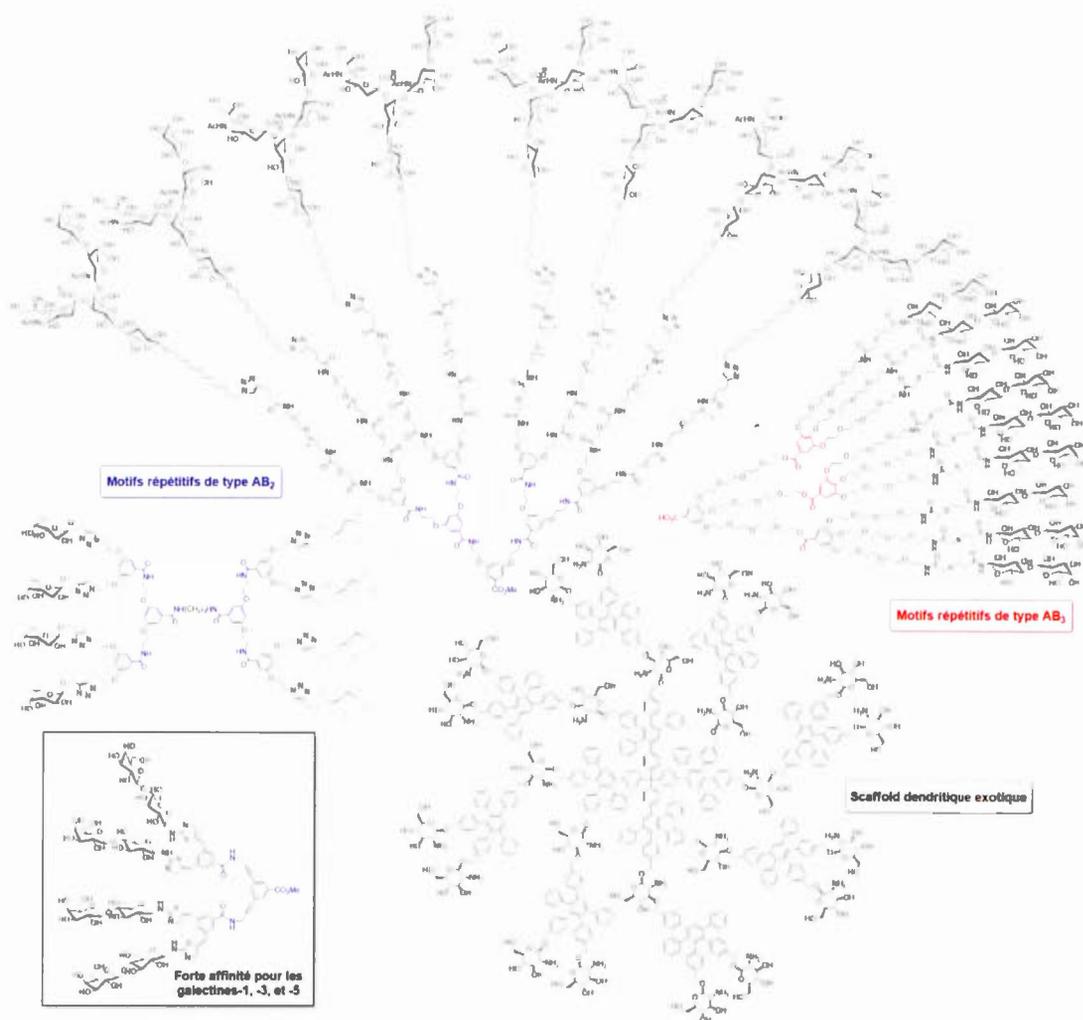


**Figure 1.14** Quelques exemples de glycodendrimères construits autour d'échafauds dendritiques commerciaux

De nombreuses structures issues de cette stratégie synthétique se sont avérées particulièrement intéressantes d'un point de vue biologique dans le but d'étudier et

d'inhiber l'infection bactérienne et virale en bloquant les interactions entre les saccharides des agents pathogènes et les cellules hôtes. Ainsi, certains glycoconjugués multivalents se sont avérés comme des inhibiteurs potentiels efficaces de toxines du choléra<sup>46</sup>, de certaines souches d'influenza de type A<sup>47</sup>, de l'infection par *E. coli* uropathogénique avec une grande affinité pour la lectine FimH<sup>48</sup>, de l'interaction entre DC-SIGN et le virus Ebola.<sup>49</sup>

La maîtrise des différentes stratégies de synthèse permettant un contrôle de la croissance dendritique a bien sûr été transposée à la préparation d'architectures dendritiques glycosylées construites à partir d'entités branchées de type AB<sub>2</sub><sup>50,51</sup>, AB<sub>3</sub><sup>52</sup>, ou encore de motifs multivalents plus exotiques.<sup>37,40,53</sup> Cet apport important complète peu à peu l'arsenal de glycostructures multivalentes dont les propriétés peuvent être modulées « sur mesure » en fonction de la cible biologique, en variant la nature des saccharides périphériques, la flexibilité, la valence, la compaction de la structure, et donc l'exposition et l'accessibilité des épitopes. Quelques exemples de glycodendrimères bâtis autour d'échafauds entièrement synthétisés sont répertoriés à la Figure 1.15.



**Figure 1.15** Quelques exemples de structures glycodendritiques construites autour d'échafauds entièrement synthétiques.

Une fois de plus, des propriétés biologiques probantes ont été observées avec ce type de structures, incluant des aptitudes à la capture et à la détection de la bactérie uropathogénique *E. coli*, à l'inhibition des facteurs de virulence PA-IL et PA-IIL de la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*<sup>51</sup>, ou encore à l'élaboration de vaccins potentiels et d'agents antiviraux puissants (anti-VIH).<sup>54</sup> En outre, de façon intéressante et

directement reliée à notre projet, certains groupes de recherche ont pu incorporer des dérivés optimisés de type lactosides autour d'un échaffaud dendritique constitué de motifs répétitifs de type AB<sub>2</sub>, dans le but de cibler les galectines-1, -3, et -5, lectines impliquées dans le développement de certains cancers et dans l'infection par le VIH (Figure 1.15).<sup>55</sup> La section suivante sera consacrée à la description de ce type de lectines qui constituent la cible privilégiée de notre travail.

## 1.5 Les cibles biologiques

### 1.5.1 Introduction aux galectines

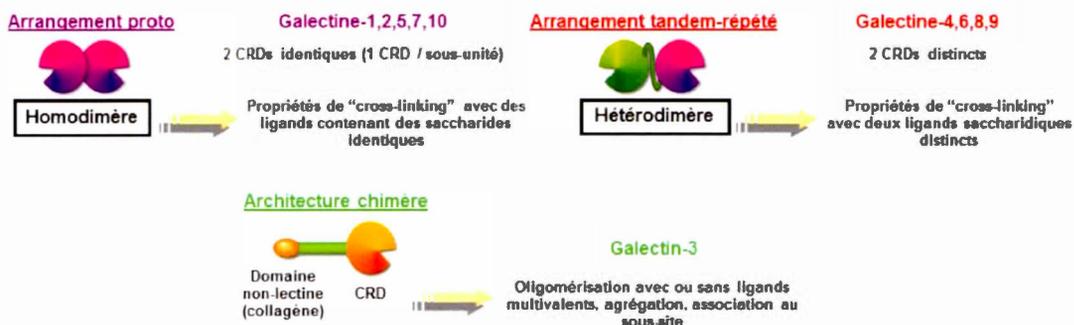
Comme nous l'avons évoqué dans les premières lignes de ce manuscrit, les structures saccharidiques sont grandement impliquées dans les interactions hôte-pathogènes. L'infection virale et/ou bactérienne se déroule en plusieurs étapes incluant un processus préliminaire de reconnaissance entre le pathogène et la surface cellulaire, un phénomène d'adhésion ainsi qu'une étape d'invasion. Plus spécifiquement, lors des processus d'infection, les bactéries et les virus utilisent leurs lectines pour adhérer à la surface de la cellule hôte. Ce sont ces lectines qui vont lire l'information biologique qui est codée dans la structure tridimensionnelle des glucides et cette interaction initie la transmission du message pathogène. Lorsque les lectines reconnaissent plus particulièrement les unités saccharidiques terminées par un motif de type galactose, on les qualifie de « galectines ». C'est en 1994 que ce nom général a été donné à cette famille de lectines.<sup>56</sup> L'essor de la recherche sur cette large famille enregistré ces dix dernières années a largement contribué à la compréhension de leurs innombrables fonctions ainsi qu'à la rationalisation de leur implication dans de nombreux phénomènes biologiques. Les galectines (aussi connues sous le nom de lectines de type-S) sont des protéines situées dans le cytosol ou dans l'espace extracellulaire, qui ont un domaine de reconnaissance pour les résidus  $\beta$ -D-galactopyranosides. Quatorze membres font partie de cette famille chez

les mammifères et sont nommés selon l'ordre chronologique de leur découverte (un à quatorze). Chaque galectine possède un domaine de reconnaissance pour les glycosides (CRD) d'environ 130 acides aminés, qui est hautement conservé (20 à 40%)<sup>57</sup> et certaines études, basées sur la similarité des séquences, estiment qu'il peut en exister davantage.

Les galectines-1 et -3 sont sans doute les plus étudiées parmi toute la famille. En effet, la galectine-3 semble impliquée dans le cancer du côlon<sup>58</sup>, dans la progression des tumeurs crâniennes<sup>59</sup>, dans l'inhibition de l'adhésion des métastases des cellules cancéreuses<sup>60</sup>, et paraît jouer un rôle dans le système immunitaire.<sup>61</sup> Elle régule aussi l'apoptose cellulaire tout comme la galectine-1.<sup>62</sup> Cette dernière agit aussi en tant que promoteur soluble qui induit l'infection du VIH-1 par la stabilisation du virus attaché à la cellule hôte.<sup>63</sup> Ainsi, une inhibition sélective de certaines galectines pourrait mener à des traitements anti-cancers, anti-inflammatoires, ou même anti-viraux.<sup>64</sup>

### 1.5.2 Structure quaternaire des galectines

Deux critères doivent être pris en considération pour inhiber une lectine : sa structure quaternaire et la structure de son CRD. La structure quaternaire des galectines permet de les classer selon trois différents types architecturaux : proto, chimère et tandem-répété (Figure 1.16).<sup>65</sup>



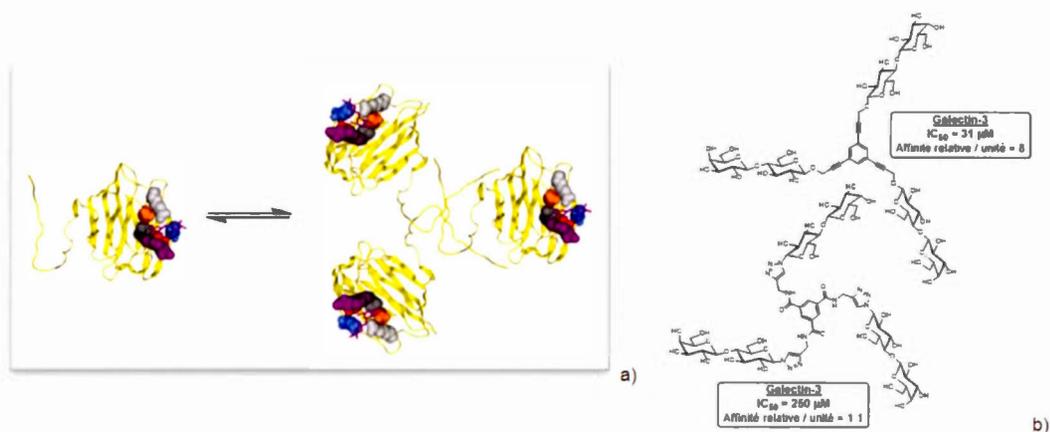
**Figure 1.16** Différents types architecturaux de galectines

Les CRD sont composés pour les trois arrangements de 130 acides aminés et sont riches en acides aminés de type proline, glycine et tyrosine.

L'arrangement « proto » est constitué de deux galectines identiques (un CRD par sous unité) formant des dimères (homodimères) liés de façon non covalente. Les galectines-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13 et -14 en font partie.

Ensuite, seule la galectine-3 adopte une architecture de type « chimère », dans laquelle le *C*-terminal est semblable au type proto, mais le *N*-terminal contient une terminaison différente d'une trentaine d'acides aminés. De ce fait, cette galectine peut complexer avec une unité galactoside *via* son CRD, mais aussi se lier avec un domaine non-lectine, consistant en une hélice de collagène d'une centaine d'acides aminés, permettant des interactions supramoléculaires. Cet arrangement permet un processus d'oligomérisation en formant un complexe soluble en présence et en l'absence d'un ligand (Figure 1.17a). Si le ligand est multivalent, il y a formation d'un complexe insoluble qui devient la force motrice pour l'inhibition de cette lectine. La participation cruciale de cet effet cluster à l'inhibition de la galectine-3 a d'ailleurs été mise en évidence avec des activités accrues par rapport aux monomères

correspondants observées lors de l'utilisation de clusters de lactosides divalents<sup>66</sup> ou trivalents (Figure 1.17b).<sup>67,68</sup>

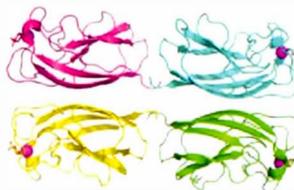


**Figure 1.17** a) Représentation de la forme chimère de la galectine-3 humaine liée au lactose par son CRD (Structure PDB 2NN8) ; b) Structures trivalentes proposées par le groupe de Roy comme inhibiteurs potentiels de la galectine-3

Finalement, l'arrangement « tandem-répété » est constitué de deux galectines différentes liées entre elles via leurs acides aminés *N*-terminaux (une trentaine d'acides aminés) sous forme hétérodimérique. Les galectines-4, -6, -8, -9, -12 sont disposées de cette façon.

### 1.5.3 Introduction à la lectine *Pseudomonas Aeruginosa* PA-IL

La PA-IL, découverte en 1972 par Gilboa-Garber,<sup>69</sup> est spécifique du D-galactose avec une constante d'association de  $3.4 \cdot 10^{-4} \text{ M}^{-1}$ . Elle est constituée de quatre monomères de 121 acides aminés chacun et sa structure cristallographique montre un arrangement tétramérique.<sup>70</sup> Les liaisons de coordination créées par le calcium, ainsi que le réseau de liaisons hydrogènes avec la protéine, confère à la protéine sa spécificité pour les résidus galactopyranosides.



**Figure 1.18** Structure cristallographique de la lectine PA-IL en présence de galactose montrant son organisation tétramérique. Le galactose est représenté en bâton, le calcium est représenté par une sphère magenta (PDB 1OKO, tirée de la réf 70)

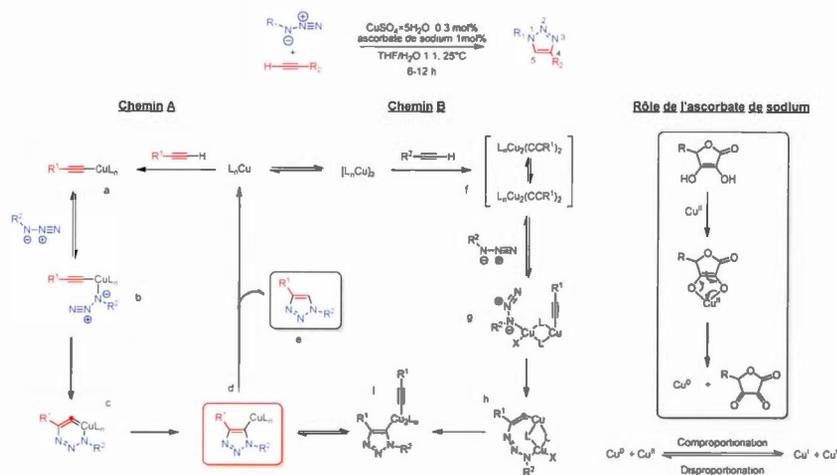
La PA-IL est connue pour son rôle cytotoxique, elle bloque, au niveau des voies aériennes, les battements de cils impliqués dans la clairance mucociliaire<sup>71</sup>, elle empêche la croissance des cellules respiratoires.<sup>72</sup>

#### 1.6 Introduction à la réaction de chimie « click » ou CuAAC

La « chimie click » constitue l'un des modes de couplage les plus utilisés ces dernières années pour l'introduction efficace d'hydrates de carbone fonctionnalisés sur les plateformes multivalentes complémentaires. Ce type de réaction, encore appelé CuAAC pour « *Cu-catalyzed azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition* » représente une version catalysée de la cycloaddition de Huisgen nécessitant une fonction azoture d'un côté et une fonction alcyne terminale de l'autre. Cette réaction, mise au point par Sharpless *et al.* au début des années 2000, présente de nombreux avantages : mise en œuvre facile, efficacité, régiosélectivité qu'elle génère.<sup>73,74</sup> Elle permet, en effet, d'obtenir exclusivement un cycle triazole 1,2,3-disubstitué en 1,4 avec de hauts rendements et dans des conditions douces, contrairement à la version de cycloaddition 1,3 dipolaire originale de Huisgen qui n'étaient pas régiosélective à cause du chauffage prolongé. Un mélange de dérivés contenant une fonction triazole disubstituée en 1,4 et 1,5 était obtenu.<sup>75</sup>

L'équipe de Sharpless et d'autres groupes de recherche ont étudié en détail les conditions réactionnelles optimales de cette réaction. Dans notre étude avec les composés cyclotriphosphazènes, nous avons, le plus souvent, choisi celle qui préconise l'utilisation du  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  avec l'ascorbate de sodium dans un mélange THF/ $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>76</sup> Dans ces conditions, le cuivre (II) provenant du  $\text{CuSO}_4$  est réduit *in situ* en cuivre (0) par l'acide ascorbique et la réaction se poursuit avec la génération de l'espèce Cu (I) par comproportionnement du Cu(II) initial et du Cu(0) généré.<sup>77</sup> L'addition de base n'est pas requise dans ce cas précis, contrairement à l'utilisation directe de Cu(I) sous forme de CuI dans un milieu totalement organique avec l'addition d'une base de type amine tertiaire telle que DIPEA.

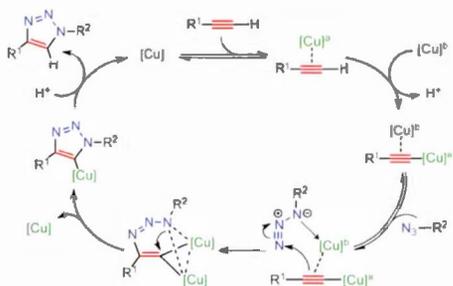
Le mécanisme réactionnel proposé par Sharpless est indiqué dans la figure 0.19.<sup>73</sup> Il s'agit d'une réaction non concertée mettant en jeu plusieurs intermédiaires réactionnels et complexes activés.



**Figure 1.19** Schéma général de la réaction de « chimie click » et mécanisme proposé par les équipes de Sharpless (A) et de Van Maarseveen (B).

Le chemin **A** préconise la complexation par le Cu(I) de l'alcyne terminal pour former un complexe acétylure. Ce complexe  $\pi$  formé est responsable du caractère acide et donc labile du proton alcynique avec insertion de l'espèce métallique en réduisant le  $pK_a$  d'environ 10 unités (**a**). Ensuite, le côté riche en électrons de l'azoture (azote dit  $\alpha$ ) complexe avec le cuivre (**b**), pour former le complexe-clé déterminant dans la régiosélectivité de la réaction. Bien que la barrière énergétique soit élevée, la présence du cuivre dans le métallocycle à six membres (**c**) rend possible la formation de l'allène car l'orbitale 3d perpendiculaire au lien allène est utilisée pour la liaison cuivre/azote. Toutefois, ce dernier se contracte en un cycle à 5 membres (**d**) et l'élimination du cuivre permet la formation du triazole 1,4-disubstitué désiré (**e**) et la régénération du cuivre. Dans le chemin **B** proposé par le groupe de Van Maarseveen, une autre famille de Cu(I) se formerait dans le mélange réactionnel sous forme de dicuprate complexé à deux acétylures terminaux (**f**) pour générer des complexes et des intermédiaires dimériques (**g** et **h**).<sup>78</sup> La contraction trans-annulaire du cycle par l'atome d'azote adjacent à  $R_2$  sur le carbone terminal de l'alcynure permet de former un cycle à 5 membres très rapidement (**i**) en équilibre avec l'intermédiaire (**d**).

Un troisième chemin a été plus récemment proposé par l'équipe de Fokin en 2013. Le mécanisme proposé ferait intervenir deux atomes de cuivre lors de la réaction catalytique.<sup>79</sup>(Figure 1.20)



**Figure 1.20** Modèle catalytique proposé par l'équipe de Fokin faisant intervenir deux atomes de Cu (tirée de la réf 79).

## CHAPITRE II

### SYNTHESE DE GLYCODENDRIMERES POSSEDANT UN CŒUR CYCLOTRIPHOSHAZENE VIA APPROCHES CONVERGENTE, DIVERGENTE ET ACCELEREE

#### 2.1 Introduction

Les dendrimères ont émergé, à la fin des années 70, comme étant des macromolécules monodisperses et hyperbranchées, dont la topologie tridimensionnelle peut être comparée aux arborescences fractales de Lichtenberg.<sup>80</sup> Leur architecture fascinante a été depuis, associée à des propriétés mécanique, biophysique et biochimique uniques, largement gouvernées par une haute densité de fonctionnalités de surface actives.<sup>19,81</sup> Historiquement, les premiers groupes fonctionnels à avoir été introduit à la périphérie de matrices dendritiques inertes et homogènes *via* des approches classiques convergente<sup>28,82</sup> et divergente<sup>83</sup>, ont souvent mené à des mélanges de produits. De plus, la croissance dendritique, à partir d'un cœur central, nécessite de nombreuses étapes de synthèse, impliquant des séquences de déprotection/activation et ne permettant pas une augmentation rapide du nombre de groupements terminaux ajoutés à chaque génération. Petit à petit, le développement d'approches de synthèse avancées basées sur des procédures accélérées<sup>84</sup> et des séquences orthogonales<sup>84a,24,29,30,31,85</sup> a permis l'apparition d'architectures dendritiques sophistiquées aux structures variées avec des propriétés programmables. C'est ainsi que, tout en maintenant un contrôle strict des structures finales, de nombreux dendrimères complexes, multifonctionnels et possédant une diversité compositionnelle, ont récemment été décrits, incluant (1) différentes natures et géométries spatiales des fonctions terminales,<sup>84a,86</sup> (2) un échafaud permettant une

post-modification<sup>87</sup> ou l'intégration d'éléments bioactifs,<sup>88</sup> (3) différents building blocks branchés à chaque génération, comme dans les dendrimères "layer-block"<sup>89</sup> ou "pelures d'oignon".<sup>32,90</sup> Un accès direct à des structures dendritiques innovantes a permis de développer leur utilisation dans des champs de recherche très variés de la nanoingénierie à la médecine.<sup>91</sup> Dû à leur potentiel, en tant que mimétique de glycoconjugués naturels et même de surfaces membranaires, en terme de topologie,<sup>3,92</sup> les glycodendrimères sont considérés comme de précieux outils dans la quête pour décrypter le « sugar code ».<sup>93</sup> Après les premières recherches du groupe de Yariv au début des années 60,<sup>94</sup> des systèmes synthétiques macromoléculaires et monodisperses, tels que les glycoclusters<sup>34,95</sup> et les glycodendrimères,<sup>6,37,38,39,40,41</sup> ont été développés en tant qu'outils synthétiques. Par exemple, l'utilisation de structures multivalentes et d'échafauds appropriés, combinés à un design glycomimétique, peut améliorer notre compréhension des mécanismes de reconnaissance entre les protéines (lectines)<sup>96</sup> et leur sucre correspondant, en terme de sélectivité et de spécificité. L'étude de ces interactions ainsi qu'une meilleure connaissance de « l'effet cluster glycosidique »,<sup>97</sup> permettent une avancée majeure dans la compréhension des mécanismes de transfert de l'information biologique à savoir : l'adhésion et l'infection de bactérie/virus,<sup>37,38</sup> l'agrégation et l'adhésion de cellules tumorales,<sup>98</sup> et l'application de vaccins.<sup>99</sup> La combinaison du contrôle des balances hydrophyle/hydrophobe et rigidité/flexibilité avec une densité et une présentation spatiale des épitopes adéquates, semble être des facteurs clefs dans l'optimisation des interactions.<sup>33,100</sup> Dans ce chapitre, nous avons élaboré une génération de dendrimères à partir d'un noyau particulier. A partir des années 90,<sup>101</sup> le potentiel des dendrimères à base de phosphore en tant qu'échafaud possédant des propriétés biodégradable et biocompatible remarquables a été découvert,<sup>102</sup> et a mené à leur utilisation dans différents domaines : transport de médicaments ou de gènes, agents anti-HIV ou agents en imagerie de fluorescence etc.<sup>103</sup> Cependant, la recherche au niveau des dérivés glycosylés et, plus particulièrement, des glycodendrimères possédant un cœur

cyclotriphosphazène (CTP) est encore peu répandue. A ce jour, seulement six études ont décrit leur production. De plus, il ne s'agissait que de descriptions purement synthétiques comme le premier glycocluster décrit en 1983,<sup>104</sup> ou plus récemment les dérivés xylosides,<sup>105</sup> ou les propriétés anti-inflammatoires<sup>106</sup> et anti-adhésives.<sup>32,107</sup>

En nous basant sur ces observations, nous avons décrit dans ce chapitre, la synthèse de dérivés CTP fonctionnalisés à partir du large panel d'approches dendritiques : convergente, divergente et accélérée. Une famille de glycodendrimères originaux contenant jusqu'à 90 glycotopes possédant une variété de topologies et de cœurs a été synthétisée et caractérisée. Cette étude complète celles précédemment réalisées par le groupe de Majoral, qui a démontré la versatilité des éléments dendronisés multivalents à base phosphore pour accéder à des dendrimères complexes de type « surface-block », « layer-block », et « segment-block » *via* des stratégies divergentes.<sup>79,108</sup> Le principal avantage de cette approche flexible est la conjugaison efficace d'éléments biologiquement actifs, tels qu'une densité et un nombre contrôlé d'espaceurs lactosylés en périphérie. La densité structurale relative à l'échafaud lui-même a aussi été étudiée en utilisant des unités de branchement qui confèrent à chaque conjugué une taille et une forme distinctes avec distribution des épitopes tridimensionnelle et spatiale uniques. La RMN (1D, 2D, diffusion), ainsi que la spectroscopie de masse et la chromatographie sur gel perméable (GPC) nous permettent de prouver leur uniformité.

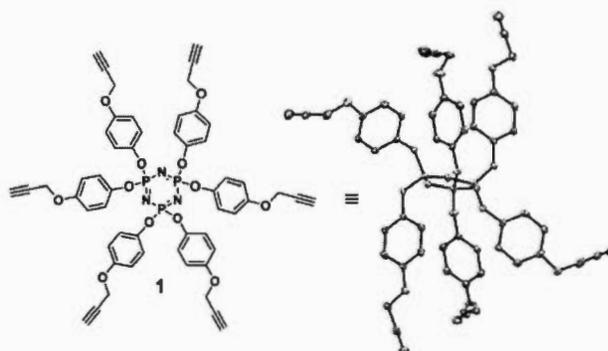
Le but principal de cette étude a été de valider le concept que l'utilisation extensive d'une unité de branchement particulière dans toutes les facettes synthétiques de la construction dendritique pouvait générer une série d'architectures glycosylées avec une hétérogénéité structurale complexe mais programmable. Afin d'étudier la bioactivité des sucres et les types de design structuraux, la résonance par plasmon de surface (SPR) a été utilisée avec deux lectines différentes : LecA de *Pseudomonas aeruginosa* et une forme naturellement transformée de la lectine

galectine-3 (trGal-3). Ces deux lectines ont été choisies pour leur intérêt physiologique à savoir le facteur de virulence et la régulation de l'adhésion et de la croissance cellulaire, respectivement.

## 2.2 Résultats et discussions

### 2.2.1 Synthèse

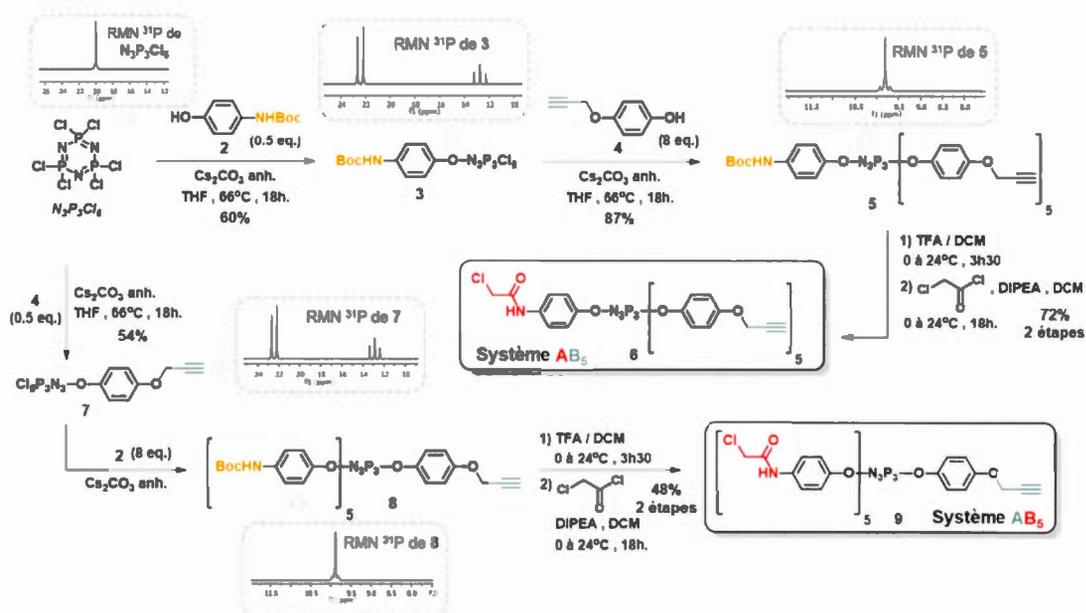
La stratégie de synthèse a été essentiellement basée sur la construction de séries de synthons symétrique et asymétrique propargylés possédant un cœur CTP pour assurer la croissance dendritique. Nous avons, tout d'abord, voulu confirmer la géométrie spécifique alternée haut/bas du dérivé hexapropargylé **1**,<sup>109</sup> comme récemment déterminé à l'état solide et en solution (Figure 2.1).<sup>110</sup>



**Figure 2.1** Structure et représentation ORTEP du cyclotriphosphazène hexapropargylé **1**. Les atomes d'hydrogène ont été omis pour plus de clarté

La recristallisation dans un mélange de Et<sub>2</sub>O/EtOH/hexane et la résolution de la structure mono-cristal par diffraction des rayons X démontrent bien la géométrie attendue en double tripod avec trois branches situées au-dessus du cycle central et trois en-dessous (voir Partie Expérimentale pour les données Rayons X et le protocole de recristallisation). Le cycle caractéristique quasi planaire du cyclotriphosphazène avec une conformation bateau légèrement tordue a également été observé sous ces

conditions. Nous avons, par la suite, réalisé la synthèse du building-block fonctionnalisé de type AB<sub>5</sub> à partir de l'hexachlorocyclotriphosphazène (N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub>) disponible commercialement. Dans ce contexte, le processus de désymétrisation a été efficace via une séquence "1 + 5", comme récemment décrit.<sup>111</sup> Cette stratégie est basée sur le déplacement préalable d'un chlore par un phénol *para*-substitué. La réaction est suivie par l'introduction de cinq dérivés phénoliques distincts afin de faciliter les fonctionnalisations futures. La synthèse commence par la mono-incorporation du *p*-aminophénol protégé par un *N*-Boc **2**<sup>112</sup> sur le N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub>, dans des conditions basiques avec des stœchiométries optimisées (noyau/2/base: 2/1/5 éq. Avec le noyau fraîchement recristallisé dans l'hexane) afin d'obtenir le précurseur désiré **3** avec un rendement de 60% (Schéma 2.1). Cette transformation, menant au composé monosubstitué **3**, peut être suivie par spectroscopie RMN <sup>31</sup>P qui détecte la présence des signaux doublet et triplet à 22.4 et 12.9 ppm, respectivement (<sup>2</sup>*J* (P,P) = 59 Hz).<sup>111</sup>



**Schéma 2.1** Synthèse des CTPs polypropargylés asymétriques de type  $\text{AB}_5$  6 et 9.

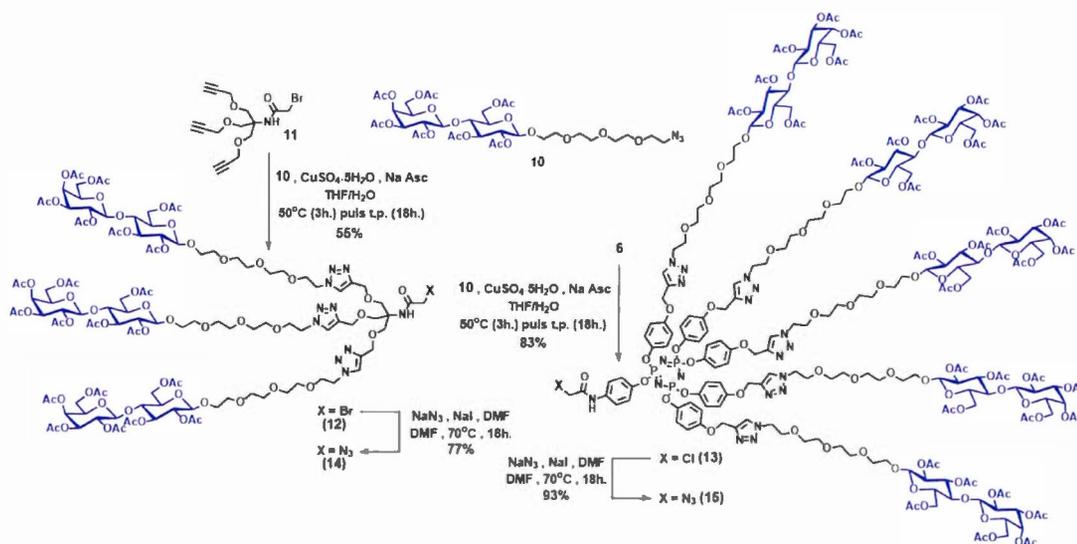
*Encadrés : Zoom des RMN  $^{31}\text{P}$  des intermédiaires.*

Cinq unités d'hydroquinone monopropargylées  $4^{113}$  ont été ensuite introduites avec un rendement de 87% dans des conditions similaires, exceptée l'utilisation d'un large excès de phénol 4 et de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . De même, la spectroscopie RMN a permis de confirmer la structure du building-block protégé  $\text{AB}_5$  5. La RMN  $^1\text{H}$  montre l'intégration relative des cinq protons propargyliques ( $\delta$  4.65 et  $\delta$  2.52 ppm) comparée aux protons des trois méthyles du groupement protecteur Boc ( $\delta$  2.52 ppm). De plus, la RMN  $^{31}\text{P}$  montre la complétion de la réaction avec un signal triplet symétrique à  $\delta$  9.8 ppm. La déprotection classique par le TFA, suivie de l'amidation en présence d'un large excès de DIPEA et de chlorure de chloroacétyle permet d'obtenir le synthon 6. Il représentera un building-block clef dans la synthèse d'architectures dendritiques phosphazénées complexes.

La séquence inverse a également été réalisée en parallèle afin d'obtenir le synthon **9**. La mono-introduction du dérivé phénol **4** a été réalisée avec un rendement de 54%, suivi par le remplacement complet des cinq atomes de chlore restant par **2**. Le retrait des cinq groupements protecteurs *N*-Boc dans **8** a lieu en présence de TFA dans le DCM afin d'obtenir le sel correspondant. La fonctionnalisation finale avec le chlorure de chloroacétyle, dans des conditions basiques, permet d'obtenir le système inverse AB<sub>5</sub> **9** avec un rendement de 48% sur deux étapes.

La glycosylation a été réalisée grâce à l'azoture du lactoside **10**<sup>114</sup> utilisé comme monomère ou présenté sous sa forme multivalente afin de permettre la multiplication du glycotope. Les structures en forme de quartier ont été aisément synthétisées à partir des motifs de branchement 1 → 3<sup>115</sup> et 1 → 5, tels que le dérivé polypropargylé de type TRIS AB<sub>3</sub> **11**<sup>115b</sup> et du composé phosphazène AB<sub>5</sub> **6**, respectivement (Schéma 2.2). Dans ce contexte, les conditions standards de CuAAC<sup>74,79,116</sup> ont été appliquées pour le triple greffage de **10** afin d'obtenir le dendron halogéné **12**. Un protocole modifié, impliquant un usage stœchiométrique de réactif de Cu<sup>II</sup> a été nécessaire afin d'obtenir le composé glycosylé AB<sub>5</sub> **13**. L'introduction de la fonction azoture focale a été efficacement effectuée sur les précurseurs **12** et **13** en présence de NaN<sub>3</sub> et NaI dans le DMF afin de fournir les dendrons **14** et **15**, respectivement, avec de bons rendements. Dans les deux cas, la spectroscopie RMN a permis de confirmer la complétion des réactions en montrant la disparition des signaux caractéristiques des fonctions propargyles lors des réactions multi-click. De façon intéressante, les spectres de RMN <sup>31</sup>P des dendrons glycosylés **13** et **15** indiquent un multiplet de δ 9.4 à 10.2 ppm. Ce phénomène, en accord avec les observations faites par le groupe de Majoral<sup>111a</sup>, est dû à une légère distribution différente des branches terminées par un lactoside autour du cœur phosphazène afin d'optimiser l'occupation de l'espace, provoquant de légères modifications d'angle autour des atomes de phosphore. De plus, l'introduction de la fonction azoture dans la dernière étape de la séquence a

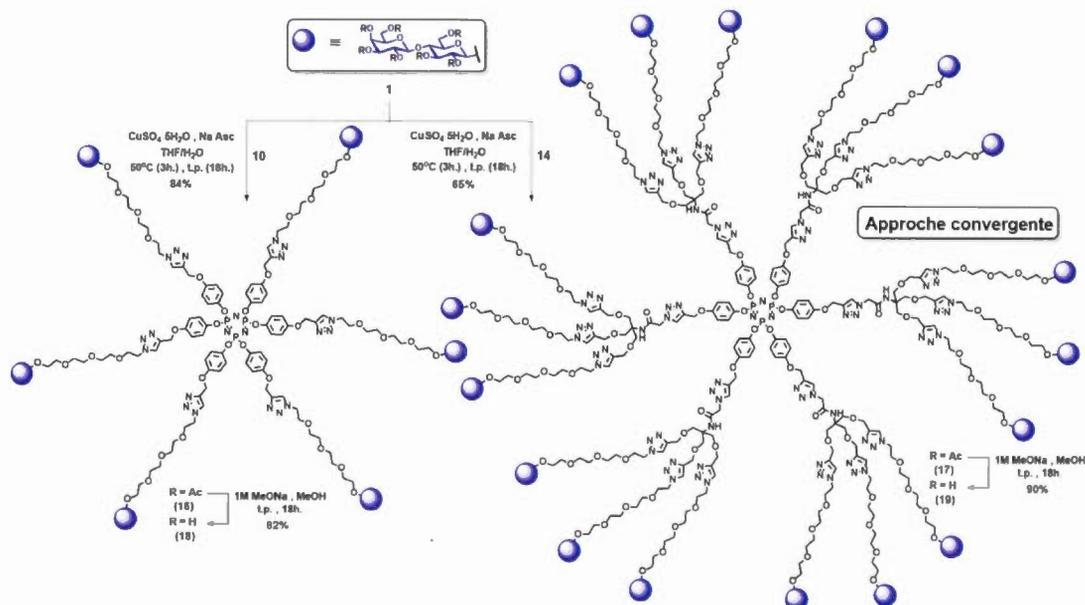
également été monitorée par spectroscopie FT-IR, basée sur la présence de la bande à  $2100\text{ cm}^{-1}$  (voir Partie Expérimentale).



**Schéma 2.2** Lactosides PEGylés fonctionnalisés possédant un azoture terminal (10) ou dérivés dendronisés (14 et 15) utilisés pour obtenir des architectures phosphazènes complexes

Les premiers membres de la famille avec base CTP avec lactosylation ont été construits autour de 1, sur lesquels les azotures 10 et 14 ont été incorporés. La bioconjugation a été réalisée dans des conditions de CuAAC afin d'obtenir le cluster hexavalent 16 à partir de 10 avec un rendement de 84%. Des conditions similaires sur le dendron 14 permettent d'obtenir le composé octadécavalent 17 *via* une approche convergente avec une efficacité comparable. L'application du protocole standard de Zemplén conduit aux composés 18 et 19, à partir de 16 et 17, respectivement (Schéma 2.3). Le spectre RMN <sup>1</sup>H illustre clairement la complétion des réactions multiples de click, notamment pour 17, avec la disparition totale des signaux appartenant aux fonctions propargyles du précurseur à  $\delta$  4.65 et 2.64 ppm. De plus, toutes les intégrations relatives de chaque proton du triazole présents dans la partie

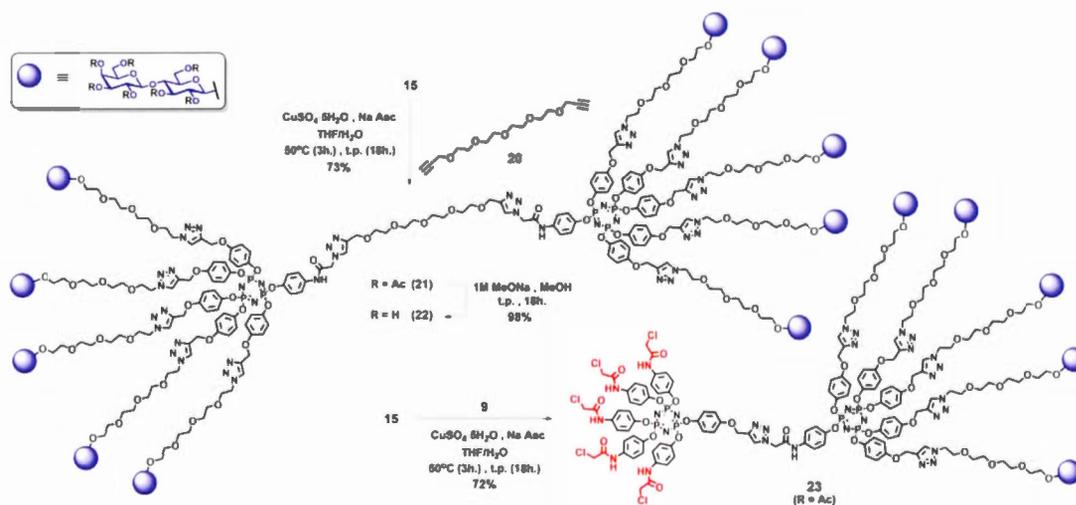
externe, sont en accord avec ceux de la région interne nouvellement formée (18H vs. 6H, respectivement).



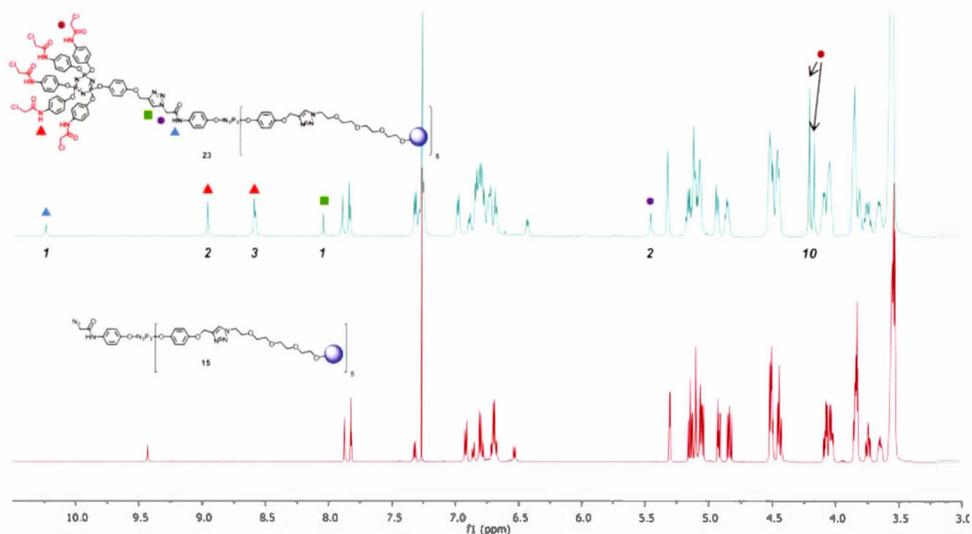
**Schéma 2.3** Synthèse des dérivés lactosylés hexa- (**18**) et octadécavalent (**19**) autour d'un noyau CTP.

L'hypermonomère pentavalent **15** a été utilisé pour des stratégies variées qui couvrent un large spectre de synthèses dendritiques accélérées. Initialement, le composé lactosylé en forme d'haltère **21** a été synthétisé en utilisant le tétraéthylène glycol dipropargylé **20**<sup>117</sup> suivi d'une double réaction de click. La dé-*O*-acétylation utilisant du MeONa 1M dans le MeOH génère quantitativement **22**. La désymétrisation orthogonale a également été considérée avec le couplage de **9** et **15** afin de générer directement le précurseur hétérofonctionnel du système de Janus **23** avec un bon rendement, contenant cinq fonctions réactives chloro *N*-acétylée périphériques (Schéma 2.4). Due à la nature non-équivalente des cinq substituants autour des deux cœurs, **23** donne un spectre RMN <sup>1</sup>H avec des différences particulières comparé à celui de son précurseur **15** (Fig. 2). On peut noter, l'apparition de deux signaux à  $\delta$

8.96 et  $\delta$  8.60 ppm due aux deux groupes d'amides périphériques (intégrations de 2H et 3H, respectivement), ainsi que le signal du proton du groupement triazole interne nouvellement formé à  $\delta$  8.05 ppm. De plus, les signaux du nouveau lien méthylène sont clairement visibles à  $\delta$  5.46 et  $\sim\delta$  4.20 ppm avec les intégrations relatives attendues, correspondant au  $\text{-NtriazoleCH}_2\text{CONH-}$  interne et  $\text{-NHCOCH}_2\text{Cl-}$  périphérique.



**Schéma 2.4** Synthèse des dérivés décavalent en forme d'haltère (**22**) et hétérofonctionalisé **23**.

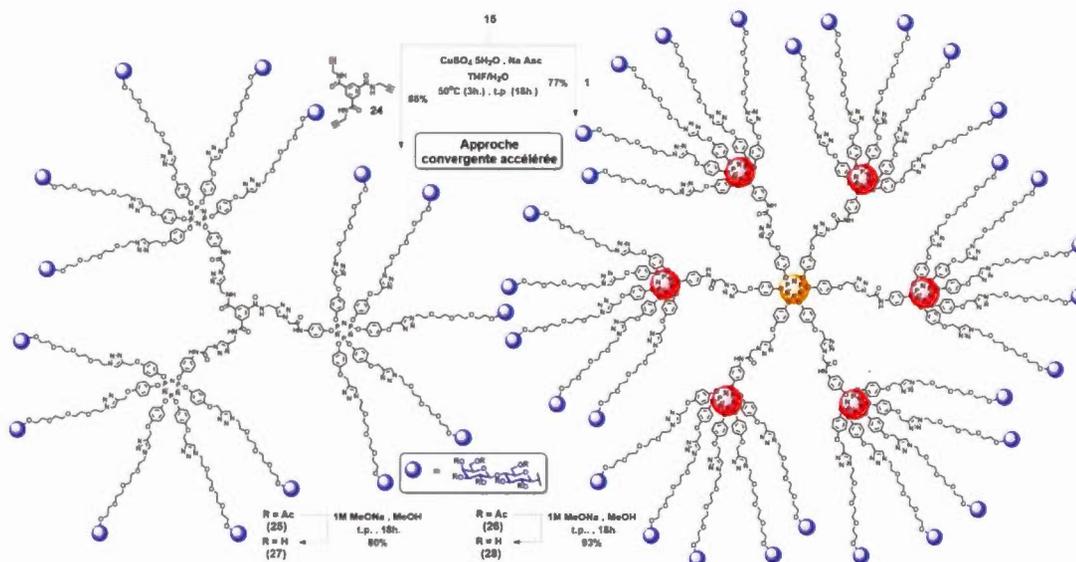


**Figure 2.2** Comparaison des spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) de **15** et **23** avec apparition de signaux caractéristiques pour le composé dissymétrique **23** (haut). Intégrations des protons de **23** sont indiquées en italique sous chaque signal.

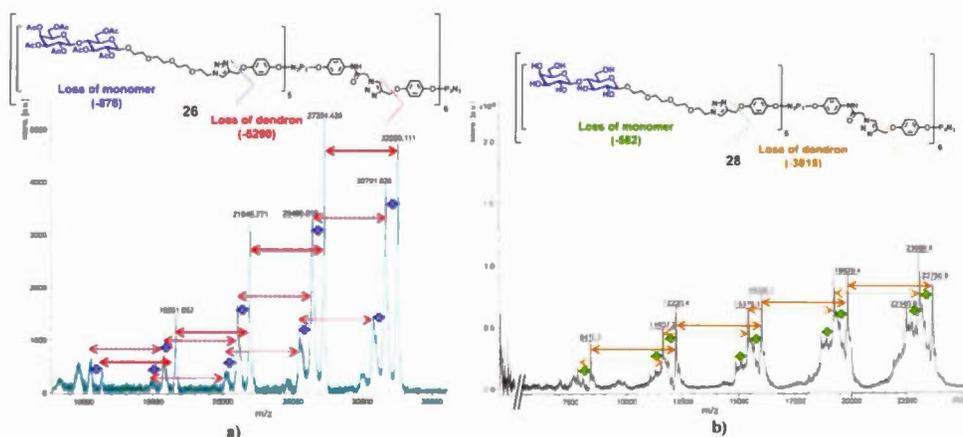
Ultérieurement, une transformation du composé **23** pourra être envisagée, basée sur nos récentes recherches de stratégies de transformations orthogonales de dérivés *N*-chloroacétylés ayant une tolérance aux groupements fonctionnels encombrants.<sup>118</sup> Par exemple, couplages multiples *via* CuAAC après une introduction douce de fonctions azotures sur **23** ou des réactions  $\text{S}_{\text{N}}2$  multiples avec des partenaires avec thiol-terminaux représenteraient des méthodes de choix pour intégrer des entités pertinentes telles que des glycans adaptés, d'autres éléments cibles ou des médicaments.

Dans le but d'explorer la flexibilité de notre approche de synthèse globale et pour augmenter la densité des terminaisons en utilisant un nombre limité d'étapes, le dendron-clef **15** a également été couplé à différents cœurs polypropargylés complémentaires *via* des approches convergentes accélérées. Le premier modèle trivalent connu **24**<sup>119</sup> a été mis à réagir dans des conditions classiques de CuAAC en

présence de **15** afin d'obtenir le système pentadécavalent **25** avec un excellent rendement de 86% (Schéma 2.5). Un traitement similaire avec **1** permet d'obtenir une synthèse rapide et efficace du premier glycodendrimère de génération 1 avec deux couches différentes de cœurs CTP, contenant le double du nombre d'épitopes. Ainsi, le lactodendrimère tricontavalent **26** a été obtenu avec un rendement de 77%, correspondant à un excellent rendement de 96% par réaction de click individuelle. Malgré l'apparente congestion générée par le dendron, la distribution prédite haut/bas autour des cœurs cyclotriphosphazènes ainsi que la flexibilité des branches, ont permis de montrer adéquatement les fonctions réactives complémentaires afin de garantir les réactions dans un mélange THF/H<sub>2</sub>O. Aucune trace des signaux des protons propargyliques des précurseurs à  $\delta$  3.14 ppm pour **24** (dans le DMSO-*d*<sub>6</sub>) et  $\delta$  2.54 ppm pour **1**, n'a été détectée, confirmant la complétion des différentes réactions de click. A nouveau, la suppression des groupements protecteurs en milieu basique donne les conjugués **27** et **28**, avec les  $\beta$ -lactosides déprotégés, à partir de **25** et **26**, respectivement. Les expériences MALDI-TOF montrent un modèle isotopique pour les conjugués tricontavalents **26** et **28** avec le signal de masse moléculaire attendu (adduits [M + Na]<sup>+</sup>) à ~32550 et ~23750 Da, respectivement. De plus, des modèles itératifs réguliers ont été observés dans les deux cas avec une perte successive d'espèces triazoles dendronisées ou monomères (Figure 2.3). Cette perte régulière a également été observée pour le composé acétylé **26** grâce à la technique d'ESI<sup>+</sup> (après déconvolution, voir Partie Expérimentale).



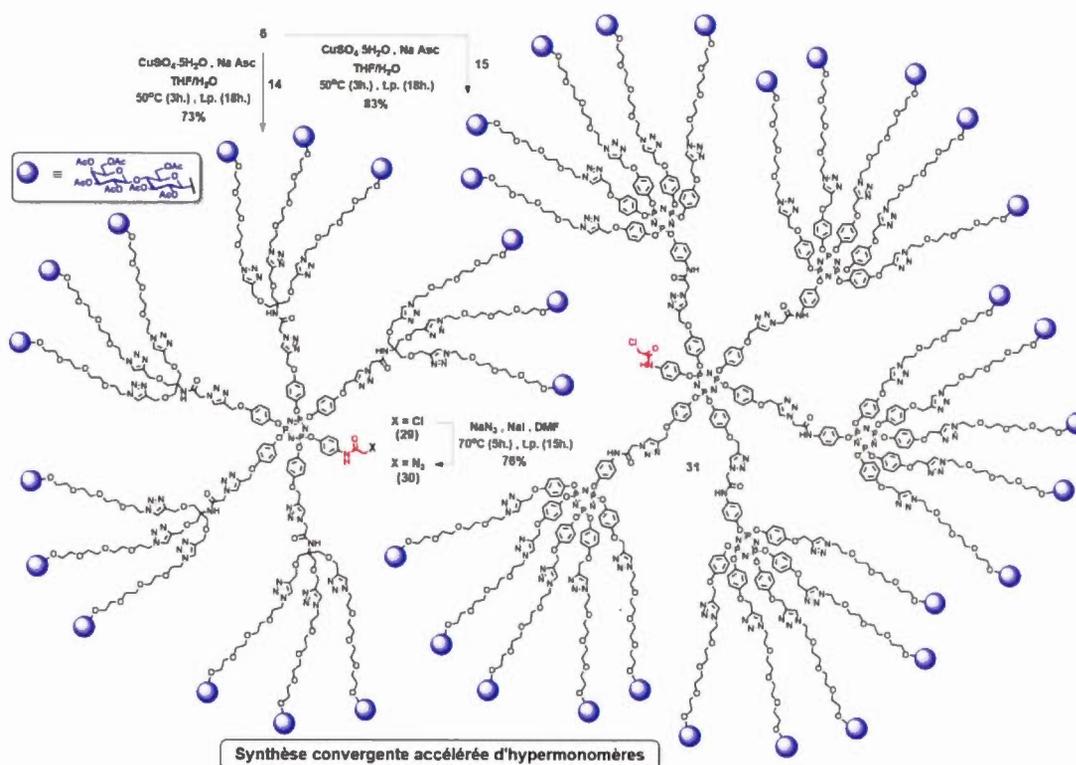
**Schéma 2.5** Synthèses des glycodendrimères contenant 15 (27) et 30 (28) lactosides périphériques hydroxylés via une approche dendritique convergente accélérée.



**Figure 2.3** Spectres MALDI-TOF de dendrimères a) protégé (26) et b) hydroxylé (28) (matrice DHB) indiquant un modèle de fragmentation régulière avec perte successive d'espèces monomère ou dendronisée.

Le développement de stratégies accélérées utilisant des dendrons glycosylés multivalents nous a amené à utiliser le cœur secondaire pentapropargylé AB<sub>5</sub> **6**, sur lequel les dendrons lactosylés **14** et **15** ont été greffés avec succès (Schéma 2.6). A nouveau, des réactions de cycloadditions catalysées au Cu<sup>I</sup> nous ont permis d'accéder efficacement au premier système AB<sub>15</sub> (**29**) avec un rendement de 73%. Ces résultats prometteurs, nous ont encouragé à pousser les limites de la stratégie plus loin, en synthétisant le dendron lactosylé G(1) **31** contenant 25 fonctions terminales en appliquant la méthodologie double-exponentielle. Un excellent rendement de 83% a été observé pour la construction de la partie AB<sub>25</sub> *via* l'utilisation de la méthodologie double-exponentielle à partir du synthon-clef orthogonalement fonctionnalisé **6**. Comme attendu, et précédemment observé pour **15** et **17**, le multiplet complexe allant de  $\delta$  8.9 à 10.4 ppm a été observé sur le spectre de RMN <sup>31</sup>P, dû à l'environnement géométrique distinct de chaque couche de CTP qui cause une légère variation des déplacements chimiques. De plus, des dérivatisations ultérieures de la fonction focale chloroacétylée pourront être monitorées par RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C puisque les signaux distinctifs de -COCH<sub>2</sub>Cl sont clairement visibles sur les deux structures ( $\delta$  4.20 et 43.5 ppm, respectivement). Par exemple, le remplacement du chlore par une fonction azoture fourni **30**, dont les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C indiquent la disparition totale du signal du méthylène halogéné focal. Un signal déplacé vers les champs faibles à  $\delta$  52.1 ppm correspondant à -COCH<sub>2</sub>N<sub>3</sub> a été observé sur le spectre de RMN <sup>13</sup>C. Il est intéressant de mentionner qu'une nouvelle approche convergente hautement accélérée utilisant l'hypermonomère AB<sub>15</sub> **30** et un modèle complémentaire tripropargylé à base de phloroglucinol a également été testée. Le spectre RMN indique de manière évidente le triple couplage catalysé au Cu<sup>I</sup> de l'hypermonomère autour du cœur, par l'absence des signaux caractéristiques du propargyle (voir Partie Expérimentale pour la séquence synthétique, les structures et les discussions). Les données spectroscopiques préliminaires soutiennent l'intégrité de la structure désirée. Malheureusement, comparée aux autres structures présentées,

la caractérisation complète de la structure contenant 45 épitopes n'a pas pu être réalisée.

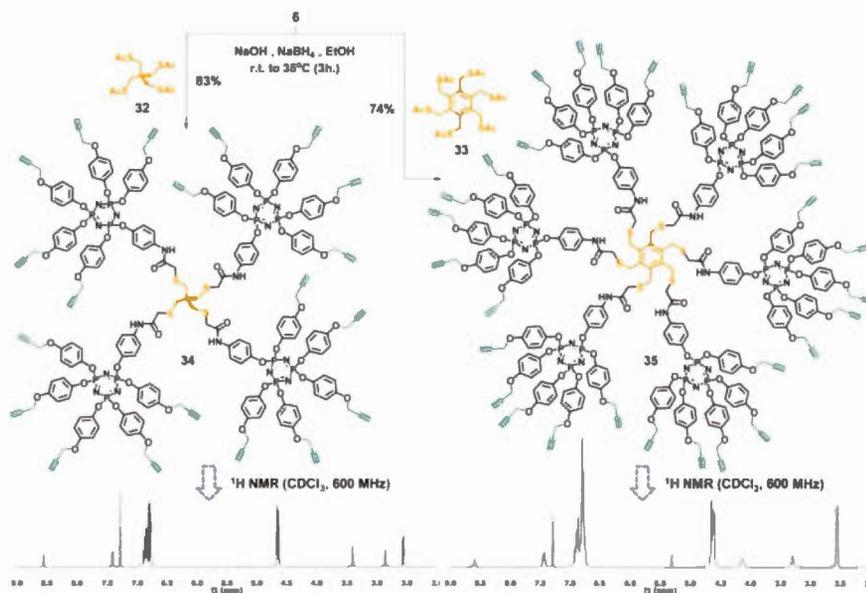


**Schéma 2.6** Synthèse d'hypermonomères larges en forme de quartier lactosylés contenant 15 (29-30) et 25 (31) épitopes et une fonction réactive focale *via* une stratégie convergente accélérée.

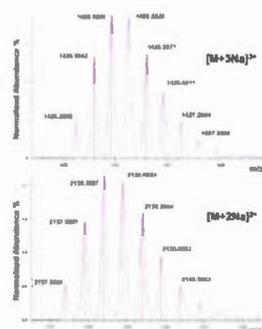
Notre but de couvrir tous les aspects des approches dendritiques accélérées autour d'un type de synthon, nous a amené à nous porter sur l'élaboration de « cœurs multifonctionnels » possédant une base CTP. Pour cela, des « hypercoeurs »<sup>5*ij*</sup> correspondants ont été synthétisés avec succès, selon une stratégie connue basée sur l'utilisation de cœurs poly-thioacétylés et de dendrons avec fonction *N*-chloroacetamide terminales complémentaires.<sup>115</sup> La formation d'hypercoeurs hautement symétriques icosa-(34) et tricontapropargylés (35) a été réalisée dans des

conditions basique et réductrice (NaOH/NaBH<sub>4</sub> dans EtOH) standards sur **6**, en présence des cœurs aliphatique (**32**) ou aromatique (**33**),<sup>115b</sup> (Schéma 2.7). Le nombre restreint d'étapes de synthèse et la génération d'une haute densité de fonctions sans activation pré-requise, constituent des avantages notables dans la quête de nouvelles voies pour atteindre une croissance dendritique rapide. Des rendements satisfaisants ont été obtenus pour les deux dérivés, avec des temps de réactions réduits (3h). L'insolubilité des produits dans l'éthanol a rendu leur purification aisée, en retirant l'excès de réactifs par lavages successifs à l'éthanol. Il est à noter que les essais dans les conditions optimisées précédentes (excès de MeONa 1M dans MeOH avec des systèmes similaires mais simplifiés)<sup>118</sup> ont généré les dérivés désirés mais avec des rendements inférieurs et des purifications moins aisées. De plus, les résultats de spectrométrie de masse, surtout pour le composé **34** (ESI<sup>+</sup> haute résolution), dont les adduits expérimentaux [M + 2Na]<sup>2+</sup> et [M + 3Na]<sup>3+</sup> correspondent aux modèles théoriques (Figure 2.4) et les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C confirment de manière non équivoque la complétion des réactions S<sub>N</sub>2 multiples dans les deux cas. La haute symétrie permet d'obtenir des spectres RMN <sup>1</sup>H simples, avec la présence de paires de signaux correspondant au -CH<sub>2</sub>- de chaque section interne ( $\delta$  3.39 et 2.84 ppm pour **34** et  $\delta$  4.12 et 3.28 ppm pour **35**), avec des intégrations relatives désirées. (Schéma 2.7). De plus, la présence d'un signal unique et spécifique sur le spectre RMN <sup>13</sup>C, correspondant aux carbones du centre quaternaire et aromatiques de **34** et **35** ( $\delta$  44.0 et 136.2 ppm, respectivement), confirme la monodispersité des structures. En accord avec nos travaux précédents,<sup>115b</sup> ces observations nous permettent d'exclure un processus non désiré de polymérisation *via* l'oxydation des thiols générés *in situ*. L'introduction des épitopes autour des hypercoeurs est d'abord réalisée *via* l'application de la méthodologie divergente. La conjugaison assistée par CuAAc utilisant le lactoside possédant une fonction azoture monomérique **10** en excès (1.7 éq./fonction propargyle) permet d'obtenir efficacement les macromolécules **36** et **37** possédant 20 et 30 fonctions terminales, respectivement

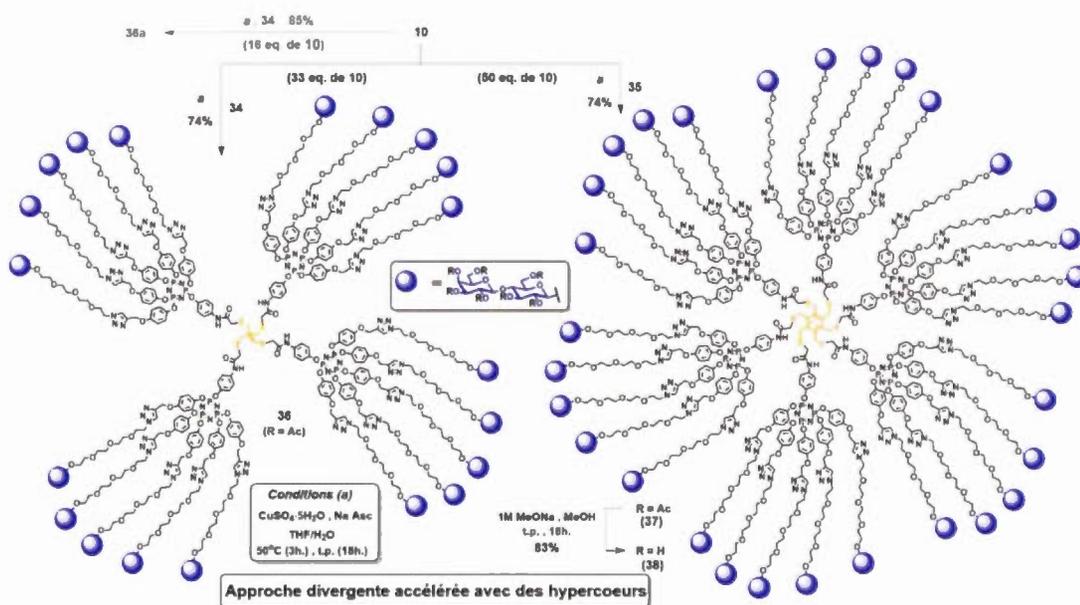
(Schéma 2.8). Des rendements similaires de 74% ont été observés, correspondant à un excellent rendement  $\geq 98\%$  par réaction individuelle. La caractérisation de **36** par RMN  $^1\text{H}$  montre les signaux attendus avec les intégrations relatives voulues, en comparant les protons distincts :  $H_{4gal}$  ( $\delta$  5.30 ppm, 20H), triazole ( $\delta$  7.85 ppm, 20H), et  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{S}$ – interne ( $\delta$  2.80 ppm, 8H). De plus, l'absence des signaux du propargyles, dans les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  confirme la complétion des réactions multiples.



**Schéma 2.7** Synthèse des hypercoeurs **34** et **35** contenant 20 et 30 fonctions propargyles périphériques, respectivement, et spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) indiquant la complétion des réactions  $\text{S}_\text{N}2$ .

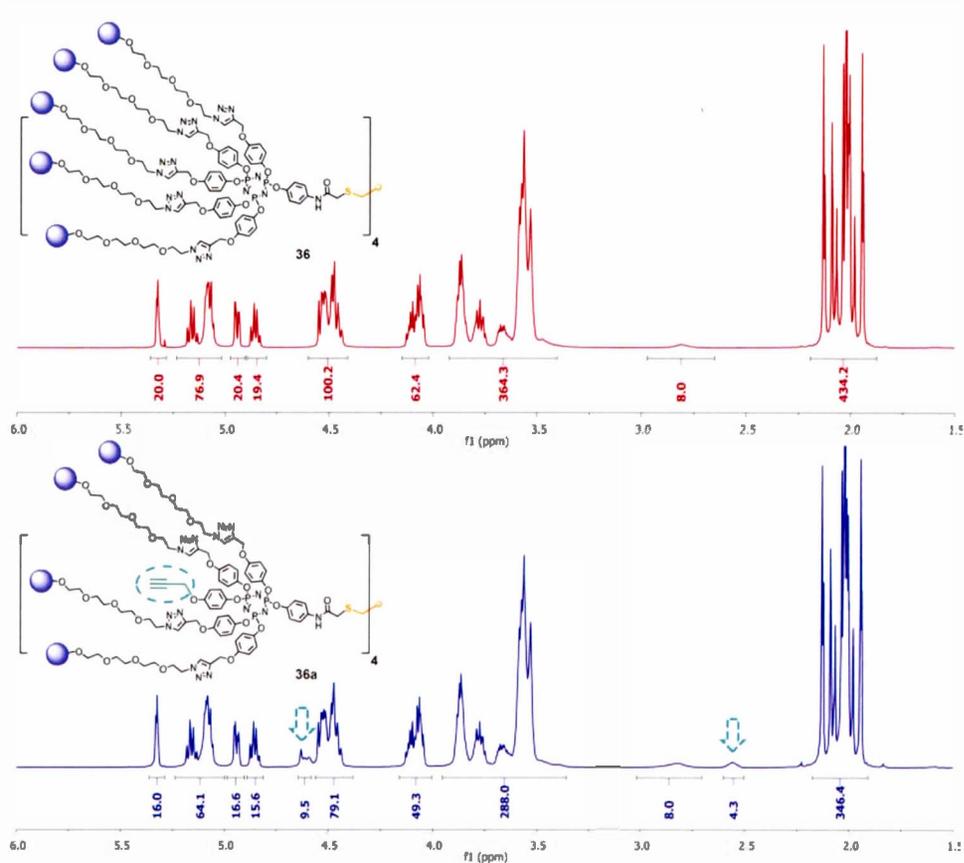


**Figure 2.4** Zoom des distributions isotopiques des adduits  $[M+3Na]^{3+}$  (haut) et  $[M+2Na]^{2+}$  (bas) pour **34** (ESI<sup>+</sup>-HRMS). Signaux expérimentaux en bleu et modèle théorique en rouge.



**Schéma 2.8** Synthèse des structures glycodendritiques icosa-(**36**) et tricontavalentes (**37** et **38**) à partir des hypercoeurs **34** et **35** via une approche divergente accélérée. Conditions pour créer un nombre contrôlé de défauts structuraux à partir de **34** sont mentionnées en gris.

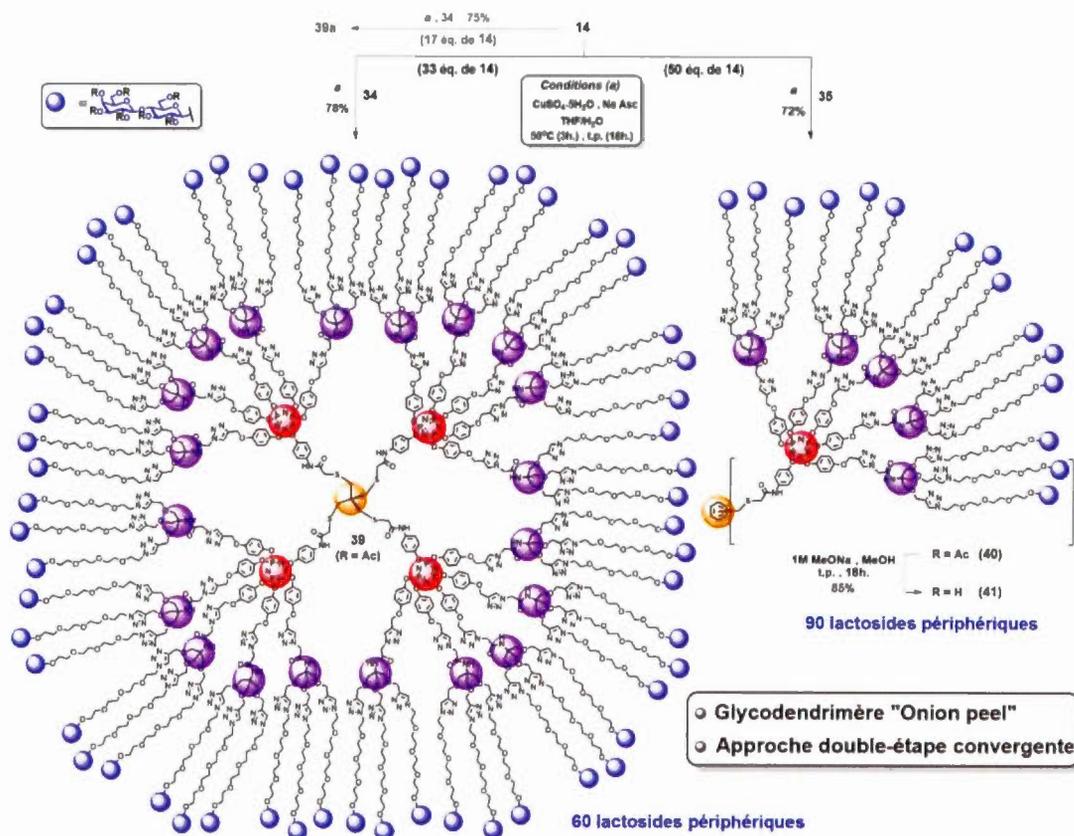
L'utilisation de quantités sous-stœchiométriques de l'azoture lactosylé **10** (16.0 éq. pour 20 fonctions propargyles) génère un mélange d'espèces multivalentes présentant des défauts structuraux (**36a**), comme des fonctions propargyles internes n'ayant pas réagi dont la présence (~4) peut clairement être détectée par spectroscopie RMN (Figure 2.5). Pour ce cas en particulier, les signaux des alcynes restants à  $\delta$  2.53 et  $\sim$ 4.65 ppm dans les structures ont été détectés. Les signaux caractéristiques à  $\sim$  $\delta$  78.0 et 76.0 ppm, ainsi que le signal encore plus intense à  $\delta$  56.1 ppm correspondant aux  $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$  périphériques en RMN  $^{13}\text{C}$  ont clairement été détectés. Les expériences 2D COSY et HSQC viennent confirmer les corrélations attendues (voir Partie Expérimentale). D'un point de vue synthétique, le contrôle de l'introduction des défauts a pour but de confirmer l'intégrité et la monodispersité des macromolécules élaborées sans défaut *via* des protocoles optimisés avec un excès de l'azoture lactosylé, *i.e.* **36**, **37** et déprotégé **38**. Eventuellement, un accès à des postfonctionnalisations directes peut être considéré avec un greffage ultérieur d'azido-sondes complémentaires, permettant d'incorporer des éléments tels que des carbohydrates ou des médicaments sur les fonctions propargyles restantes de **36a**.



**Figure 2.5** Comparaison entre les RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la macromolécule icosavalente parfaitement monodisperse **36** et le mélange de composés présentant des défauts **36a** contenant une moyenne de 16 fonctions terminales et 4 fonctions propargyles ( $\delta 2.53$  pour  $\text{C}\equiv\text{CH}$  et  $\sim 4.65$  ppm pour  $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$  dans le cas présent).

Les mêmes hypercoeurs **34** et **35** ont été par la suite utilisés dans la synthèse des glycoconjugués hypervalents décorés avec 60 et 90 épitopes à partir de l'ancrage du dendron trivalent **14** avec des stœchiométries optimisées (1.7 éq./propargyle). Cette approche diffère de celle décrite précédemment par l'usage combiné des hypercoeurs et des portions lactosylés, et représente une approche convergente accélérée double-

étape. La présence de dendrons à base TRIS génère des structures plus complexes présentant différentes couches distinctes et concentriques possédant différents groupes fonctionnels et building-blocks autour d'un cœur central. En ce sens, des glycodendrimères de type « pelure d'oignon » ont été synthétisés autour de cœurs aliphatiques ou aromatiques, entourés successivement par une couche de type AB<sub>5</sub>-phosphazène et une couche externe de type AB<sub>3</sub> possédant une base TRIS. Une croissance dendritique rapide en deux étapes génère les composés lactosylés **39** et **40** avec des rendements similaires à ceux observés pour la dernière approche « inside-out », à savoir  $\geq 98\%$  de rendement par chaque triazole formé (Schéma 2.9).



**Schéma 2.9** Synthèse des structures glycodendritiques de type « pelure d'oignon » hexaconta-(**39**) et nonacontavalentes (**40** et **41**) à partir des hypercoeurs **34** et **35**, via une approche convergente double-étape. Conditions pour créer un nombre contrôlé de défauts structuraux à partir de **34** et une quantité sous-stœchiométrique de dendrons **14** sont également indiquées.

Ainsi, cette méthodologie représente une alternative élégante aux séquences divergentes décrites précédemment par notre groupe pour l'élaboration de structures « pelure d'oignon ». <sup>32</sup> Un protocole similaire garantissant la présence de défauts structuraux a par la suite été appliqué afin de confirmer qu'un nombre limité de fonctions propargyles restantes dans une structure plus complexe pouvait également être détectée par RMN. Pour cela, une quantité sous-stœchiométrique **14** (17 équ. pour

20 fonctions propargyles) et de cœur **34** ont été mis à réagir dans des conditions classiques de chimie click. Comme attendu, l'intégralité du dendron a été consommée à la fin de la réaction, comme l'indique la CCM. Les spectres RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz) et DOSY de **39a** révèlent  $\sim 3$  signaux des fonctions propargyles restantes avec un déplacement chimique caractéristique ( $\delta$  2.60 pour  $\text{C}\equiv\text{CH}$  et  $\sim 4.75$  ppm pour  $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$  dans le cas présent). Les spectres de la structure sans défaut **39** se comparent bien avec ceux de celle présentant des défauts **39a**, avec l'absence non-équivoque des signaux caractéristiques des propargyles en spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  (notamment à  $\delta$  56.1 ppm correspondant à  $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ , 3 jours d'acquisition, 145 000 scans à 150 MHz, voir Partie Expérimentale). Finalement, la de-*O*-acétylation de **40** a permis d'obtenir le dérivé nonacontavalent **41**. Il est à noter que ce glycodendrimère possédant 630 fonctions périphériques OH a été efficacement construit avec un nombre réduit d'étapes de synthèse et représente à lui seul une plateforme hyperfonctionnalisée pour des modifications ultérieures ou des applications directes. Hormis les analyses de spectroscopie RMN, la caractérisation de ce nouvel ensemble de structures dendritiques a été complétée par des mesures GPC et de spectrométrie de masse (Tableau 2.1). De façon remarquable, dans tous les cas excepté pour **40**, les données GPC indiquent de très faibles indices de polydispersité pour les composés acétylés (PDIs ( $M_w/M_n$ )  $\leq 1.08$ ) avec des modèles de simple gaussienne étroite et des valeurs de  $M_w$  qui se comparent bien avec celles obtenues par expérience MS. Des études biophysiques complémentaires ont également été réalisées pour évaluer la progression de la taille et la forme tridimensionnelle de tous les dérivés multivalents. La spectroscopie de diffusion RMN est récemment devenue une méthode de choix dans l'obtention de l'information sur le comportement hydrodynamique des espèces macromoléculaires en mesurant leur coefficient de diffusion dans un solvant donné.<sup>100b,119,120</sup> La taille des glycodendrimères contenant des dérivés acétylés et déprotégés, et plus particulièrement leur rayon solvodynamique, a été estimé par expérience RMN

pulsed-field-gradient stimulated echo (PFG-STE) utilisant le bipolar pulse pairs-longitudinal-eddy-current delay (BPP-LED) dans le  $\text{CDCl}_3$  et le  $\text{D}_2\text{O}$ , respectivement, à  $25^\circ\text{C}$ .<sup>121</sup> Des échos stimulés ont été utilisés afin d'éviter le signal d'atténuation dû à la relaxation transverse, tandis que les pulses de gradient bipolaires réduisent les artéfacts.<sup>122</sup> Les valeurs du coefficient de diffusion  $D$  ont été déterminées en faisant la moyenne des valeurs individuelles correspondant à la décroissance de l'intensité du signal des différents protons localisés à différents niveaux de la molécule (Tableau 2.2). Le comportement mono-exponentiel a été observé pour des protons spécifiques, distinctifs et ordinaires (*i.e.* à  $\delta$  5.34 ppm correspondant à  $H_{4\text{gal}}$  pour les dérivés acétylés et à  $\delta$  7.90 ppm pour  $H_{\text{triazole}}$  des composés hydroxylés) (voir Partie Expérimentale). Ce comportement était cohérent avec le caractère sphérique et unimoléculaire des glycodendrimères évalués et également observé avec d'autres protons localisés soit dans les régions internes, incluant le cœur dendritique et les branches connectées, soit dans la ceinture de saccharides périphérique (résultats non montrés). L'équation de Stokes- Einstein donne directement les diamètres solvo-dynamiques correspondants ( $d_s = 2 \times r_s$ ), utilisant les viscosités déterminées dans des solvants deutérés purs.

Composé	CPG		Spectrométrie de masse			
	$M_n$	$M_w$	PDI ( $M_w/M_n$ )	$M_n$ calculée	Trouvée	Technique
15	5462	5367	1.02 <sup>a</sup>	5247.7180	1750.2466 [M + 3H] <sup>3+</sup>	ESI <sup>+</sup> -HRMS
16	6882	6764	1.02 <sup>a</sup>	6041.0072	1511.5123 [M + 4H] <sup>4+</sup>	ESI <sup>+</sup> -HRMS
17	21 740	21 350	1.02 <sup>b</sup>	18008.6	18008.5 [M + H] <sup>+</sup>	ESI <sup>+</sup> (deconv.)
21	10 410	10 180	1.02 <sup>b</sup>	10772.8	10772.5 [M + H] <sup>+</sup>	ESI <sup>+</sup> (deconv.)
23	7981	7889	1.01 <sup>a</sup>	6449.7757	1636.6848 [M + 4Na] <sup>4+</sup>	ESI <sup>+</sup> -HRMS
25	18 970	18 820	1.01 <sup>a</sup>	16074.6	16074.1 [M + H] <sup>+</sup>	ESI <sup>+</sup> (deconv.)
26	35 320	34 460	1.03	32523.3	32523.7 [M + H] <sup>+</sup>	ESI <sup>+</sup> (deconv.)
30	16 580	15 400	1.08 <sup>c</sup>	15221.1	32550.1	MALDI-TOF
31	26 040	25 230	1.03 <sup>c</sup>	27309.0	15220.6 [M + H] <sup>+</sup>	ESI <sup>+</sup> (deconv.)
34	4625	4540	1.02 <sup>c</sup>	4272.7557	27241.4	MALDI-TOF
35	7152	6399	1.12 <sup>a</sup>	6467.7	2137.3851 [M + 2H] <sup>2+</sup>	ESI <sup>+</sup> -HRMS
36	25 870	24 610	1.05 <sup>b</sup>	21031.3	6468.9	MALDI-TOF
37	42 710	39 580	1.08 <sup>b</sup>	31600.9	21098.1	MALDI-TOF
39	76 570	75 530	1.01 <sup>b</sup>	60908.9	31478.0	MALDI-TOF
					□60 000-centered Gaussian	MALDI-TOF

**Tableau 2.1** Données GPC et spectrométrie de masse pour les dérivés dendritiques peracétylés.

Entrée	Composé	Valence	D ( $\times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ )	$d_h$ (nm)
<b>Dendrons protégés</b>				
1	15	5	3.10	2.6
2	29	15	1.57	5.1
3	31	25	1.19	6.8
<b>Macromolécules protégées</b>				
4	16	6	2.76	2.9
5	21	10	2.47	3.3
6	25	15	1.65	5.1
7	17	18	1.48	5.5
8	36	20	1.17	7.0
9	26	30	1.08	7.5
10	37	30	1.34	6.2
11	39	60	1.07	7.6
12	40	90	0.81	10.1
<b>Macromolécules déprotégées</b>				
13	18	6	1.10	3.6
14	22	10	0.75	5.3
15	27	15	0.70	5.7
16	19	18	0.67	5.9
17	28	30	0.56	7.2
18	38	30	0.65	6.2
19	41	90	0.60	6.6

**Tableau 2.2** Détermination des données de diffusion et des diamètres solvo-dynamiques des conjugués multivalents par expérience de diffusion RMN.

Comme attendu, les valeurs de  $D$  révèlent une augmentation du rayon solvo-dynamique lorsque le nombre d'épitopes périphériques augmente, dans des conditions de solvant similaires. Des tendances cohérentes ont été observées avec les composés acetylés ou déprotégés incluant les dendrons, les clusters globulaires et les dendrimères avec des diamètres solvo-dynamiques compris entre 2.6 et 10.1 nm. De façon intéressante, malgré un modèle dendritique distinct, des valeurs identiques ont été obtenues pour les systèmes pentadécavalents **25** et **29** (entrées 6 et 2). Des résultats cohérents ont également été obtenus en comparant les diamètres du dendron **31** et du glycodendrimère sans défaut correspondant **26** (6.8 et 7.5 nm, respectivement) (entrées 3 et 9). Au contraire, l'échafaud autour des différents cœurs dendritiques génère des légères divergences dans les valeurs de diamètre pour les systèmes tricontavalents acetylés et déprotégés (**26** vs. **37** et **28** vs. **38**, respectivement). De plus, pour les séries de dérivés protégés construits autour des hypercœurs **36**, **37**, **39** et **40**, aucune tendance n'a pu être établie, parce que le pentaerythritol génère des systèmes soit trop petits (**39** vs. **40**) soit trop gros (**36** vs. **37**) comparés au cœur benzène correspondant. Il est important de noter que la présence de sucre avec l'espaceur tétraéthylène glycol contrebalance convenablement le caractère hydrophobe des multiples benzènes entourant chaque centre  $N_3P_3$  rendant les composés solubles dans l'eau, même à haute concentration (typiquement ~15 mg dans 300  $\mu$ L de  $D_2O$ ). Excepté pour le petit hexavalent **18**, des diamètres solvo-dynamiques similaires compris entre 5.3 et 7.2 nm ont été calculés, indépendamment du nombre d'épitopes ou des séquences d'unités de branchement.

Comme reporté par le groupe de Fréchet,<sup>123</sup> cette observation peut indiquer que macromolécules pseudo-amphiphiliques ont une partie aromatique étroitement compacte au centre et exposent une partie polaire à la périphérie. La linéarité des données de ces dendrimères solubles dans l'eau confirme l'absence de phénomène d'agrégation intra-moléculaire en solution, surtout dans des conditions plus diluées

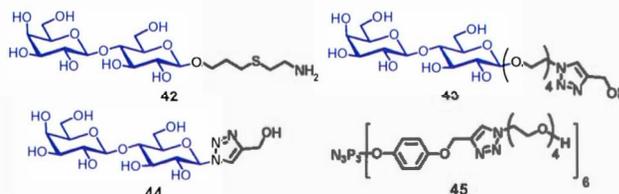
rencontrées dans les études biochimiques qui vont suivre (voir Partie Expérimentale). Evidemment, la bioactivité des sucres est implicite dû à leur présence à la surface. Afin de prouver cette hypothèse, nous avons réalisé une étude d'interactions contrôlée par résonance plasmonique de surface (SPR).

### 2.2.2 Etudes de résonance plasmonique de surface

Les affinités de liaisons relatives des plusieurs dendrimères lactosylés ont été évaluées par essais compétitifs SPR en utilisant deux lectines galacto-spécifiques différentes : (1) une lectine de la bactérie Gram-négative *P. aeruginosa* (LecA)<sup>70,119,124</sup> et (2) la forme protéolytiquement transformée l'adhésion/croissance-régulation humaine de la galectine-3 (trGal-3).<sup>125</sup> Ces deux protéines ont un intérêt biomédical. La LecA homotétramérique (ou PA-IL) est un facteur de virulence qui est impliqué dans la pathogénèse de *P. aeruginosa* pour les patients immunocompromis ou atteints de fibrose kystique. Concernant la Gal-3, la protéine multifonctionnelle possède diverses contre-récepteurs physiologiques incluant des glycans et des motifs peptides, avec un rôle dans la régulation anoikis/apoptose, les interactions matrice et la progression des maladies auto-immune.<sup>126</sup> Dans sa forme complète, c'est-à-dire avec sa queue de neuf répétitions d'hélices de collagènes non triples et un peptide *N*-terminal connecté au domaine de reconnaissance de l'hydrate de carbone, la Gal-3 est capable de facilement former des oligomères avec des ligands polyvalents.<sup>67,129</sup> A noter, la coupure protéolitique par la matrice de métalloprotéinases supprime cette queue *N*-terminale avec une influence mineure sur la réactivité des glycans,<sup>125,129b</sup> posant la question sur sa réactivité sur les glycans multivalents.

Pour les études d'inhibition compétitives, le 3-[2-[aminoethyl]-thio]-propyl  $\beta$ -D-lactoside **42**<sup>130</sup> a été immobilisé sur la surface du capteur CM5 (Biacore) en utilisant la méthodologie du couplage amide du constructeur, à un niveau de  $\sim$ 230 RU (Figure 1.6). Pour déterminer les valeurs d'IC<sub>50</sub>, des mélanges stables de lectines (1.5  $\mu$ M

pour LecA et 7.5  $\mu$ M pour trGal-3) ont été incubés avec des concentrations croissantes de glycodendrimères et des références monomériques et utilisés comme analytes s'écoulant à la surface du lactoside **42**. Comme blanc, l'éthanolamine a été immobilisé (voir Partie Expérimentale pour les protocoles détaillés).



**Figure 2.6** Structures de dérivés lactosylés immobilisés sur la puce SPR (**42**), références monomériques (**43** et **44**) pour les études compétitives. Le composé à base CTP **45** représente le contrôle négatif.

Afin de vérifier l'effet cluster, la référence monomérique **43** avec le lien complet a été synthétisée ainsi que le composé **44** sans l'espaceur tétraéthylène glycol. De plus, afin d'exclure l'influence des interactions non-spécifiques générées par le modèle dendritique lui-même, un cœur CTP **45** contenant 6 groupes hydroxyles avec un espaceurs non dérivatisé a également utilisé comme contrôle négatif (voir Partie Expérimentale pour la synthèse de **43**, **44** et **45**). L'affinité des deux lectines envers le lien lactoside en présence de différentes concentrations de glycodendrimères a été mesurée et reporté dans la Tableau 1.3.

		LecA	trGal-3				
Composé Valence		IC <sub>50</sub> (μM)	r.p./ r.p. sucre		IC <sub>50</sub> (μM)	r.p./ r.p. sucre	
43	1	958 ± 34	1	1	164 ± 10	1	1
18	6	5.38 ± 0.14	178	30	0.55 ± 0.03	298	37
22	10	3.20 ± 0.20	299	30	0.31 ± 0.02	529	53
27	15	4.10 ± 0.20	233	16	0.39 ± 0.01	420	28
19	18	3.08 ± 0.30	311	17	0.38 ± 0.03	431	24
28	30	1.90 ± 0.18	504	17	0.30 ± 0.01	546	18
38	30	2.40 ± 0.11	399	13	0.22 ± 0.03	745	24
41	90	0.85 ± 0.09	1127	13	0.16 ± 0.01	1025	11

**Tableau 2.3** Valeurs d'IC<sub>50</sub> des glycodendrimères et des monomères issues des études d'inhibition compétitives SPR.

Dans chaque cas, des profils de liaison simple exponentiel ont été obtenus (voir Partie Expérimentale pour les sensorgrammes et les courbes d'inhibition correspondantes). Tout d'abord, la valeur d'IC<sub>50</sub> pour la référence monomérique **43** et la LecA est dans la gamme du haut micromolaire, ce qui est cohérent avec la valeur précédemment publiée.<sup>11b</sup> Globalement, les systèmes multivalents montrent des activités grandement améliorées dans les deux cas comparées à la référence **43**. Plus particulièrement, les puissances relatives pour la LecA approchent 200 pour le ligand le plus faible **18** avec ses six épitopes et dépasse les 1000 pour le meilleur composé **41**. Bien que les lactosides représentent plutôt les ligands les plus faibles pour la LecA,<sup>131</sup> les valeurs dans le bas micromolaire ont été obtenues dans nos études pour tous les glycodendrimères testés, avec un « effet cluster glycosidique » apparent pour les candidats **18** et **22** arborant six et dix épitopes, respectivement. Dans ces cas, une amélioration de la puissance par 30 de chaque lactoside localisé à la périphérie a été obtenue en comparaison de la référence **43**. Le bénéfice des répétitions éthylènes

glycol comme aglycones a également été étudié durant les études comparatives impliquant l'hexavalent **18** et son analogue correspondant sans espaceur, montrant une décroissance par 6 de son activité pour ce dernier. Cette observation peut être attribuée à la fois par le résultat de la liaison « aglycone-assistée »<sup>132</sup> et par l'arrangement favorable des épitopes. Les activités enregistrées pour les systèmes hexa-, déca-, pentadéca-, et octadécavalent (**18**, **22**, **27**, et **19**, respectivement) se comparent bien avec celle du dérivé « pelure d'oignon » octadécavalent décrit par notre groupe dans les mêmes conditions.<sup>32</sup> Des tendances similaires ont été observées avec la trGal-3 : des valeurs d'IC<sub>50</sub> dans le haut nanomolaire comprises entre 550 to 160 nM ont été enregistrées. Une augmentation graduelle de l'activité a été observée comme une fonction de l'augmentation de la valence de l'échafaud pour toutes les séries. De plus, un « effet dendritique » peut être vu (r.p./glucide  $\geq 11$  dans tous les cas). En utilisant la Gal-3 complète et les glycodendrimères starburst, leurs valeurs d'IC<sub>50</sub> et leur puissance d'inhibition relative correspondante ont été déterminées par des essais compétitifs en phase solide et montrent une petite amélioration de l'activité à chaque génération.<sup>133</sup> Ces observations étaient spécifiques à la Gal-3; Des augmentations significatives de la puissance ont été observées pour la Gal-1 homodimérique et une toxine de plante avec deux sites de contact pour les sucres par sous-unité. L'autre observation concerne les affinités relatives par glucide (Tableau 2.3). Le composé multivalent le plus puissant contient le nombre le plus bas de lactosides, notamment le décavalent en forme d'haltère **22** (r.p./glucide = 53). De façon intéressante, cette forme particulière a déjà prouvé plus de puissance que ces analogues globulaires dans les études sur le virus de la grippe, sans trop savoir pourquoi.<sup>134</sup> Cette tendance a été observée pour les deux lectines. Une légère différence d'affinité dans la série de dérivés G(0) incluant **27**, **19**, **28**, et **38**, était attribuable à la variation du cœur central. Bien que les deux conjugués tricontavalents **28** et **38** ont été construits autour de deux noyaux centraux distincts, mais que l'orientation de leurs dendrons est similaire, à savoir double tripod,<sup>110,115</sup> des résultats

différents et divergents ont été observés avec les deux lectines de design différents. Globalement, tous les essais prouvent la bioactivité des sucres, encourageant les études systématiques activité-structure, sur la base d'une preuve de concept.

A ce stade, les résultats démontrent qu'un « effet dendritique » est plus efficace avec les dérivés de faible valence, alors que globalement l'activité augmente linéairement avec les ligands présentant une haute densité d'épitopes. Egalement, les puissances relatives par glucide stagnent ou diminuent quand plus de 15 épitopes sont à la périphérie, et de ce qu'on peut conclure des essais d'agglutination avec les vésicules,<sup>135</sup> tous les résidus ne participent pas aux mécanismes d'action. De légères divergences suggèrent que l'échafaud lui-même joue un rôle actif dans les processus de reconnaissance,<sup>136</sup> les valeurs d'IC<sub>50</sub> peuvent refléter des processus de réassociation, de haute densité de ligands favorisant le « rebinding » consécutif, ou la reconnaissance stérique pour les glycodendrimères de hautes valences. Comme souligné par le groupe de Widmalm<sup>137</sup> avec les glycofullerènes, l'accessibilité des ligands périphériques représente un paramètre critique pour l'avidité, et la probabilité d'interaction est améliorée quand les unités de branchement possédant un lien flexible sont utilisées pour localement augmenter la densité de ligands. Dans notre étude, les puissances relatives individuelles observées pour les conjugués peuvent être biaisées par le manque d'accessibilité. Pour cela, il est donc intrigant qu'une répartition des lactosides en surface avec une densité sous-maximale dans les glycodendrimèresomes obtenus par auto-assemblage de glycodendrimères amphiphiles de type Janus donne une activité optimale, pour l'agrégation galectine-dépendante, ce système fournit une plateforme alternative de liposomes pour designer des mimétiques de surface.<sup>114,138</sup>

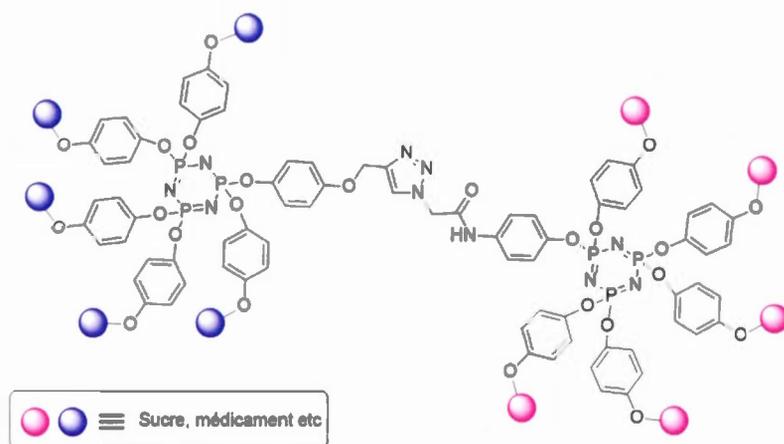
## CHAPITRE III

### CONCLUSION

Cette étude décrit les aspects synthétiques de la construction des dendrimères autour de composants à base phosphore à l'aide de modifications chimiques adaptées. L'application de substitutions nucléophiles robustes et de « chimie click » catalysée au Cu<sup>I</sup>, couplée à l'utilisation d'unités de branchement fonctionnalisées et orthogonales, a permis d'obtenir des architectures multivalentes d'une grande diversité mais toujours avec un grand contrôle. De plus, la présence de glucides en périphérie nous permet d'utiliser ces composés comme outils dans l'étude de la relation entre la présentation topologique des glucides et l'activité de la lectine. Ces composés ont tous été aisément synthétisés, de manière directe, avec un nombre réduit d'étapes de synthèse à l'aide de réactions chimiques à hauts rendements, permettant l'obtention rapide d'une famille de conjugués multivalents comprenant des hypercoeurs, des hypermonomères, des glycoclusters, des glycodendrimères en forme d'haltères ou globulaires ainsi que leurs analogues hétérogènes de type « pelure d'oignon » contenant jusqu'à 90 lactoses. Leur intégrité et uniformité ont été confirmées par spectroscopie RMN, spectrométrie de masse ainsi que par diffusion RMN et GPC. Des études de compétitivité SPR ont été réalisées à l'aide de deux lectines différentes, nous permettant de conclure que (1) notre approche synthétique fournit des ligands puissants avec une amélioration de l'activité de chaque épitope présent à la périphérie des composés comparée à la référence monomère, (2) la taille,

la valence, la forme et la distribution radiale des épitopes influencent le comportement des composés en tant que ligands. Il semblerait que la multiplication des couches de CTP soit néfaste à la présentation optimale des lactosides périphériques à la lectine dans ce cas. Bien que les glycodendrimères semblent adopter des topologies globulaires, comme nous l'ont déterminé les expériences de diffusion RMN, une étude récente suggère que les structures à base CTP de basse génération possédant un échafaud hautement hydrophobe et ayant des groupements anioniques azabisphosphate, peuvent également accéder à des conformations unidirectionnelles en réponse à des récepteurs biologiques, ceci ayant été observé lors de simulations de dynamique moléculaire dans l'eau.<sup>139</sup>

Ces premiers résultats nous orientent vers de futures recherches telles que la rationalisation des modes de liaison. Plus particulièrement, considérant les résultats encourageants pour les composés de faible valence, notamment les structures en forme d'haltères, des études complémentaires sur des analogues symétriques ou de type Janus construits autour de dendrons AB<sub>5</sub>, AB<sub>15</sub> ou AB<sub>25</sub> connectés avec différents espaceurs et différentes balances rigidité/flexibilité pourraient être intéressante afin de compléter la série. Considérant la variété d'approches synthétiques dans ce projet, les échafauds à base CTP peuvent représenter un modèle dendritique utile pour la présentation d'épitope optimisée pour des nanomatériaux anti-adhésine ou de ciblage de médicament, ou comme antigènes dans la vaccination.<sup>99</sup> (Figure 3.1)



**Figure 3.1** Exemple de structure type dimère permettant entre autre le ciblage de médicament

## APPENDICE A

### NOTES ET REFERENCES

- 1 Mammen, M.; Choi, S.-K.; Whitesides, G. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1998, **37**, 2754-2794.
- 2 Thompson, D. *On Growth and Form*. Cambridge University Press, London, 1987.
- 3 Varki, A. *Glycobiology*, 1993, **3**, 97-130.
- 4 Bertozzi, C. R.; Kiessling, L. *Science*, 2001, **291**, 2357-2364.
- 5 Varki, A.; Cummings, R.; Esko, J.; Freeze, H.; Hart, G.; Marth, J. Eds *Essentials of Glycobiology*, 1999, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York.
- 6 Turnbull, W. B.; Stoddart, J. F. *Rev. Molec. Biotechnol.*, 2002, **90**, 231-255.
- 7 Représentation schématique tirée du site:  
<http://cellbiology.med.unsw.edu.au/units/science/lecture0803.htm> (consulté le 11 août 2010).
- 8 Dwek, R. A. *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 683-720.
- 9 Rosen S. D.; Bertozzi C. R. *Curr. Biol.*, 1996, **6**, 261-264.
- 10 Vaulont, S.; Kahn, A. *FASEB J.*, 1994, **8**, 28-35.

- 11 a) Lis, H.; Sharon, N. *Chem. Rev.*, 1998, **98**, 637-674; b) Dam, T. K.; Roy, R.; Pagé, D.; Brewer, C. F. *Biochemistry*, 2002, **41**, 1359-1363.
- 12 Mann, D. A.; Kanai, M.; Maly, D. J.; Kiessling, L. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 10575-10582.
- 13 Kiessling, L. L.; Gestwicki, L. E.; Strong, L. E. *Curr. Opin. Chem Biol.*, 2000, **4**, 696-703.
- 14 Kitov, P. I.; Sadowska, J. M.; Mulvey, G.; Armstrong, G. D.; Ling, H.; Pannu, N. S.; Read, R. J.; Bundle, D. R. *Nature*, 2000, **403**, 669-672.
- 15 Fan, E.; Zhang, Z.; Minke, W. E.; Hou, Z.; Verlinde, C. L. M. J.; Hol, W. G. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 2663-2264.
- 16 Kiessling, L. L.; Strong, L. E.; Gestwicki, J. E. *Annu. Rep. Med. Chem.*, 2000, **35**, 321-330.
- 17 Howorka, S.; Nam, J.; Bayley, H.; Kahne D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2004, **43**, 842-846.
- 18 Mammen, M.; Dahmann, G.; Whitesides, G. M. *J. Med. Chem.*, 1995, **38**, 4179-4190.
- 19 Newkome, G. R.; Moorefield, C. N.; Yocle, F. *Dendrimers and Dendrons : Concepts. Synthesis. Applications*, Ed. Wiley VCH, Weinheim Germany, **2001**.
- 20 Fréchet, J. M. J.; Tomalia, D. *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*. Ed. John Wiley & Sons, New York, 2001.
- 21 Tomalia, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1990, **29**, 138-175.

- 22 Kakkar, A.; Hourani, R. *Macromol. Rapid Commun.*, 2010, **31**, 947-974.
- 23 Esfand, R.; Tomalia, D. A. *Drug Discovery Today*, 2001, **6**, 427-436.
- 24 Carlmark, A.; Hawker, C.; Hult, A.; Malkoch, M. *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 352-362.
- 25 Carlmark, A.; Malmström, E.; Malkoch, M. *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 5858-5879.
- 26 de Brabander-van den Berg, E. M. M.; Meijer, E. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1993, **32**, 1308-1311.
- 27 de Gennes, P. G.; Hervet, H. *J. Phys. Lett.*, 1983, **44**, 351-360.
- 28 Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 7638-7647.
- 29 Wooley, K. L.; Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 4252-4261.
- 30 Wooley, K. L.; Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, **33**, 82-85.
- 31 Zeng, F.; Zimmerman, S. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 5326-5327.
- 32 (a) Sharma, R.; Naresh, K.; Chabre, Y.M.; Rej, R.; Saadeh, N.; Roy, R. *Polym. Chem.*, 2014, **5**, 4321-4331; (b) Sharma, R.; Kottari, N.; Chabre, Y.M.; Abbassi, L.; Shiao, T.C.; Roy, R. *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 13300-13003; (c) Sharma, R.; Zhang, I.; Abbassi, L.; Rej, R.; Maysinger, D.; Roy, R. *Polym. Chem.*, 2015, **6**, 1436-1444;
- 33 Chabre, Y.M.; Roy, R. *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 4657-4708

- 34 Perez-Balderas, F.; Morales-Sanfrutos, J.; Hernández-Mateo, F.; Isac-García, J.; Santoyo-González, F. *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 2441-2453.
- 35 Ortega-Muñoz, M.; Perez-Balderas, F.; Morales-Sanfrutos, J.; Hernández-Mateo, F.; Isac-García, J.; Santoyo-González, F. *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 2454-2473.
- 36 Touaibia, M.; Roy, R. Application of multivalent mannosylated dendrimers in glycobiology. in J. P. Kamerling (Ed.), *Comprehensive Glycoscience*, Elsevier, 2007, Vol. 3, 821-870.
- 37 Chabre, Y. M.; Roy, R. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 2010, **63**, 165-393.
- 38 Chabre, Y. M.; Roy, R. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2008, **8**, 1237-1285.
- 39 Roy, R. *Trends Glycosci. Glycotechnol.*, 2003, **15**, 291-310.
- 40 Röckendorf N.; Lindhorst, T. K. *Top. Curr. Chem.* **2001**, *217*, 201-238.
- 41 Roy, R.; Zanini, D.; Meunier, S. J.; Romanowska, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1993, 1869-1872.
- 42 Roy, R.; Zanini, D.; Meunier, S. J.; A. Romanowska, Syntheses and antigenic properties of sialic acid-based dendrimers. In P. Kovàc, (Ed.), *Synthetic oligosaccharides: Indispensable probes for the life sciences. ACS Symp. Ser.*, 1994, **560**, 104-119.
- 43 Aoi, K.; Itoh, K.; Okada, M. *Macromolecules*, 1995, **28**, 5391-5393.
- 44 Ashton, P. R.; Boyd, S. E.; Brown, C. L.; Nepogodiev, S. A.; Meijer, E. W.; Peerlings, H. W. I.; Stoddart, J. F. *Chem. Eur. J.*, 1997, **3**, 974-984.

- 45 Lasala, F.; Arce, E.; Otero, J. R.; Rojo, J.; Delgado, R. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, **47**, 3970-3972.
- 46 Thompson, J. P.; Schengrund, C.-L. *Glycoconjugate J.*, 1997, **14**, 837-845.
- 47 Landers, J. J.; Cao, Z.; Lee, I.; Piehler, L. T.; Myc, P. P.; Myc, A.; Hamouda, T.; Galecki, A. T.; Baker Jr, J. R. *J. Infect. Dis.*, 2002, **186**, 1222-1230.
- 48 Sashiwa, H.; Shigemasa, Y.; Roy, R. *Macromolecules*, 2000, **33**, 6913-6915.
- 49 Lasala, F.; Arce, E.; Otero, J. R.; Rojo, J.; Delgado, R. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, **47**, 3970-3972.
- 50 Pukin, A. V.; Branderhorst, H. M.; Sisu, C.; Weijers, C. A. G. M.; Gilbert, M.; Liskamp, R. M. J.; Visser, G. M.; Zuilhof, H.; Pieters, R. J. *ChemBioChem*, 2007, **8**, 1500-1503.
- 51 Deguise, I.; Lagnoux, D.; Roy, R. *New J. Chem.*, 2007, **31**, 1321-1331.
- 52 Roy, R.; Park, W. K. C.; Wu, Q.; Wang, S.-N. *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 4377-4380.
- 53 Sakamoto J.; Müllen, K. *Org. Lett.*, 2004, **6**, 4277-4280.
- 54 Wang, S.-K.; Liang, P.H.; R. Astronomo, D.; Hsu, T.-L.; Burton, D. R.; Wong, C.-H. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 2008, **105**, 3690-3695.
- 55 Vrasidas, I.; André, S.; Valentini, P.; Böck, C.; Lensch, M.; Kaltner, H.; R Liskamp, M. J.; Gabius, H.-J.; Pieters, R. J. *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 803-810.
- 56 a) Barondes, S. H.; Cooper, D. N. W.; Gitt, M. A.; Leffler, H. *J. Biol. Chem.*, 1994, **269**, 20807-20810; b) Barondes, S. H.; Gastronovo, V.; Cooper, D. N. W.;

- Cummings, R. D.; Drickamer, K.; Feizi, T.; Gitt, M. A.; Hirabayashi, J.; Hughes, C.; Kasai, K.; Leffler, H.; Liu, F.; Lotan, R.; Mercurio, A. M.; Monsigny, M.; Pillai, S.; Poirier, F.; Raz, A.; Rigby, P. W. J.; Rini, J. M.; Wang, J. L. *Cell.*, 1994, **76**, 597-598.
- 57 Imberty, A.; Gauthier, C.; Lescar, J.; Pérez, S.; Wynsi, L.; Loris, R. *J. Biol. Chem.*, 2000, **275**, 17541-17548.
- 58 Bresalier, R. S.; Mazurek, N.; Stenberg, L. R.; Byrd, J.; Yunker, C. K.; Nangia-Makker, P.; Raz, A. *Gastroenterology*, 1998, **115**, 287-296.
- 59 Yang, R.-Y.; Hsu, D. K.; Liu, F.-T. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 1996, **93**, 6737-6742.
- 60 Zou, J.; Glinsky, V. V.; Landon, L. A.; Matthews, L.; Deutscher, S. L. *Carcinogenesis*, 2005, **26**, 309-318.
- 61 Sato, S.; Nieminen, J. *Glycoconjugate J.*, 2004, **19**, 583-591.
- 62 Hernandez, J. D.; Baum, L. G. *Glycobiology*, 2002, **12**, 127R-136R.
- 63 Ouellet, M.; Mercier, S.; Pelletier, I.; Bounou, S.; Roy, I.; Hirabayashi, I.; Sato, S.; Tremblay, M. *J. Immunol.*, 2005, **174**, 4120-4126.
- 64 a) Liu, F.-T.; Rabinovich, G. A. *Nat. Rev. Cancer*, 2005, **5**, 29-41; b) Kato, T.; Ren, C. H.; Wada, M.; Kawanami, T. *Curr. Drug Targets*, 2005, **6**, 407-418.
- 65 a) Hirabayashi, J.; Kasai, K. *Glycobiology*, 1993, **3**, 297; (b) Kasai, K.; Hirabayashi, J. *J. Biochem.*, 1996, **119**, 1-8.
- 66 Ahmad, N.; Gabius, H.-J.; Sabesan, S.; Osearson, S.; Brewer, C. F. *Glycobiology*, 2004, **14**, 817-825.

- 67 André, S.; Liu, B.; Gabius, H.-J.; Roy, R. *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 3909-3916.
- 68 Giguère, D.; Patman, R.; Bellefleur, M.-A.; St-Pierre, C.; Sato, S.; Roy, R. *Chem. Commun.*, 2006, 2379-2381.
- 69 Gilboa-Garber, N. *FEBS Letters*, 1972, **20**, 2, 242-244.
- 70 Cioci, G.; Mitchell, E.P.; Gautier, C.; Wimmerova, M.; Sudakevitz, D.; Pérez, S.; Gilboa-Garber, N.; Imberty, A. *FEBS Letters*, 2003, **555**, 297-301.
- 71 Mewe, M.; Tielker, D.; Schönberg, R.; Schachner, M.; Jaeger, K.E.; Schumacher, U. *J. Laryngol. Otol.*, 2005, **119**, 595-599
- 72 Bajolet-Laudinat, O.; Girod-de Bentzmann, S.; Tournier, J.M.; Madoulet, C.; Plotkowski, M.C.; Chippaux, C.; Puchelle, E. *Infect. Immun.*, 1994, **62**, 4481-4487.
- 73 Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2002, **41**, 2596-2599.
- 74 Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 2596-2599.
- 75 Huisgen, R.; Szeimies, G.; Moebius, L. *Chem Ber.*, 1967, **100**, 2494-2507.
- 76 Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 210-216.
- 77 Davies, M. B. *Polyhedron*; 1992, **11**, 285-321.
- 78 Bock, V. D.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 51-68.
- 79 Worrell, B.T.; Malik J.A.; Fokin, V.V. *Science*, 2013, **340**, 457-460.

80 (a) Vögtle, F., Richardt, G., Werner, N., *Dendrimer Chemistry: Concepts, Syntheses, Properties, Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, 2009; (b) Campagna, S., Ceroni, Puntoriero, F., *Designing Dendrimers*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 2012.

81 Imae, T., in *Dendrimer-Based Drug Delivery Systems: From Theory to Practice*, ed. Y. Cheng, John Wiley & Sons, New York, 2012, pp. 55-92; (d) Astruc, D., Boisselier, E., Ornelas, C., *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 1857-1959.

82 Hawker, C. J., *Adv. Polym. Sci.*, 1999, **147**, 113-160.

83 (a) Buhleier, E., Wehner, W., Vögtle, F., *Synthesis*, 1978, **2**, 155-158; (b) Denkwalter, R. G., Kolc, J., Lukasavage, W. J., *US Pat*, 4289872, 1981; (c) Tomalia, D. A., Baker, H., Dewald, J., Hall, M., Kallos, G., Martin, S., Roeck, J., Ryder, J., Smith, P., *Polym. J.*, 1985, **17**, 117-132; (d) Newkome, G. R., Yao, Z., Baker G. R., Gupta, V. K., *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 2003-2004.

84 (a) Sowinska M., Urbanczyk-Lipkowska, Z., *New J. Chem.*, 2014, **38**, 2168-2203; (b) Walter, M. V., Malkoch, M., *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 4593-4609; (c) Walter, M. W., Malkoch, M., in *Synthesis of Polymers: New Structures and Methods*, ed. Schlüter, A. D., Hawker, C. J., Sakamoto, J., Wiley-VCH Weinheim, 2012, pp. 1027-1055; (d) Wang, X., Yang, Y., Gao, P., Li, D., Yang, F., Shen, H., Guo, H., Xu, F., Wu, D., *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 6126-6129; (e) Deng, X.-X., Du, F. S., Li, Z.-C., *ACS Macro Lett.*, 2014, **3**, 667-670; (f) Jee, J. A., Spagnuolo, L. A., Rudick, J. G., *Org. Lett.*, 2012, **14**, 3292-3295; (g) Maraval, V., Caminade, A. -M., Majoral, J. -P., Blais, J. -C., *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 1822- 1826; (i) Camponovo, J., Hadad, C., Ruiz, J., Cloutet, E., Gatard, S., Muzart, J., Bouquillon, S., Astruc, D., *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 5071-5074.

85 (a) Wong, C. -H., Zimmerman, S. C., *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 1679-1695; (b) Antoni, P., Nyström, D., Hawker, C. J., Hult, A., Malkoch, M., *Chem. Commun.*, 2007, 2249-2251; (c) Antoni, P., Robb, M. J., Campos, L., Montanez, M., Hult, A., Malmström, E., Malkoch, M., Hawker, C. J., *Macromolecules*, 2010, **43**, 6625-6631; (d) Chan, J. W., Hoyle, C. E., Lowe, A. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 5751-5753; (e) Wu, W., Xu, Z., Xiang, W., Li, Z., *Polym. Chem.*, 2014, **5**, 6667-6670.

86 (a) Steffensen, M. B., Simanek, E. E., *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 5178-5180; (b) Patra, S., Kozura, B., Huang, A. Y.-T., Enciso, A. E., Sun, X., Hsieh, J.-T., Kao, C.-L., Chen, H.-T., Simanek, E. E., *Org. Lett.*, 2013, **15**, 3808-3811; (c) Goodwin, A. P., Lam, S. S., Fréchet, J. M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 6994-6995; (d) Ambade, A. V., Chen, Y., Thayumanavan, S., *New J. Chem.*, 2007, **31**, 1052-1063; (e) Grayson, S. M., Fréchet, J. M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 10335-10344.

87 (a) Hecht, S., *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 2003, **41**, 1047-1058; (b) Sivanandan, K., Aathimanikandan, S. V., Arges, C. G., Bardeen, C. J., Thayumanavan, S., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 2020-2021; (c) Séverac, M., Leclaire, J., Sutra, P., Caminade, A.-M., Majoral, J.-P., *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 3019-3022; (d) Kang, T., Amir, R. J., Khan, A., Ohshimizu, K., Hunt, J. N., Sivanandan, K., Montañez, M. I., Malkoch, M., Ueda, M., Hawker, C. J., *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 1556-1558; (e) Piotti, M. E., Rivera Jr., F., Bond, R., Hawker, C. J., Fréchet, J. M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 9471-9472; (f) Larre, C., Bressolles, D., Turrin, C., Donnadiou B., A.-M. Caminade, A.-M., Majoral, J.-P., *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 13070-13082.

88 (a) Katir, N., El Kadib, A., Collière, V., Majoral, J.-P., Bousmina, M., *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 6981-6983; (b) Deraedt, C., Pinaud, N., Astruc, D., *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 12092-12098; (c) Chow, H.-F., Zhang, J., *Chem.- Eur. J.*,

2005, **11**, 5817-5831; (d) Choi, M.-S., Aida, T., Yamazaki, T., Yamazaki, I., *Chem. - Eur. J.*, 2002, **8**, 2667-2678.

89 (a) Hawker, C. J., Wooley, K. L., Fréchet, J. M. J., *Macromol. Symp.*, 1994, **77**, 11-20; (b) Hadad, C., Garcia-Martinez, J.-C., Rodriguez-Lopez, J., *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 6223-6230.

90 Katir, N. El Brahmi, N., El Kadib, A., Mignani, S., Caminade, A.-M., Bousmina, M., Majoral, J.-P., *Chem. - Eur. J.*, 2015, **21**, 6400-6408.

91 (a) Kannan, R. M. , Nance, E., Kannan, S., Tomalia, D. A., *J. Int. Med.*, 2014, **276**, 579-617; (b) Mintzer, M. A., Grinstaff, M. W., *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 173-190; (c) Svenson, S., Tomalia, D. A., *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2005, **57**, 2106-2129; (d) Boas, U., Heegaard, P. M. H., *Chem. Soc. Rev.*, 2004, **33**, 43-63; (e) Grinstaff, M. W., *Chem. - Eur. J.*, 2002, **8**, 2838-2846; (f) Boas, U., Christensen, J. B., Heegaard, P. M. H., *Dendrimers in Medicine and Biotechnology-New Molecular Tools*, RSC Publishing, Cambridge, 2006.

92 (a) Zuber, C., Roth, J., in *The Sugar Code. Fundamentals of glycosciences*, ed. Gabius, H.-J., Wiley-VCH, Weinheim, 2009, pp. 87-110; (b) Corfield, A. P., Berry, M., *Trends Biochem. Sci.*, 2015, **40**, 351-359; (c) Hennet, T., Cabalzar, J., *Trends Biochem. Sci.*, 2015, **40**, 377-384; (d) Schengrund, C. L., *Trends Biochem. Sci.*, 2015, **40**, 397-406; (e) Ledeen, R. W., Wu, G., *Trends Biochem. Sci.*, 2015, **40**, 407-418.

93 (a) *The Sugar Code. Fundamentals of glycosciences*, ed. Gabius, Wiley-VCH, Weinheim, 2009; (b) Murphy, P. V., S., Gabius, H.-J., *Molecules*, 2013, **18**, 4026-4053; Gabius, H.-J., *Trends Biochem. Sci.*, 2015, **40**, 341; (d) Gabius, H.-J., Kaltner, H., Kopitz, J., André, S., *Trends Biochem. Sci.*, 2015, **40**, 360-376; (e) Solís, D., Bovin, N. V., Davis, A. P., Jiménez-Barbero, J., Romero, A., Roy, R., Smetana Jr., K., Gabius, H.-J., *Biochim. Biophys. Acta*, 2015, **1850**, 186-235.

94 Yariv, J., Rapport, M. M., Graf, L., *Biochem. J.*, 1962, **85**, 383-388.

95 (a) Kaufman, R., Sidhu, R. S., *J. Org. Chem.*, 1982, **47**, 4941-4947; (b) Perez-Balderas, F., Ortega-Munoz, M., Morales-Sanfrutos, J., Hernandez-Mateo, F., Calvo-Flores, F. G., Calvo-Asin, J. A., Isac-Garcia, J., Santoyo-Gonzalez, F., *Org. Lett.*, 2003, **5**, 1951-1954.

96 (a) Sharon, N., Lis, H., *Essays Biochem.*, 1995, **30**, 59-75; (b) Rüdiger, H., Gabius, H.-J., *Glycoconjugate J.*, 2001, **18**, 589-613; (c) Nilsson, C. L., *Anal. Chem.*, 2003, **75**, 348A-353A; (d) Gabius, H.-J., André, S., Jiménez-Barbero, J., Romero, A., Solís, D., *Trends Biochem. Sci.*, 2011, **36**, 298-313; (e) André, S., Kaltner, H., Manning, J. C., Murphy, P. V., Gabius, H.-J., *Molecules*, 2015, **20**, 1788-1823.

97 (a) Lundquist, J. L., Toone, E. J., *Chem. Rev.*, 2002, **102**, 555-578; (b) Jayaraman, N., *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 3463-3483; (c) Mammen, M., Choi, S. K., Whitesides, G. M., *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1998, **37**, 2754-2794; (d) Roy, R., *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 1996, **6**, 692-702; (e) Lee, Y. C., Lee, R. T., *Acc. Chem. Res.*, 1995, **28**, 321-327.

98 (a) Michel, A. K., Nangia-Makker, P., Raz, A., Cloninger, M. J., *ChemBioChem*, 2014, **15**, 2106-2112; (b) André, S., Kojima, S., Yamazaki, N., Fink, C., Kaltner, H., Kayser, K., Gabius, H.-J., *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1999, **125**, 461-474; (c) Gabius, H. -J., *Cancer Invest.*, 1987, **5**, 39-46.

99 (a) Shiao, T. C., Roy, R., *New J. Chem.*, 2012, **36**, 324-339; (b) Roy, R., Shiao, T. C., *Chimia*, 2011, **65**, 24-29; (c) Roy, R., Shiao, T. C., Rittenhouse-Olson, K., *Braz. J. Pharm. Sci.*, 2013, **49**, 85-109.

100 (a) Chabre, Y. M. , Papadopoulos, A., Arnold, A. A., Roy, R., *Beilstein J. Org. Chem.*, 2014, **10**, 1524-1535; (b) Bovin, N. V., Gabius, H.-J., *Chem. Soc. Rev.*, 1995, **24**, 413-421; (c) Renaudet, O., Roy, R., *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **425**, 4515-4517.

101 Rengan, K., Engel, R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1991, 987-990.

102 (a) Caminade, A.-M., Ouali, A., Laurent, R., Turrin, C.-O, Majoral, J.-P., *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**, 3890-3899; (b) Mignani, S., El Kazzouli, S., Bousmina, M. M., Majoral, J.-P., *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 1327-1342; (c) Mignani, S. El Kazzouli, S., Bousmina, M. M., Majoral, J.-P., *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2013, **65**, 1316-1330; (d) Rolland, O., Turrin, C.-O., Caminade, A.-M., Majoral, J.-P., *New J. Chem.*, 2009, **33**, 1809-1824.

103 (a) Padié, C., Maszewska, M., Majchrzak, K., Nawrot, B., Caminade, A.-M., Majoral, J.-P., *New J. Chem.*, 2009, **33**, 318-326; (b) Blanzat, M., Turrin, C. O., Aubertin, A. M., Couturier-Vidal, C., Caminade, A.-M., Majoral, J.-P., Rico-Lattes, I., Lattes, A., *ChemBioChem*, 2005, **6**, 2207-2213; (c) Spataro, G., Malecaze, F., Turrin, C. O., Soler, V., Duhayon, C., Elena, P. P., Majoral, J.-P., Caminade, A.-M., *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 326-334; (d) Mongin, O., Rouxel, C., Robin, A. C., Pla-Quintana, A., Krishna, T. R., Recher, G., Tiaho, F., Caminade, A.-M., Majoral, J.-P., Blanchard-Desce, M., *Proc. SPIE-Int. Soc. Opt. Eng.*, 2008, **7040**, 704006.

104 Allcock, H. R., Scopelianos, A. G., *Macromolecules*, 1983, **16**, 715-719.

105 Hadad, C., Majoral, J.-P., Muzart, J., Caminade, A.-M., Bouquillon, S., *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 1902-1905.

106 (a) Rele, S. M., Cui, W., Wang, L., Hou, S., Barr-Zarse, G., Tatton, D., Gnanou, Y., Esko, J. D., Chaikof, E. L., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 10132-10133; (b) Blattes, E., Vercellone, A., Eutamène, H., Turrin, C.-O., Théodorou, V., Majoral, J.-

P., Caminade, A.-M., Prandi, J., Nigou, J., Puzo, G., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2013, **110**, 8795-8800.

107 Touaibia, M., Roy, R., *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 9292-9302.

108 Maraval, V., Laurent, R., Donnadieu, B., Mauzac, M., Caminade, A.-M., Majoral, J.-P., *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 2499-2511.

109 Cavero, E., Zablocka, M., Caminade, A.-M., Majoral, J. P., *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 2759-2767.

110 (a) Lejeune, N., Dez, I., Jaffrès, P.-A., Lohier, J.-F., Madec, P.-J., Sopkova-de Oliveira Santos, J., *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2008, 138-143; (b) Badetti, E., Lloveras, V., Wurst, K., Sebastián, R. M., Caminade, A.-M., Majoral, J.-P., Vidal-Gancedo, J., *Org. Lett.*, 2013, **15**, 3490-3493.

111 (a) Caminade, A.-M., Laurent, R., Turrin, C.-O., Rebout, C., Delavaux-Nicot, B., Ouali, A., Zablocka, M., Majoral, J.-P., *C. R. Chim.*, 2010, **13**, 1006-1027; (b) Hameau, A., Fuchs, Laurent, R., Majoral, J.-P., Caminade, A.-M., *Beilstein J. Org. Chem.*, 2011, **7**, 1577-1583.

112 Jain, N., Arntz, Y., Goldschmidt, V., Duportail, G., Mely, Y., Klymchenko, A. S., *Bioconjugate Chem.*, 2010, **21**, 2110-2118.

113 Srinivasan, M., Sankararaman, S., Hopf, H., Dix, I., Jones, P. G., *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 4299-4303.

114 Percec, V., Leowanawat, P., Sun, H.-J., Kulikov, O., Nusbaum, C. D., Tran, T. M., Bertin, A., Wilson, D. A., Peterca, M., Zhang, S., Kamat, N. P., Vargo, K., Mook, D., Johnston, E. D., Hammer, D. A., Pochan, D. J., Chen, Y., Chabre, Y. M.,

Shiao, T. C., Bergeron-Brlek, M., André, S., Roy, R., Gabius, H.-J., Heiney, P. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 9055-9077.

115 (a) Newkome, G. R., Shreiner, C., *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 6338-6442; (b) Chabre, Y. M., Contino-Pépin, C., Placide, V., Shiao, T. C., Roy, R., *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 5602-5605.

116 (a) Kolb, H. C., Finn, M. G., Sharpless, K. B., *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 2004-2021; (b) Wu, P., Feldman, A. K., Nugent, A. K., Hawker, C. J., Scheel, A., Voit, B., Pyun, J., Fréchet, J. M. J., Sharpless, K. B., Fokin, V. V., *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 3928-3932; (c) Dedola, S., Nepogodiev, S. A., Field, R. A., *Org. Biomol. Chem.*, 2007, **5**, 1006-1017; (d) Aragão-Leoneti, V., Campo, V. L., Gomes, A. S., Field, R. A., Carvalho, I., *Tetrahedron*, 2010, **66**, 9475-9492; (e) Schulze and Schubert, U. S., *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 2522-2571.

117 Sheng, X., Mauldin, T. C., Kessler, M. R., *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 2010, **48**, 4093-4102.

118 Kottari, N., Chabre, Y. M., Shiao, T. C., Rej, R., Roy, R., *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 1983-1985.

119 Chabre, Y. M., Giguère, D., Blanchard, B., Rodrigue, J., Rocheleau, S., Neault, M., Rauthu, S., Papadopoulos, A., Arnold, A. A., Imberty, A., Roy, R., *Chem. - Eur. J.*, 2011, **17**, 6545-6562.

120 Cohen, Y., Avram, L., Frish, L., *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 520-554.

121 Wu, D., Chen, A., Johnson Jr., C. S., *J. Magn. Reson., Ser. A*, 1995, **115**, 260-264.

- 122 Berger, S., Braun S., *200 and More NMR Experiments—A Practical Course*, Wiley-VCH, Weinheim, 2004, 145-148.
- 123 Gitsov, I., Fréchet, J. M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 3785-3786.
- 124 (a) Avichezer, D., Katcoff, D. J., Garber N. C., Gilboa-Garber, N., *J. Biol. Chem.*, 1992, **267**, 23023-23027; (b) Chen, C. P., Song, S. C., Gilboa-Garber, N., Chang, K. S., Wu, A. M., *Glycobiology*, 1998, **8**, 7-16.
- 125 Kopitz, J., Vértesy, S., André, S., Fiedler, S., Schnölzer, M., Gabius, H.-J., *Biochimie*, 2014, **104**, 90-99.
- 126 (a) Akahani, S., Inohara, H., Nangia-Makker, P., Raz, A., *Trends Glycosci. Glycotechnol.*, 1997, **9**, 69-75; (b) Sanchez-Ruderisch, H., Fischer, C., Detjen, K. M., Welzel, M., Wimmel, A., Manning, J. C., André, S., Gabius, H.-J., *FEBS J.*, 2010, **277**, 3552-3563; (c) Kaltner, H., Gabius, H.-J., *Histol. Histopathol.*, 2012, **27**, 397-416; (d) Dawson, H., André, S., Karamitopoulou, E., Zlobec, I., Gabius, H.-J., *Anticancer Res.*, 2013, **33**, 3053-3059; (e) Toegel, S., Bieder, D., André, S., Kayser, K., Walzer, S. M., Hobusch, G., Windhager, R., Gabius, H.-J., *Histochem. Cell Biol.*, 2014, **142**, 373-388.
- 129 (a) Ahmad, N., Gabius, H.-J., André, S., Kaltner, H., Sabesan, S., Roy, R., Liu, B., Macaluso, F., Brewer, C. F., *J. Biol. Chem.*, 2004, **279**, 10841-10847; (b) Dam, T. K., Gabius, H.-J., André, S., Kaltner, H., Lensch, M., Brewer, C. F., *Biochemistry*, 2005, **44**, 12564-12571.
- 130 Dubois, M. P., Gondran, C., Renaudet, O., Dumy, P., Driguez, H., Fort, S., Cosnier, S., *Chem. Commun.*, 2005, 4318-4320.
- 131 (a) Rodrigue, J., Ganne, G., Blanchard, B., Saucier, C., Giguère, D., Shiao, T. C., Varrot, A., Imberty, A., Roy, R., *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 6906-6918; (b)

Imberty, A., Chabre, Y. M., Roy, R., *Chem. - Eur. J.*, 2008, **14**, 7490-7499; (c) Reymond, J.-L., Bergmann, M., Darbre, T., *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 4814-4822.

132 (a) Sharon, N., *FEBS Lett.*, 1987, **217**, 145-157; (b) Arya, P., Kutterer, K. M. K., Qin, H., Huiping, R., Roby, J., Barnes, M. L., Kim, J. M., Roy, R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, **8**, 1127-1132.

133 André, S., Ortega, P. J. C., Perez, M. A., Roy, R., Gabius, H.-J., *Glycobiology*, 1999, **9**, 1253-1261.

134 (a) Hatano, K., Matsuoka, K., Terunuma, D., *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 4574-4598; (b) Hatano, K., Matsubara, T., Muramatsu, Y., Ezure, M., Koyama, T., Matsuoka, K., Kuriyama, R., Kori, H., Sato, T., *J. Med. Chem.*, 2014, **57**, 8332-8339; (c) Oka, H., Onaga, T., Koyama, T., Guo, C.-T., Suzuki, Y., Esumi, Y., Hatano, K., Terunuma, D., Matsuoka, K., *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, **17**, 5465-5475.

135 Grant, C. M. W., Peters, M. W., *Biochim. Biophys. Acta*, 1984, **779**, 403-422.

136 Talaga, M. L., Fan, N., Fueri, A. L., Brown, R. K., Chabre, Y. M., Bandyopadhyay, P., Roy, R., Dam, T. K., *Biochemistry*, 2014, **53**, 4445-4454.

137 Engström, O., Muñoz, A., Illescas, B. M., Martin, N., Ribeiro-Viana, R., Rojo, J., Widmalm, G., *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 8750-8755.

138 (a) Zhang, S., Moussodia, R.-O., Sun, H.-J., Leowanawat, P., Muncan, A., Nusbaum, C. D., Chelling, K. M., Heiney, P. A., Klein, M. L., André, S., Roy, R., Gabius, H.-J., Percec, V., *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2014, **53**, 10899-10903; (b) Zhang, S., Moussodia, R.-O., Murzeau, C., Sun, H. J., Klein, M. L., Vértesy, S., André, S., Roy, R., Gabius, H.-J., Percec, V., *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015, **54**, 4036-4040; (c) Zhang, S., Moussodia, R.-O., Vértesy, S., André, S., Klein, M. L., Gabius, H.-J., Percec, V., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2015, **112**, 5585-5590.

139 Caminade, A.-M., Fruchon, S., Turrin, C.-O., Poupot, M., Ouali, A., Maraval, A., Garzoni, M, Maly, M., Furer, V., Kovalenko, V., Majoral, J.-P., Pavan, G. M., Poupot, R., *Nat. Commun.*, 2015, **6**, 7722.

## APPENDICE B

### PARTIE EXPERIMENTALE

#### B.1 Materials and Methods

All reactions in organic medium were performed in standard oven dried glassware under an inert atmosphere of nitrogen using freshly distilled solvents.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was distilled from  $\text{CaH}_2$  and DMF from ninhydrin, and kept over molecular sieves. Solvents and reagents were deoxygenated when necessary by purging with nitrogen. Water used for lyophilization of final dendrimers was nanopure grade, purified through Barnstead NANOPure II Filter with Barnstead MegOhm-CM Sybron meter. All reagents were used as supplied without prior purification unless otherwise stated, and obtained from Sigma-Aldrich Chemical Co. Ltd.

LecA (*Pseudomonas aeruginosa* lectin-I) was purchased from Sigma-Aldrich (L9895-1MG, Lot 051M4011V).

Reactions were monitored by analytical thin-layer chromatography using silica gel 60 F254 precoated plates (E. Merck) and compounds were visualized by 254 nm light, a mixture of Iodine/silica gel and/or mixture of Ceric Ammonium Molybdate solution (100 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 900 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 25g  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\text{H}_2\text{O}$ , 10g  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ ) and subsequent development by gentle warming with a heat-gun. Purifications were performed by flash column chromatography using silica gel from Silicycle (60 Å, 40-63  $\mu\text{m}$ ) with the indicated eluent.

$^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded at 300 or 600 MHz and 75 or 150 MHz, respectively, on a Bruker spectrometer (300 MHz) and Varian spectrometer (600 MHz). All NMR spectra were measured at 25°C in indicated deuterated solvents. Proton and carbon chemical shifts ( $\delta$ ) are reported in ppm and coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). The resonance multiplicities in the  $^1\text{H}$  NMR spectra are described as “s” (singlet), “d” (doublet), “t” (triplet), “quint” (quintuplet) and “m” (multiplet) and broad resonances are indicated by “br”. Residual protic solvent of  $\text{CDCl}_3$  ( $^1\text{H}$ ,  $\delta$  7.27 ppm;  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  77.0 ppm (central resonance of the triplet)),  $\text{D}_2\text{O}$  ( $^1\text{H}$ ,  $\delta$  4.79 ppm and 30.9 ppm for  $\text{CH}_3$  of Acetone for  $^{13}\text{C}$  spectra of de-*O*-acetylated compounds),  $\text{MeOD}$  ( $^1\text{H}$ ,  $\delta$  3.31 ppm and  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  49.0 ppm. 2D Homonuclear correlation  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY and Heteronuclear correlation  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HETCOR experiments were used to confirm NMR peak assignments. *Characteristic signals of protected and deprotected peripheric lactosides at the glycodendrimers' periphery were assigned in comparison with corresponding monovalent reference previously described.*<sup>2</sup> 2D Gel Permeation Chromatography (GPC) was performed using THF or  $\text{CHCl}_3/\text{Et}_3\text{N}$  (1%) as the eluent, at 40°C with a 1 mL/min flow rate on a Viscotek VE 2001 GPCmax (SEC System) with Wyatt DSP/Dawn EOS and refractive index RI/LS system as detectors. 2 PLGel mixed B LS (10  $\mu\text{m}$ , 300 $\times$ 7.5 mm) and LS-MALLS detection with performances verified with polystyrene 100 kDa and 2000 kDa were used to determine the number-average molecular weight ( $M_n$ ) and polydispersity index ( $M_w/M_n$ ). Calculations were performed with Zimm Plot (model). Fourier transform infrared (FTIR) spectra were obtained with Thermo-scientific, Nicolet model 6700 equipped with ATR. The absorptions are given in wavenumbers ( $\text{cm}^{-1}$ ). The intensity of the bands is described as s (strong), m (medium) or w (weak). Melting points were measured on a Electrothermal MEL-TEMP apparatus and are uncorrected.

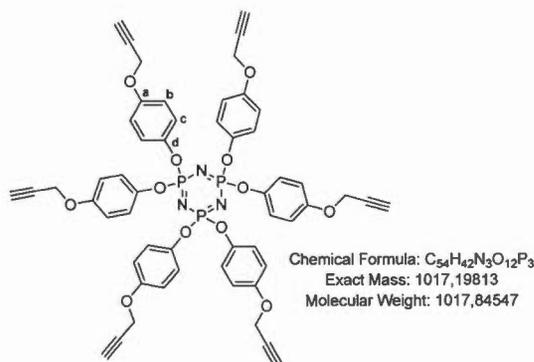
---

<sup>2</sup> V. Percec *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 9055-9077.

Accurate mass measurements (HRMS) were performed on a LC-MSD-TOF instrument from Agilent Technologies in positive electrospray mode. Low-resolution mass spectra were performed on the same apparatus or on a LCQ Advantage ion trap instrument from Thermo Fisher Scientific in positive electrospray mode (Mass Spectrometry Laboratory (Université de Montréal), or Plateforme analytique pour molécules organiques (Université du Québec à Montréal), Québec, Canada). Either protonated molecular ions  $[M+nH]^{n+}$  or adducts  $[M+nX]^{n+}$  ( $X = Na, K, NH_4$ ) were used for empirical formula confirmation. MALDI-TOF analyses were performed in either reflectron or linear mode on an Ultraflex extreme TOF/TOF instrument from Bruker Daltonics. Mass spectra were acquired over the appropriate mass range for every particular sample. Each mass spectrum represents the sum of minimum 1000 laser shots. Samples were solubilized in either dichloromethane or water to an approximate final concentration of 6 mg/mL. Dithranol and DHB at 10 mg/mL in methanol containing 0.1 % TFA were used as matrices while NaTFA at 2 mg/mL in methanol was used as ionizing agent. A mixture of 20  $\mu$ L matrix, 20  $\mu$ L sample and 10  $\mu$ L ionizing agent was prepared in a 600  $\mu$ L Eppendorf tube. Aliquots of 1  $\mu$ L of the above solution were applied on the MALDI plate and allowed to dry. All solvents for Mass Analyses (Water, Dichloromethane, Methanol and Acetonitrile) were HPLC grade, from de J.T. Baker (Phillipsburg, NJ). Sodium trifluoroacetate (NaTFA), dithranol and trifluoroacetic (TFA) acid were from Sigma (St Louis, MO) while DHB was from Bruker Daltonics (Billerica, MA).

## B.2 Synthetic protocols, Characterization, NMR, IR spectra, Mass, GPC, DLS traces

### Hexapropargylated cyclotriphosphazene **1**



Hexachlorophosphazene N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub> (freshly recrystallized from Hexanes, 29.3 mg, 84.4 μmol, 1.0 eq.) and 4-propargyloxyphenol **4**<sup>3</sup> (150.0 mg, 1.010 mmol, 12.0 eq.) were dissolved in 4 mL of anhydrous THF. Under nitrogen atmosphere, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (620.0 mg, 1.900 mmol, 22.5 eq.) was added and the mixture was stirred at reflux temperature (66°C) for 18 hours. The solution was filtered and washed with DCM. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica (EtOAc/Hexanes 10:90 to 70:30) afforded the desired compound **1** (71.1 mg, 69.9 μmol, **83%**) as a white solid.

**Crystallization conditions:** 130 mg of amorphous **1** (white solid) are dissolved in a Et<sub>2</sub>O/EtOH<sub>abs.</sub> mixture (5 mL/1.5 mL) at room temperature and 6 mL of Hexanes are added. The mixture containing the resulting white precipitate was refluxing at 75°C

<sup>3</sup> M. Srinivasan, S. Sankararaman, H. Hopf, I. Dix and P.G. Jones, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 4299–4303.

for 30 minutes (total dissolution was observed at 65°C). After gentle cooling, colorless plates were obtained at room temperature.

$R_f = 0.23$ , EtOAc/Hexanes 35:65.

**m.p.** = 64°C (recryst. from Et<sub>2</sub>O/EtOH<sub>abs</sub>/Hexanes (5:1.5:6)).

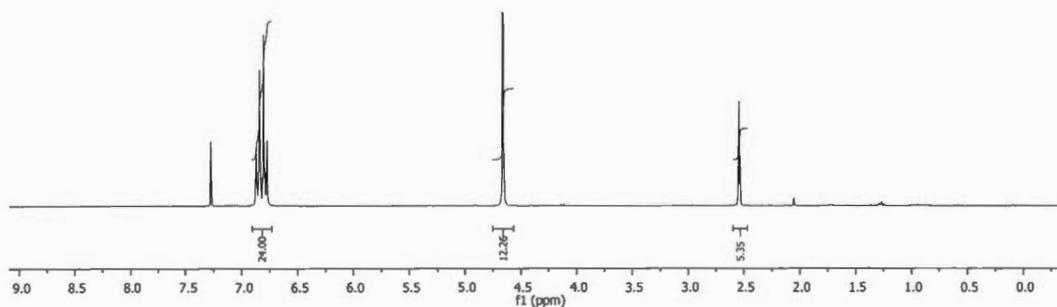
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 6.81 (dd, 24H,  $J = 9.0$  Hz, CH<sub>b</sub>, CH<sub>c</sub>), 4.65 (d, 12H,  $J = 2.4$  Hz; OCH<sub>2</sub>C≡CH), 2.54 (t, 6H,  $J = 2.4$  Hz; OCH<sub>2</sub>C≡CH).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 154.5 (C<sub>a</sub>), 144.8 (C<sub>d</sub>), 121.8 (C<sub>c</sub>), 115.5 (C<sub>b</sub>), 78.5 (C≡CH), 75.7 (C≡CH), 56.1 (OCH<sub>2</sub>).

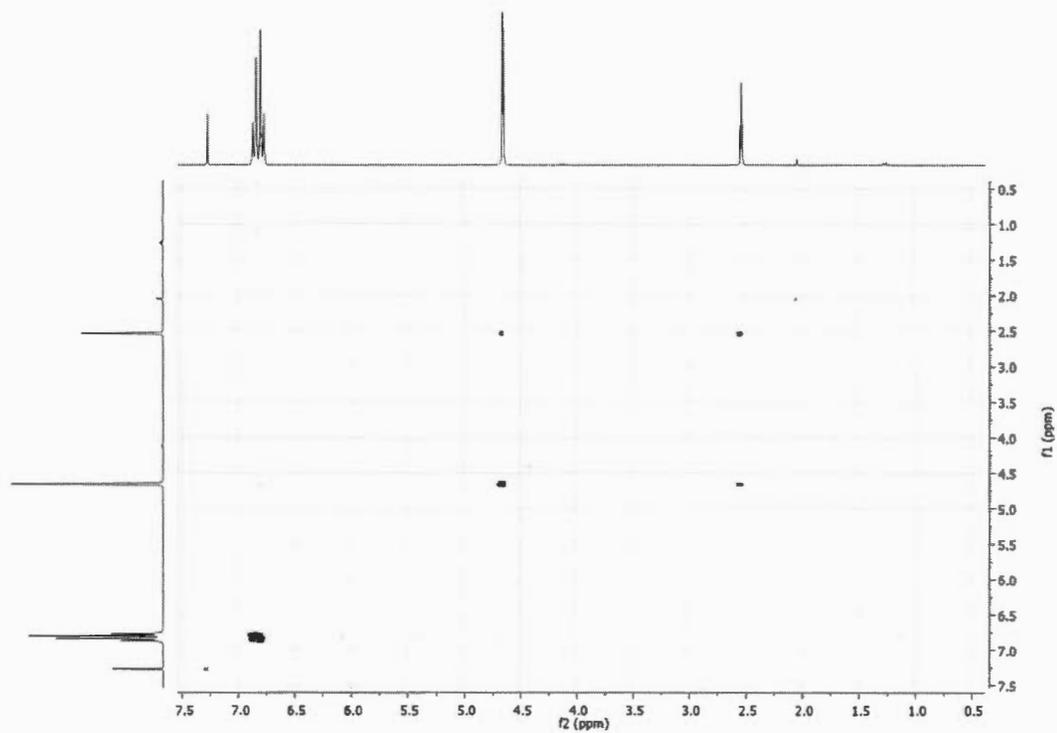
**<sup>31</sup>P NMR** (122 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 9.9 (s, 3P).

*m/z* (MALDI-MS) for C<sub>54</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>P<sub>3</sub> = 1017.9; found 1017.2

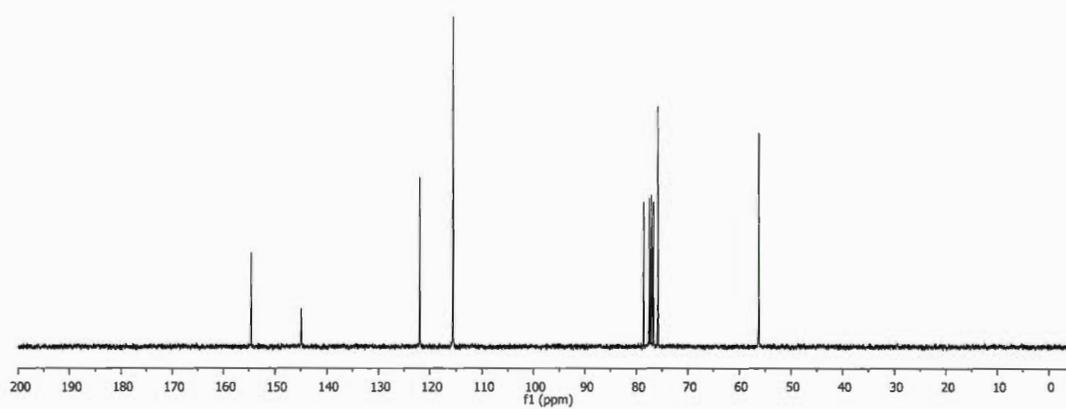
(ESI<sup>+</sup>-HRMS) 1018.20541 [*M*+H]<sup>+</sup>; found 1018.20476; 1040.18735 [*M*+Na]<sup>+</sup>; found 1040.18735.



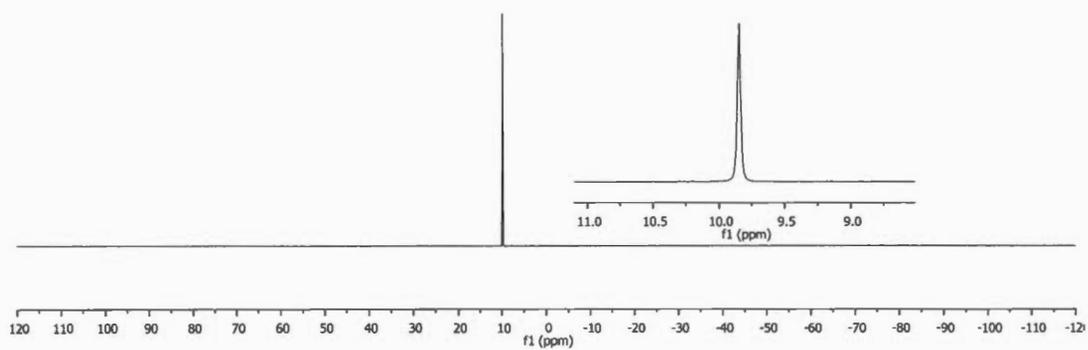
**Figure S1.** <sup>1</sup>H NMR spectrum of compound **1** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)



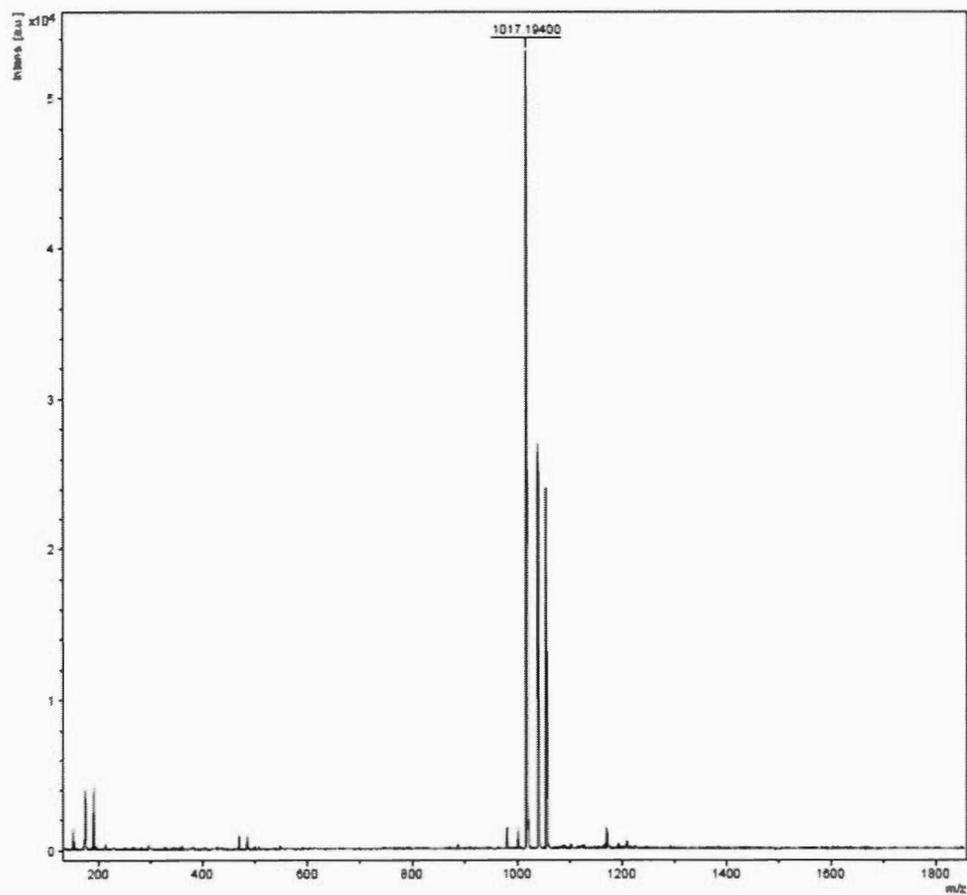
**Figure S2.** gCOSY spectrum of compound **1**

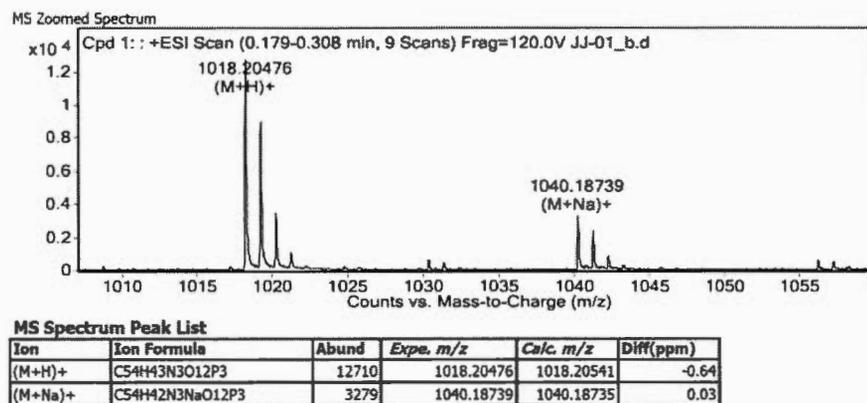


**Figure S3.** <sup>13</sup>C NMR spectrum of compound **1** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz)



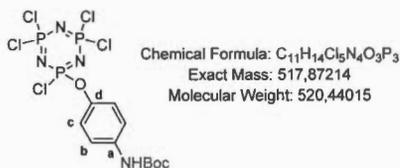
**Figure S4.**  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **1** ( $\text{CDCl}_3$ , 122MHz)





**Figure S5.** Mass spectrometry of compound **1** (*up*: MALDI-TOF MS and *bottom*: ESI<sup>+</sup>-HRMS)

### Compound 3



Hexachlorophosphazene (freshly recrystallized from Hexanes, 1.200 g, 3.450 mmol, 2.0 eq.) and *N*Boc-protected *p*-aminophenol derivative **2<sup>4</sup>** (361.0 mg, 1.725 mmol, 1.0 eq.) were dissolved in 125 mL of anhydrous THF. Under nitrogen atmosphere, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.810 g, 8.630 mmol, 5.0 eq.) was added and the mixture was stirred at reflux temperature (66°C) for 24 hours. The solution was filtered and washed with DCM. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica (DCM/Hexanes 10:90 to 70:30) afforded the desired compound **3** (538.0 mg, 1.034 mmol, **60%**) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.61, EtOAc/Hexanes 20:80.

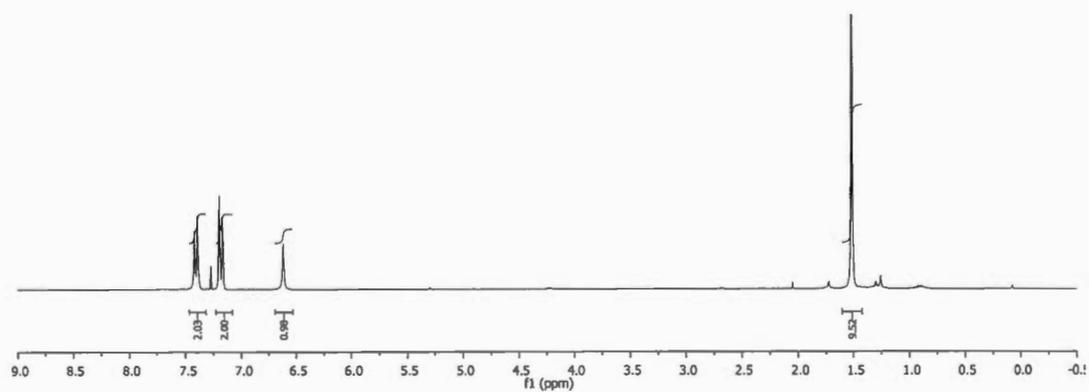
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.40 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, CH<sub>b</sub>), 7.18 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, CH<sub>c</sub>), 6.62 (br s, 1H, NH), 1.52 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 152.5 (C=O), 144.4 (C<sub>d</sub>, d, *J*<sub>P-C</sub> = 10.4 Hz), 137.0 (C<sub>a</sub>, d, *J*<sub>P-C</sub> = 2.7 Hz), 121.8 (C<sub>b</sub>, d, *J*<sub>P-C</sub> = 5.0 Hz), 119.5 (C<sub>c</sub>), 80.9 (C<sub>q</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>).

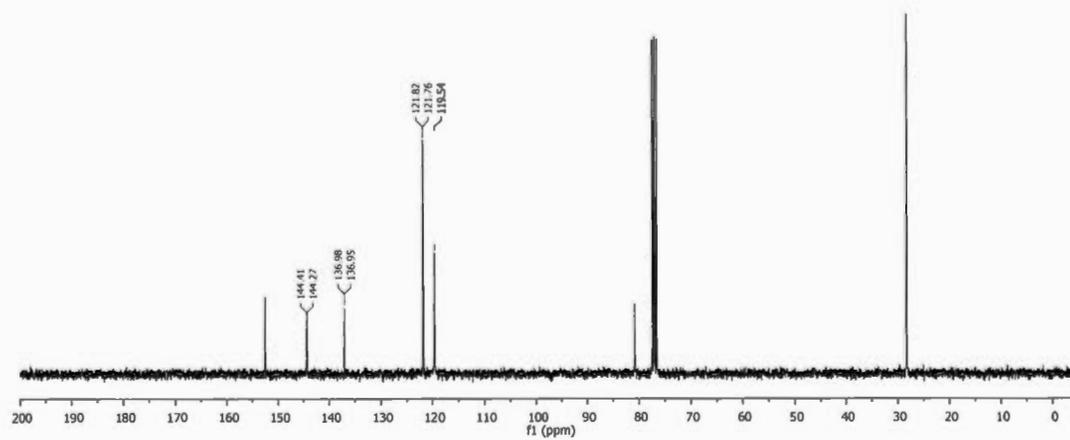
<sup>4</sup> N. Jain, Y. Arntz, V. Goldschmidt, G. Duportail, Y. Mely and A. S. Klymchenko, *Bioconjugate Chem.*, 2010, **21**, 2110–2118.

$^{31}\text{P}$  NMR (122 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 22.4 (d, 2P,  $^2J(\text{P,P}) = 59.3$  Hz,  $\text{P-Cl}_2$ ), 12.8 (t, 1P,  $^2J(\text{P,P}) = 59.3$  Hz,  $\text{Cl-P-O}$ ).

$m/z$  (ESI $^+$ -HRMS) for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_5\text{N}_4\text{O}_3\text{P}_3 = 540.8614$  [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ ; found 540.8628.



**Figure S6.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **3** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)



**Figure S7.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **3** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)

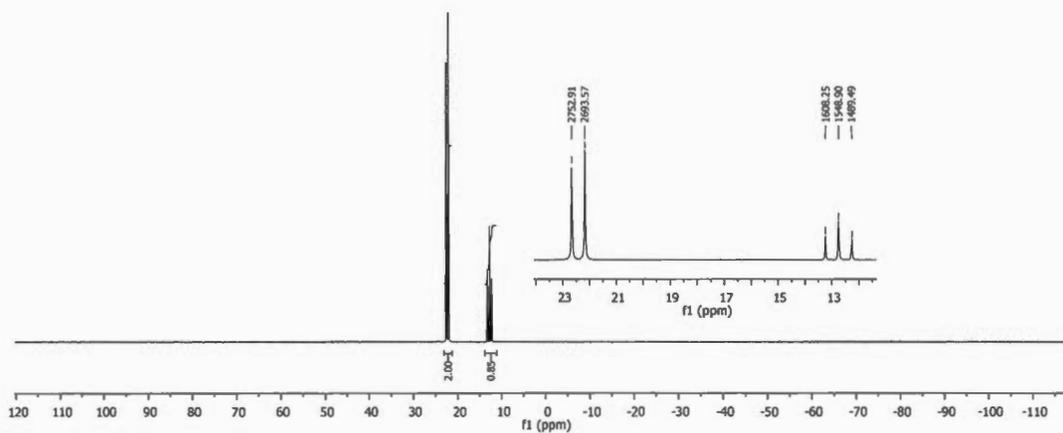


Figure S8.  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **3** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)

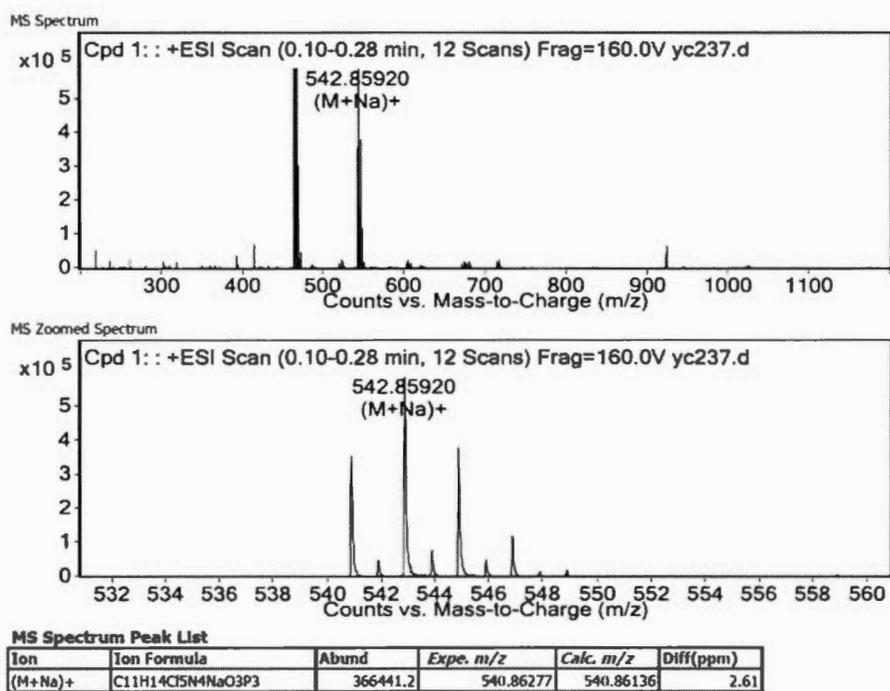
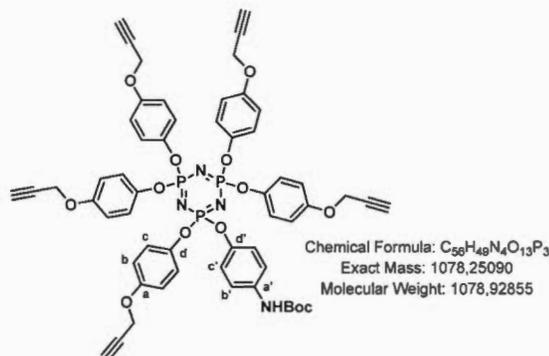


Figure S9. ESI<sup>+</sup>-HRMS spectrum of compound **3**

## Compound 5



Monofunctionalized derivative **3** (50.0 mg, 0.0961 mmol, 1.0 eq.) and 4-propargyloxyphenol **4** (113.9 mg, 0.7690 mmol, 8.0 eq.) were dissolved in 8 mL of anhydrous THF. Under nitrogen atmosphere, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.50 g, 4.81 mmol, 48.0 eq.) was added and the mixture was stirred at reflux temperature (66°C) for 6 hours. The solution was filtered and washed with DCM. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica (EtOAc/Hexanes 10:90 to 35:65) afforded the desired compound **5** (88.0 mg, 0.0816 mmol, **87%**) as a colorless oil.

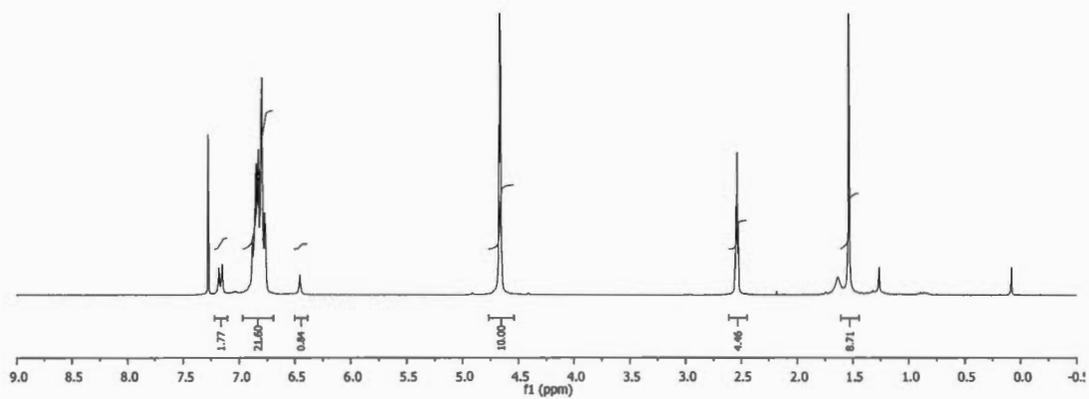
R<sub>f</sub> = 0.36, EtOAc/Hexanes 35:65.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.18 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, CH<sub>b'</sub>), 6.87-6.76 (m, 22H, CH<sub>b</sub>, CH<sub>c</sub>, CH<sub>c'</sub>), 6.54 (br s, 1H, NH), 4.65 (t<sub>app</sub>, 10H, OCH<sub>2</sub>C≡CH), 2.55 (t<sub>app</sub>, 5H, C≡CH), 1.52 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

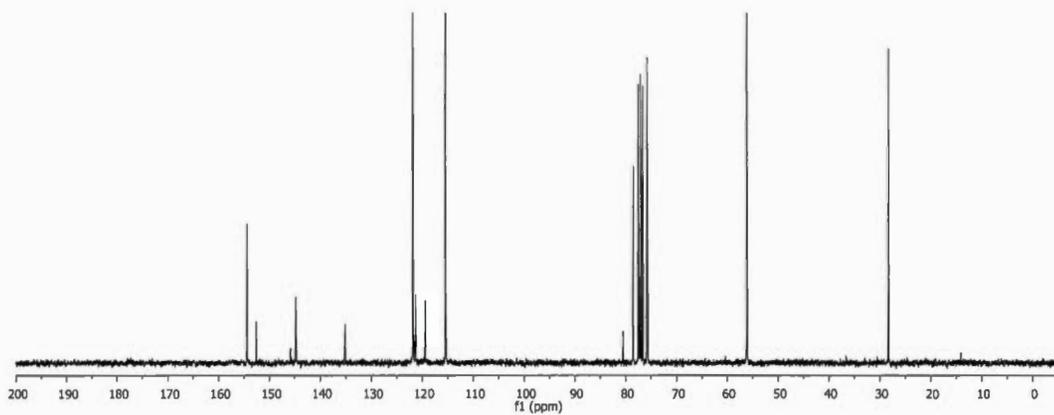
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 154.4 (C<sub>a</sub>), 152.6 (C=O), 145.8 (C<sub>d'</sub>), 144.7 (C<sub>d</sub>), 135.1 (C<sub>a'</sub>), 121.8 (C<sub>c</sub>), 121.3 (C<sub>b'</sub>), 119.5 (C<sub>c'</sub>), 115.4 (C<sub>b</sub>), 80.5 (C<sub>q</sub>), 78.5 (C≡CH), 78.4 (C≡CH), 75.7 (C≡CH), 56.1 (OCH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P NMR (122 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 9.81 (s<sub>app</sub>, 3P).

*m/z* (ESI<sup>+</sup>-HRMS) for C<sub>56</sub>H<sub>49</sub>N<sub>4</sub>O<sub>13</sub>P<sub>3</sub> = 1079.2582 [M+H]<sup>+</sup>; found 1079.2556.



**Figure S10.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **5** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)



**Figure S11.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **5** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)

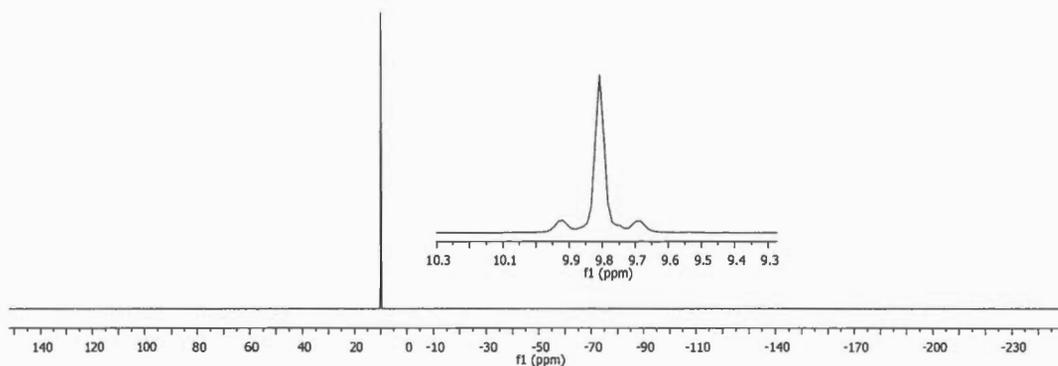


Figure S12.  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **5** ( $\text{CDCl}_3$ , 122MHz)

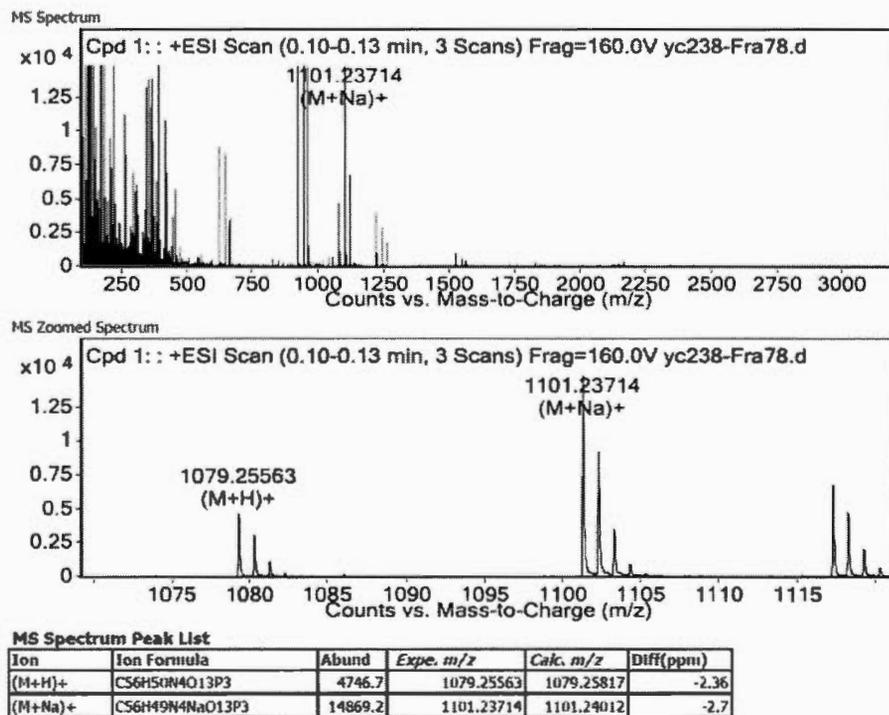
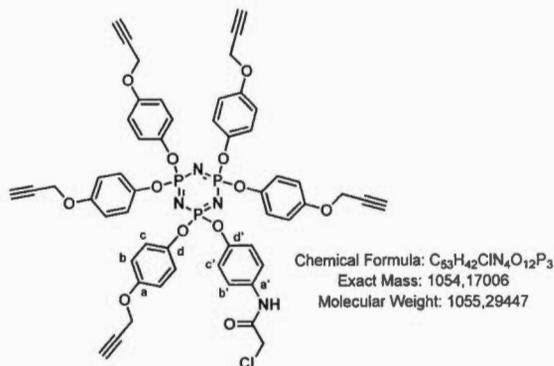


Figure S13.  $\text{ESI}^+$ -HRMS spectrum of compound **5**

## Compound 6



Dissymmetric hexasubstituted protected phosphazene derivative **5** (158.0 mg, 0.1460 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in 3.5 mL of anhydrous DCM under nitrogen atmosphere and at 0°C was added dropwise 550 μL of trifluoroacetic acid (TFA) over a 30 minutes period. After stirring 3 hours at rt, the solvent was removed under reduced pressure and coevaporated with toluene. The residue was dissolved in 3 mL of anhydrous DCM and, under nitrogen atmosphere, was added 100 μL of DIPEA (74.7 mg, 0.578 mmol, 4.0 eq.). At 0°C was added dropwise chloroacetylchloride\* (34.5 μL, 49.0 mg, 0.433 mmol, 3.0 eq.) in 1 mL of anhydrous DCM over a 15 minutes period. After stirring at rt for 18 hours, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in 25 mL of EtOAc and washed with HCl 1M (2×20 mL), NH<sub>4</sub>Cl (20 mL), then water (10 mL). The organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica (EtOAc/Hexanes 20:80 to 45:55) afforded the desired compound **6** (112.0 mg, 0.1061 mmol, **72%**) as a yellowish oil.

\* The use of bromoacetylchloride at this step provides a mixture of halogenated (Cl/Br) derivatives after the same steps of purification.

$R_f = 0.39$ , EtOAc/Hexanes 50:50.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.24 (br s, 1H, NH), 7.33 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{CH}_b'$ ), 6.88-6.76 (m, 22H,  $\text{CH}_b$ ,  $\text{CH}_c$ ,  $\text{CH}_c'$ ), 4.65 ( $t_{\text{app}}$ , 10H,  $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 4.19 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 2.55 ( $t_{\text{app}}$ , 5H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 163.7 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 154.4 ( $\text{C}_a$ ), 147.3 ( $\text{C}_d'$ ), 144.7 ( $\text{C}_d$ ), 133.4 ( $\text{C}_a'$ ), 121.7 ( $\text{C}_c$ ), 121.5 ( $\text{C}_b'$ ), 121.2 ( $\text{C}_c'$ ), 115.4 ( $\text{C}_b$ ), 78.5 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 78.4 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 75.7 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_2$ ), 42.8 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ).

$^{31}\text{P NMR}$  (122 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9.69 ( $s_{\text{app}}$ , 3P).

$m/z$  (ESI $^+$ -HRMS) for  $\text{C}_{53}\text{H}_{42}\text{ClN}_4\text{O}_{12}\text{P}_3 = 1055.1773$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ ; found 1055.1758.

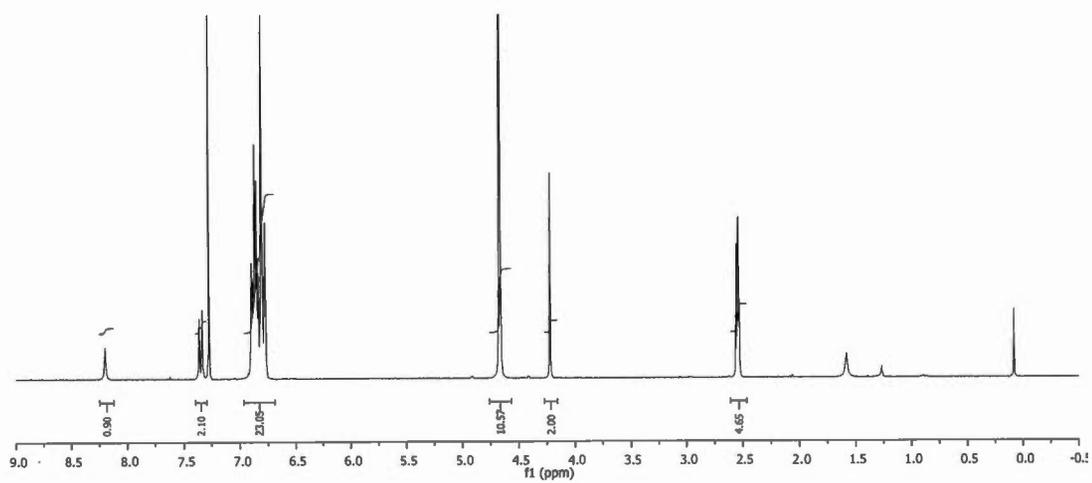


Figure S14.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **6** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)

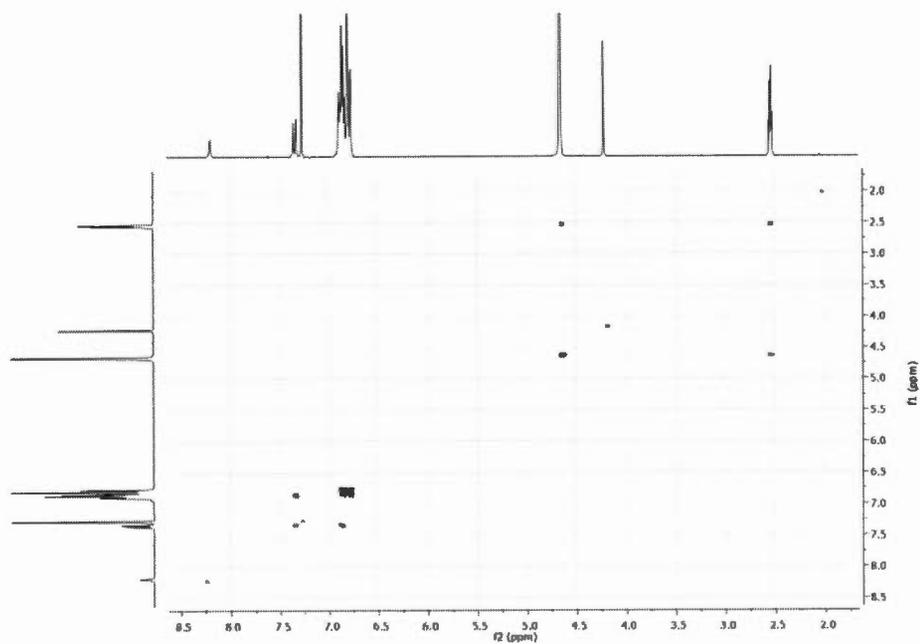
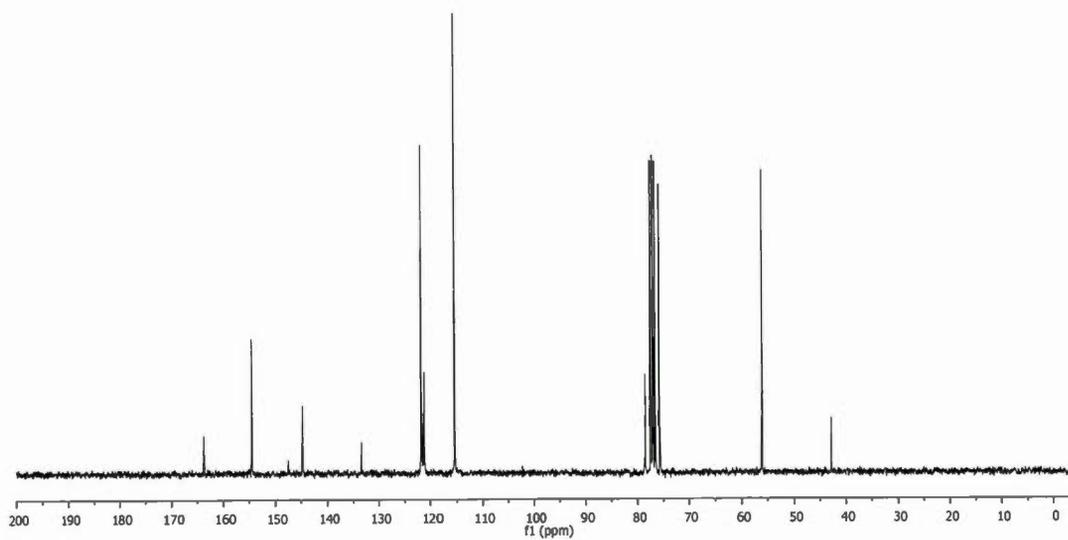
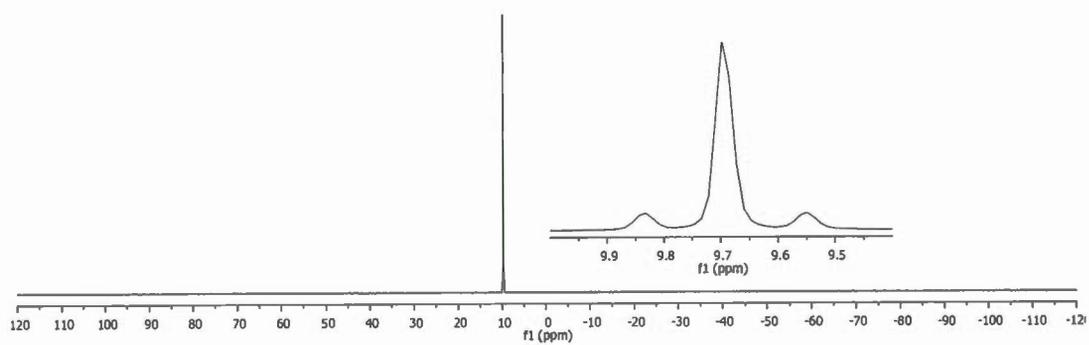


Figure S15. gCOSY spectrum of compound **6**



**Figure S16.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound 6 ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)



**Figure S17.**  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound 6 ( $\text{CDCl}_3$ , 122MHz)

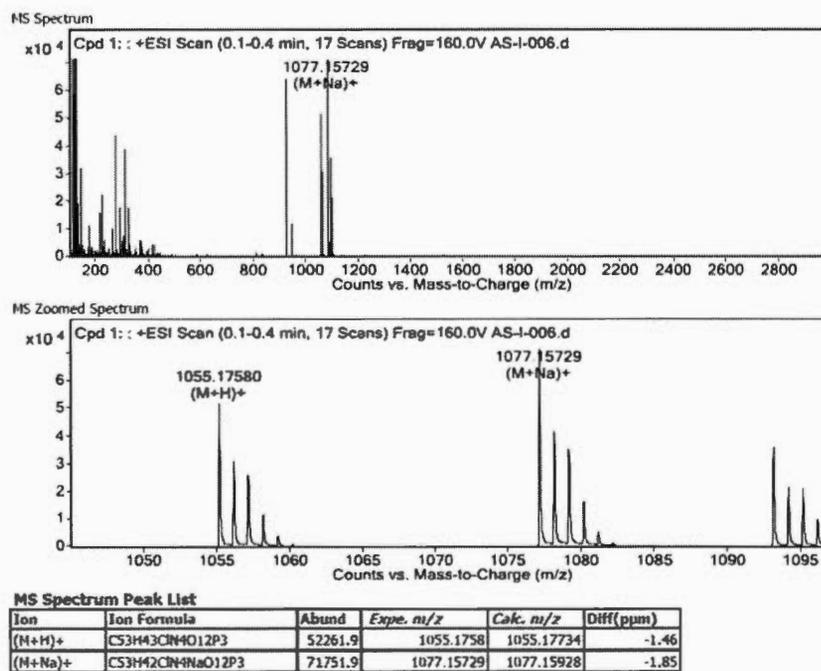


Figure S18. ESI<sup>+</sup>-HRMS spectrum of compound 6

Mixture Br/Cl (ratio of ~ 20:80) with the use of bromoacetylchloride:

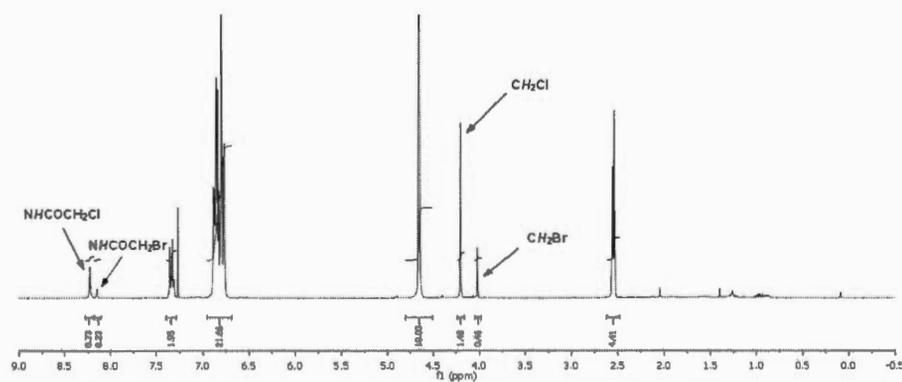
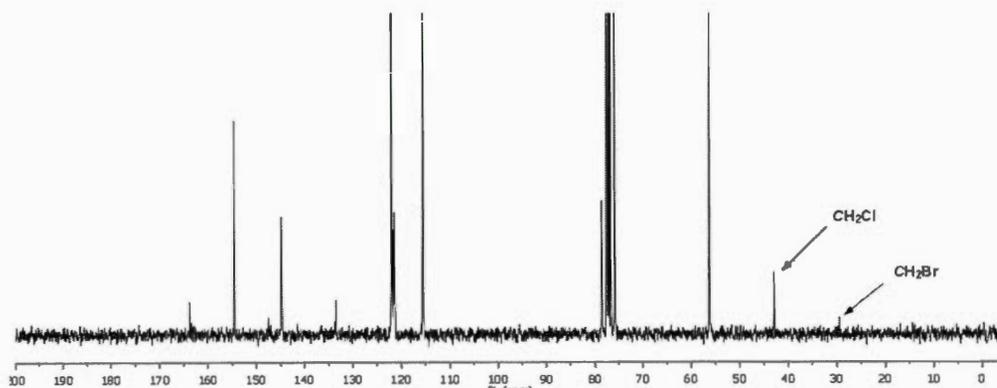
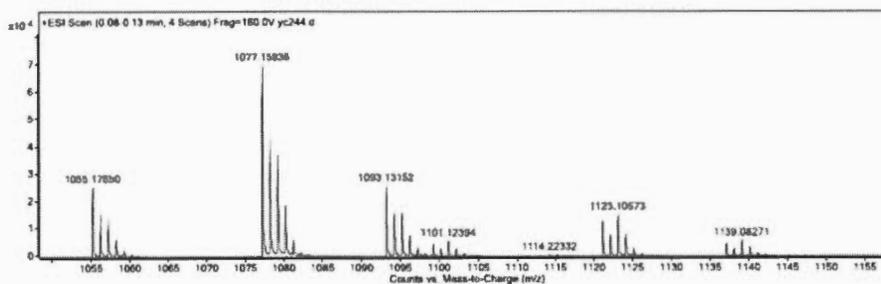


Figure S19. <sup>1</sup>H NMR spectrum of the Cl/Br mixture of compound 6 (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)



**Figure S20.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of the Cl/Br mixture of compound **6** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)

Les calculs sont effectués sur les adduits de sodium,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , des 2 composés, soit à  $m/z$  1077 pour le produit chloré et à  $m/z$  1121 pour le produit bromé.



**Table 1 – Intensité des 5 premiers pics du produit chloré**

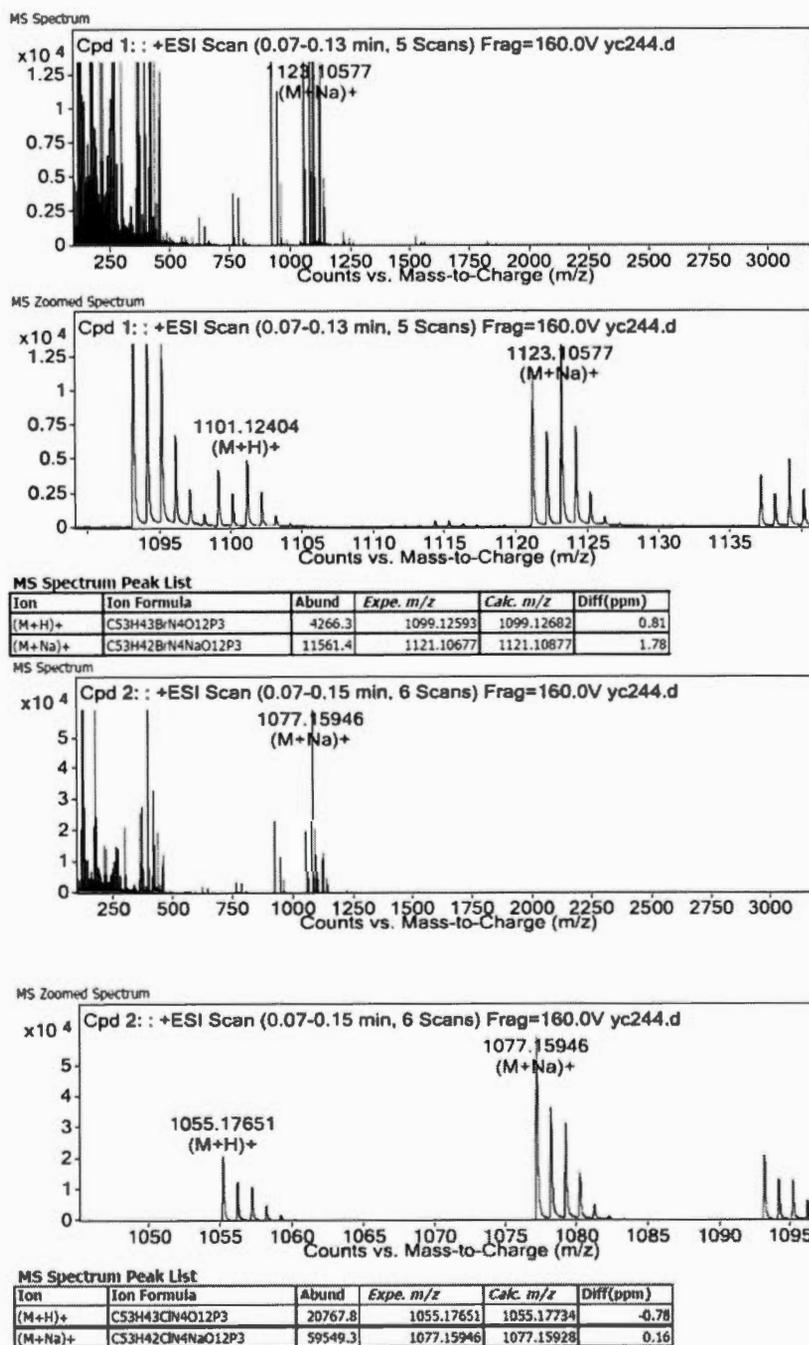
m/z	Intensité
1077.15936	70826
1078.16210	43012
1079.15964	37473
1080.15895	18585
1081.16393	6181
somme	176075

**Table 2 – Intensité des 5 premiers pics du produit bromé**

m/z	Intensité
1121.10668	13002
1122.10897	8058
1123.10573	15548
1124.10886	8387
1125.10994	2960
somme	47955

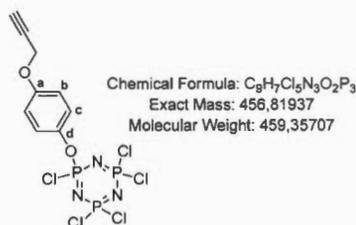
En utilisant la somme des intensités pour les 5 premiers pics de chaque patron isotopique, nous obtenons un ratio de 78.6% de produit chloré pour 21.4% de produit bromé.

**Figure S21.** Calculation of Cl/Br ratio from ESI<sup>+</sup>-HRMS of compound **6** when using bromoacetyl chloride as reactant



**Figure S22.** ESI<sup>+</sup>-HRMS spectrum of compound **6** when using bromoacetyl chloride as reactant

## Compound 7



Hexachlorophosphazene (freshly recrystallized from Hexanes, 518.6 mg, 1.490 mmol, 2.0 eq.) and 4-propargyloxyphenol **4** (110.5 mg, 0.745 mmol, 1.0 eq.) were dissolved in 50 mL of anhydrous THF. Under nitrogen atmosphere, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.42 g, 7.44 mmol, 10.0 eq.) was added and the mixture was stirred at reflux temperature (66°C) for 22 hours. The solution was filtered and washed with DCM. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica (DCM/Hexanes 20:80 to 75:25) afforded the desired compound **7** (243.6 mg, 0.530 mmol, 71%) as a colorless oil.

R<sub>f</sub> = 0.66, EtOAc/Hexanes 20:80.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.15-7.11 (m, 2H, CH<sub>b</sub>), 6.93-6.89 (m, 2H, CH<sub>c</sub>), 4.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>C≡C), 2.46 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, C≡CH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 155.8 (C<sub>a</sub>, d, *J*<sub>P-C</sub> = 2.6 Hz), 143.3 (C<sub>d</sub>, d, *J*<sub>P-C</sub> = 10.5 Hz), 122.4 (C<sub>c</sub>, d, *J*<sub>P-C</sub> = 5.0 Hz), 116.0 (C<sub>b</sub>, d, *J*<sub>P-C</sub> = 2.2 Hz), 78.1 (C≡CH), 76.0 (C≡CH), 56.3 (OCH<sub>2</sub>C≡C).

<sup>31</sup>P NMR (122 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 22.4 (d, 2P, <sup>2</sup>*J*(P,P) = 59.2 Hz, PCl<sub>2</sub>), 12.9 (t, 1P, <sup>2</sup>*J*(P,P) = 59.3 Hz, Cl-P-O).

$m/z$  (ESI<sup>+</sup>-HRMS) for C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>P<sub>3</sub> = 457.8267 [M+H]<sup>+</sup>; found 457.8280, 479.8086 [M+Na]<sup>+</sup>, found 479.8093.

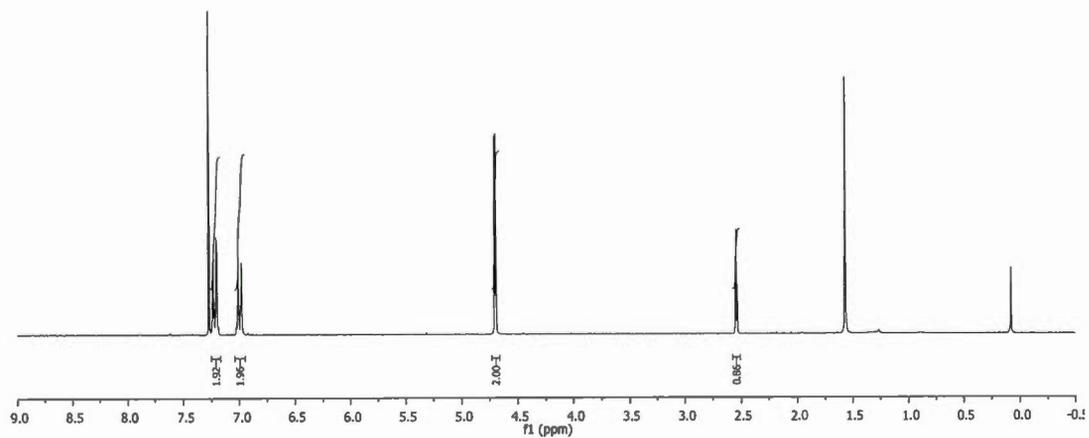


Figure S23. <sup>1</sup>H NMR spectrum of compound 7 (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)

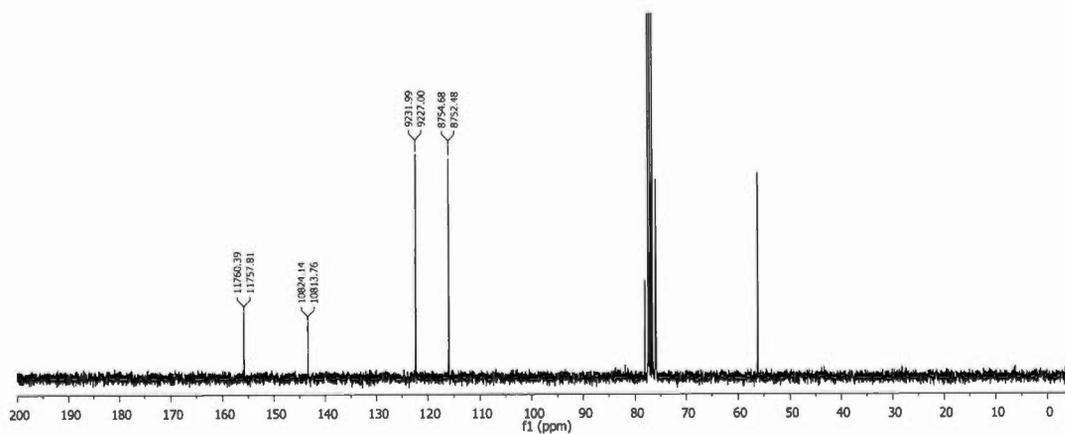
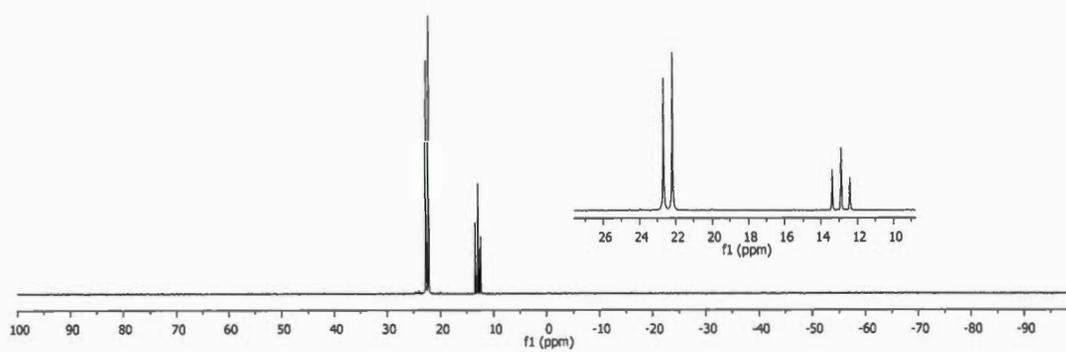


Figure S24. <sup>13</sup>C NMR spectrum of compound 7 (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz)



**Figure S25.**  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound 7 ( $\text{CDCl}_3$ , 122MHz)

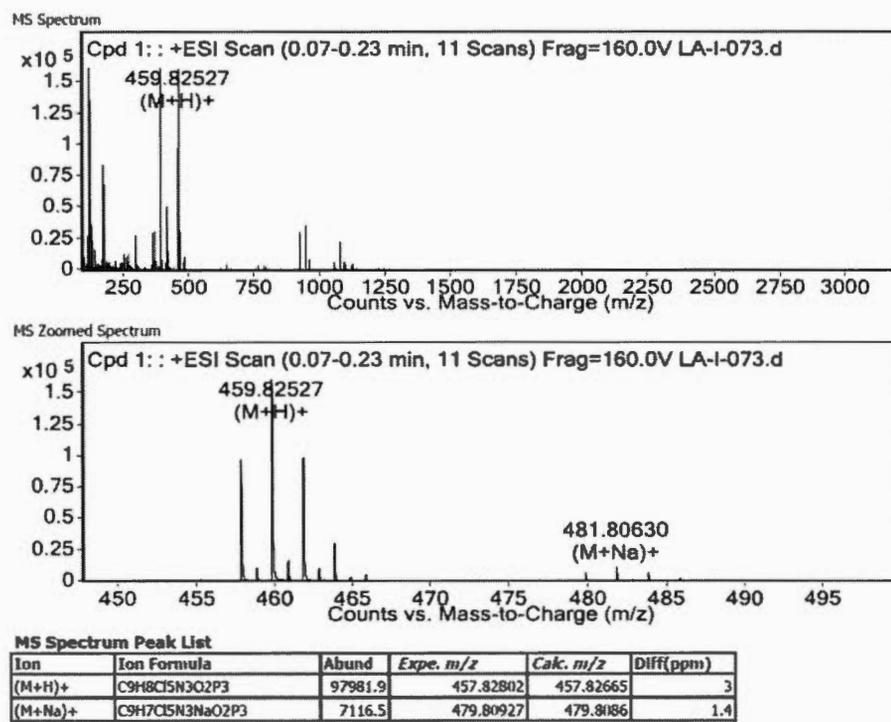
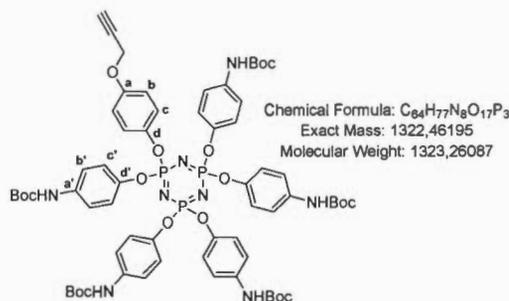


Figure S26. ESI<sup>+</sup>-HRMS spectrum of compound 7

## Compound 8



The monofunctionalized derivative **7** (74.7 mg, 0.163 mmol, 1.0 eq.) and protected *p*-aminophenol derivative **2** (278.0 mg, 1.329 mmol, 8.1 eq.) were dissolved in 10 mL of anhydrous THF. Under nitrogen atmosphere,  $CS_2CO_3$  (2.13 g, 6.53 mmol, 40.0 eq.) was added and the mixture was stirred at reflux temperature (66°C) for 18 hours. The solution was filtered and washed with DCM. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica (EtOAc/Hexanes 5:95 to 35:65) afforded the desired compound **8** (180.0 mg, 0.136 mmol, **83%**) as an off-white foam.

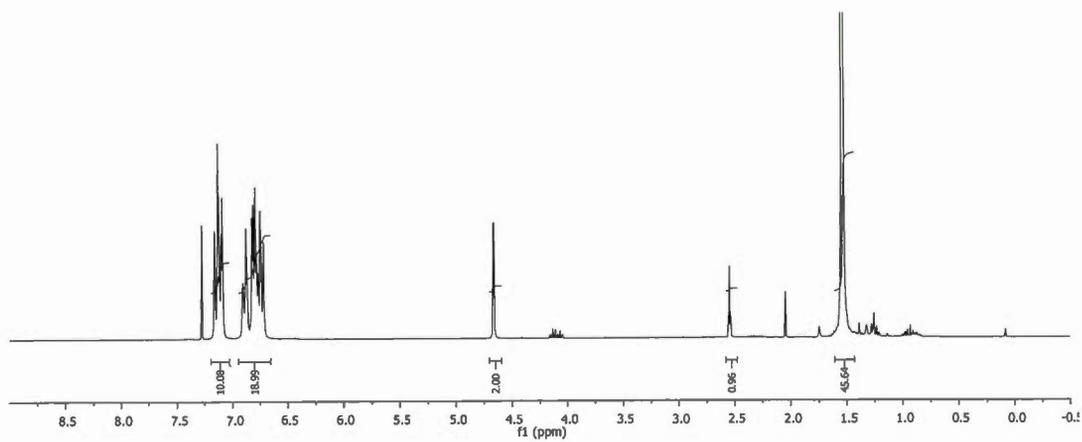
$R_f$  = 0.42, EtOAc/Hexanes 4:6.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.07-7.00 (m, 10H,  $CH_{b'}$ ), 6.82-6.64 (m, 19H,  $CH_b$ ,  $CH_c$ ,  $CH_{c'}$ , NH), 4.58 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H,  $OCH_2C\equiv CH$ ), 2.46 (t, 1H,  $J$  = 2.4 Hz,  $C\equiv CH$ ), 1.46 (s, 27H,  $CH_3$ ), 1.45 (s, 18H,  $CH_3$ ).

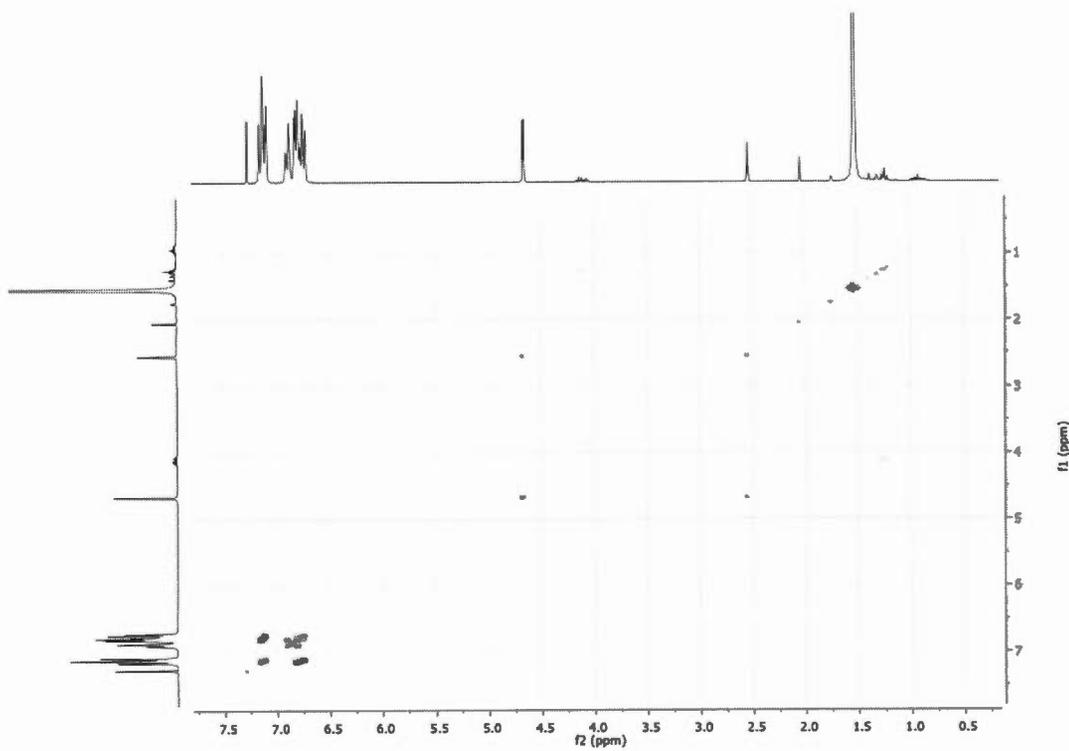
$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 154.6 ( $C_a$ ), 153.3 ( $C=O$ ), 153.1 ( $C=O$ ), 146.0 ( $C_{d'}$ ), 144.8 ( $C_d$ ), 135.1 ( $C_{a'}$ ), 135.0 ( $C_{a'}$ ), 122.0 ( $C_c$ ), 121.3 ( $C_{c'}$ ), 121.2 ( $C_{c'}$ ), 120.7 ( $C_{b'}$ ), 120.3 ( $C_{b'}$ ), 115.5 ( $C_b$ ), 80.5 ( $C_q$ ), 78.7 ( $C\equiv CH$ ), 75.7 ( $C\equiv CH$ ), 56.2 ( $OCH_2$ ), 28.5 ( $CH_3$ ), 28.5 ( $CH_3$ ).

$^{31}\text{P}$  NMR (122 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9.9 (t,  $^2J = 9.3$  Hz, 3P).

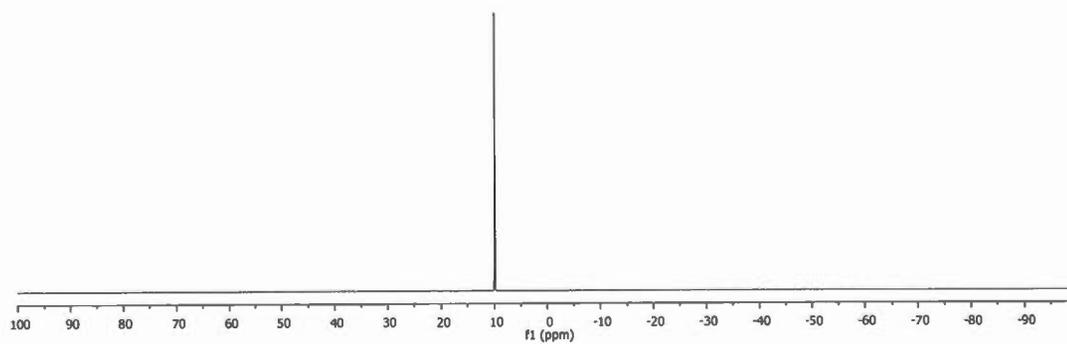
$m/z$  (ESI $^+$ -HRMS) for  $\text{C}_{64}\text{H}_{77}\text{N}_8\text{O}_{17}\text{P}_3 = 1323.4692$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ ; found 1323.4664, 1345.4512 [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ , found 1345.4484.



**Figure S27.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **8** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)



**Figure S28.** gCOSY spectrum of compound **8**



**Figure S29.** <sup>31</sup>P NMR spectrum of compound **8** (CDCl<sub>3</sub>, 122MHz)

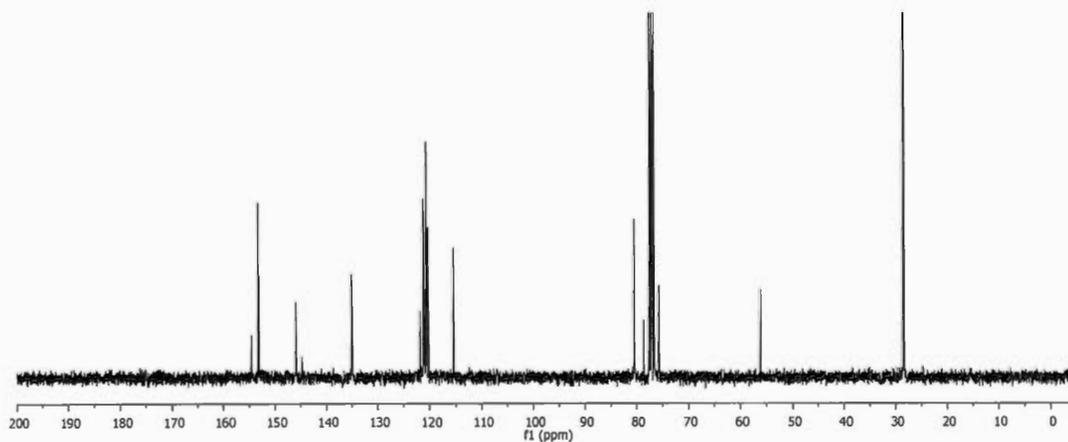


Figure S30.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **8** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)

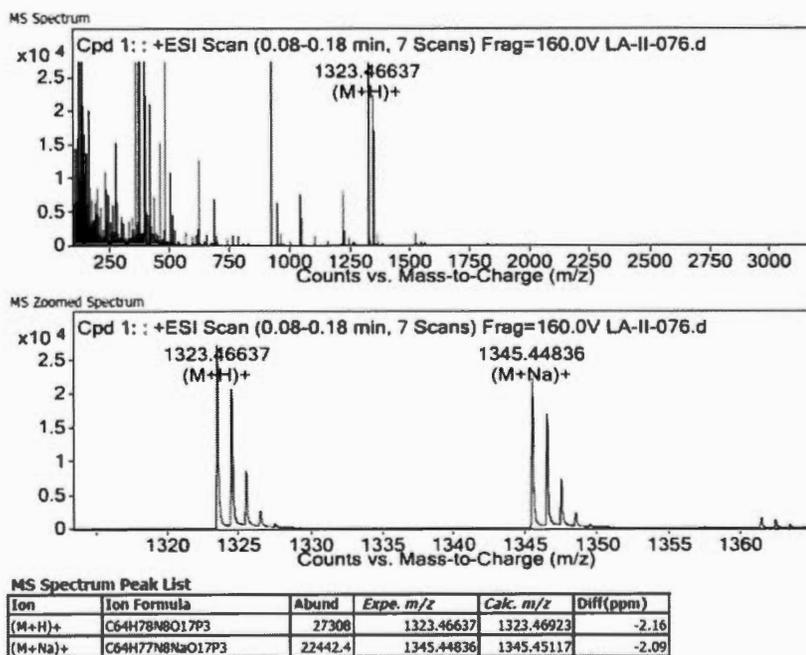
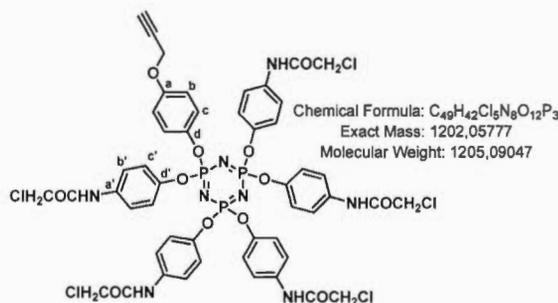


Figure S31.  $\text{ESI}^+$ -HRMS spectrum of compound **8**

## Compound 9



Dissymmetric hexasubstituted protected phosphazene derivative **8** (100.5 mg, 0.076 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in 5 mL of anhydrous DCM under nitrogen atmosphere and at 0°C. Trifluoroacetic acid (TFA, 3 mL) was added dropwise over a 35 minutes period. After stirring 5 hours at rt, the solvent was removed under reduced pressure and co-evaporated with toluene. The residue was dissolved in 2 mL of anhydrous DCM and, under nitrogen atmosphere was added 159  $\mu$ L of DIPEA (117.8 mg, 0.911 mmol, 12.0 eq.). At 0°C was added dropwise chloroacetylchloride (60.4  $\mu$ L, 85.8 mg, 0.760 mmol, 10.0 eq.) in 1.5 mL of anhydrous DCM over a 2 hours period. After stirring at rt for 13 hours, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in 25 mL of EtOAc and washed with HCl 1M (2 $\times$ 20 mL), NH<sub>4</sub>Cl (20 mL), then water (10 mL). The organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica (EtOAc/Hexanes 40:60 to 100:0) afforded the desired compound **9** (44.0 mg, 0.0370 mmol, **48%**).

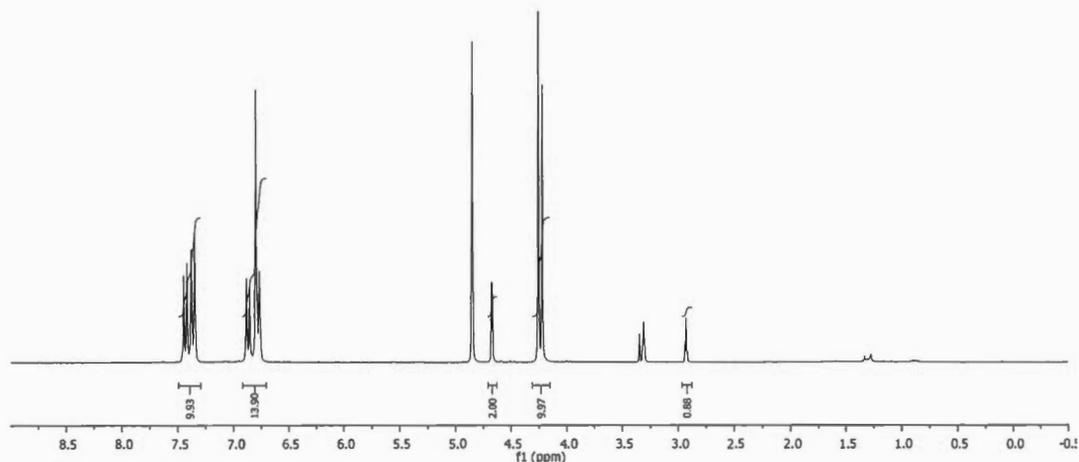
R<sub>f</sub> = 0.56, DCM/MeOH 10:90.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 7.46-7.37 (dd, 10H,  $J = 11.2$  Hz,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{CH}_{b'}$ ), 6.90-6.78 (m, 14H,  $\text{CH}_b$ ,  $\text{CH}_c$ ,  $\text{CH}_{c'}$ ), 4.69 (d, 2H,  $J = 2.4$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 4.25 (2 $\times$ s, 10H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 2.95 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 167.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 156.4 ( $\text{C}_a$ ), 148.1 ( $\text{C}_d$ ), 148.0 ( $\text{C}_d$ ), 136.5 ( $\text{C}_a'$ ), 122.8 ( $\text{C}_c$ ), 122.9 ( $\text{C}_{b'}$ ), 122.7 ( $\text{C}_{b'}$ ), 122.4 ( $\text{C}_{c'}$ ), 122.4 ( $\text{C}_{c'}$ ), 116.8 ( $\text{C}_b$ ), 79.9 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 77.1 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 57.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 44.3 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 44.2 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ).

$^{31}\text{P NMR}$  (122 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 9.6 (t,  $^2J = 17.9$  Hz, 3P).

$m/z$  (ESI $^+$ -HRMS) for  $\text{C}_{49}\text{H}_{42}\text{Cl}_5\text{N}_8\text{O}_{12}\text{P}_3 = 624.0181$  [ $M+2\text{Na}$ ] $^{2+}$ , found 624.0190, 1225.0470 [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ ; found 1225.0463.



**Figure S32.**  $^1\text{H NMR}$  spectrum of compound **9** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)

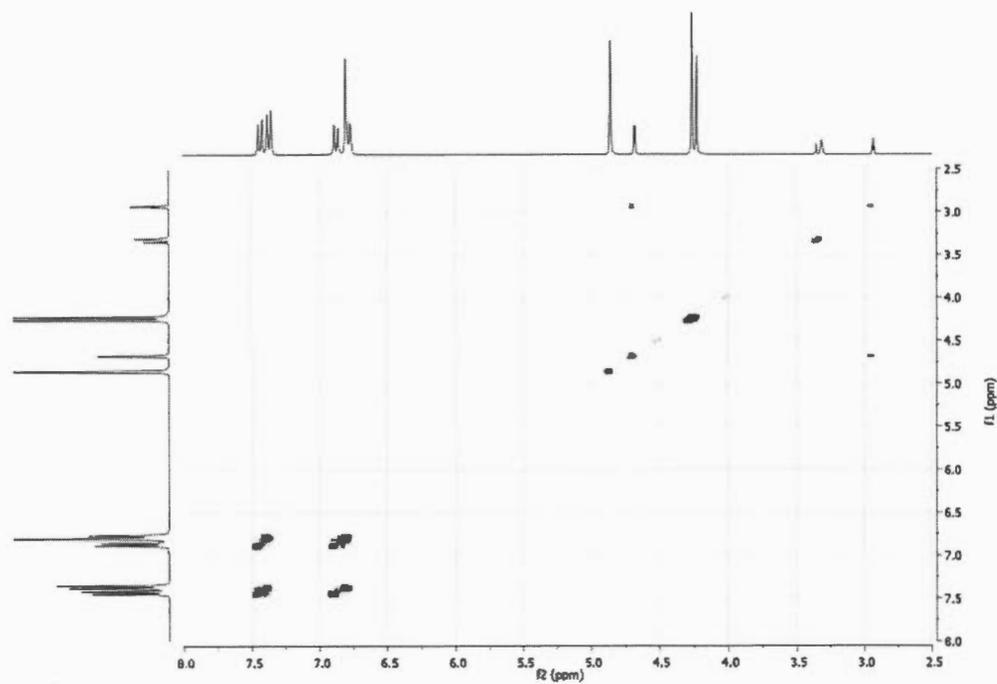


Figure S33. gCOSY spectrum of compound **9**

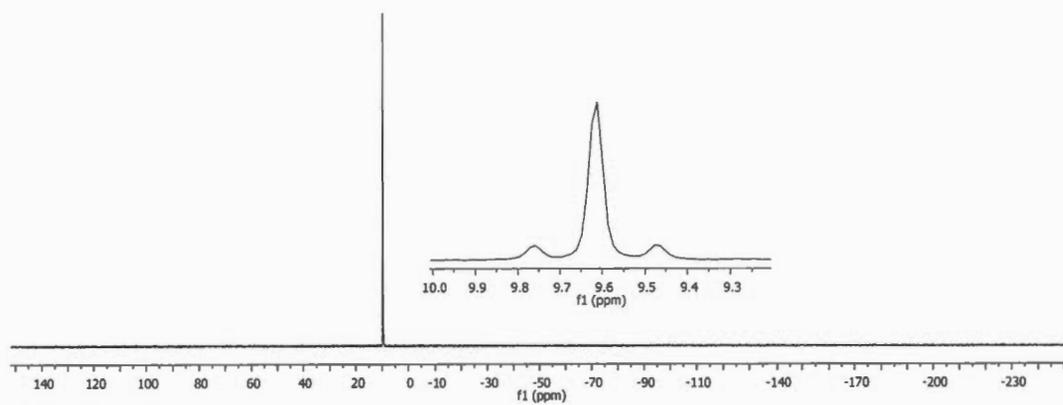
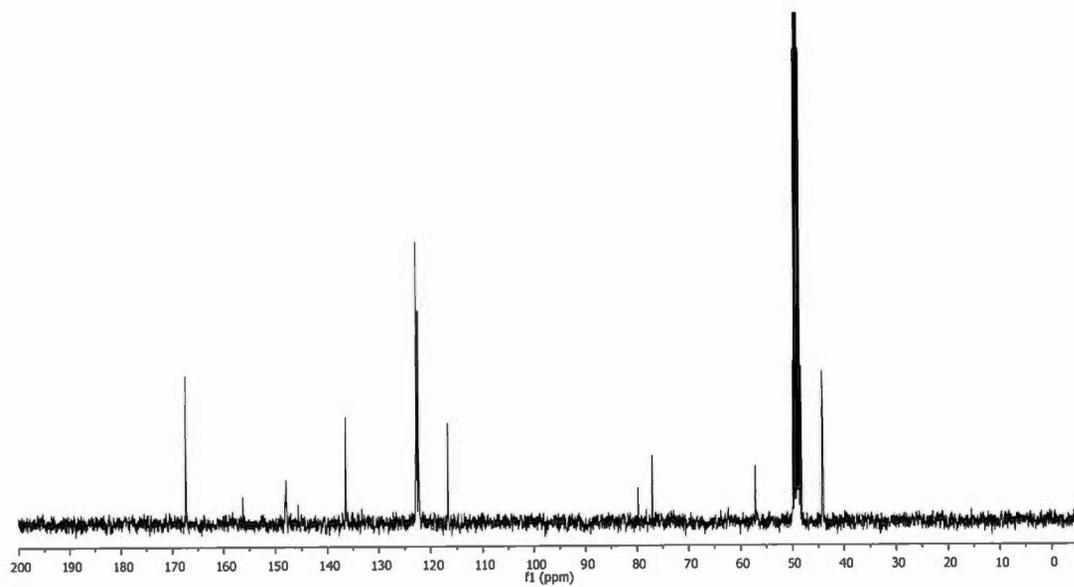


Figure S34. <sup>31</sup>P NMR spectrum of compound **9** (CD<sub>3</sub>OD, 122MHz)



**Figure S35.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **9** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75MHz)

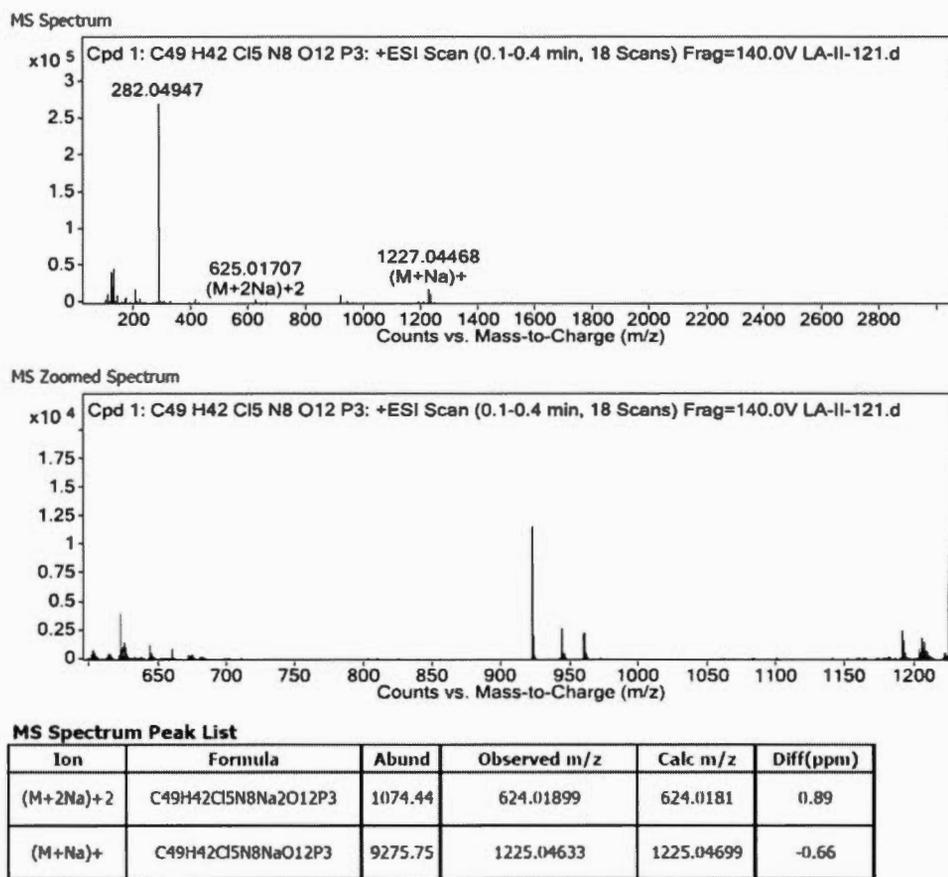
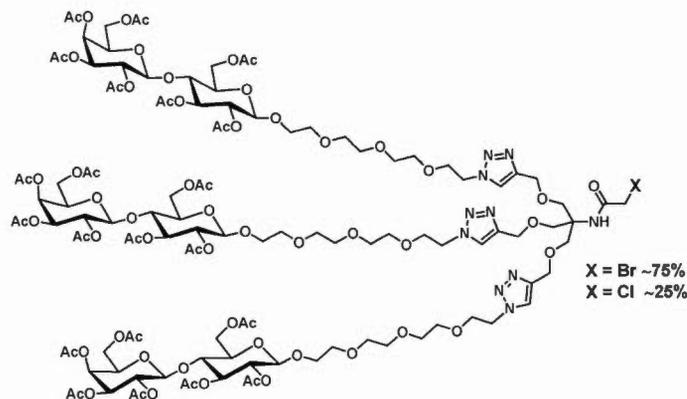


Figure S36. ESI<sup>+</sup>-HRMS spectrum of compound 9

### Trivalent dendron **12**



To a stirring solution of **102** (570 mg, 680 mmol, 3.45 eq.) and tripropargylated synthon **11**<sup>5</sup> (70.0 mg, 197 mmol, 1.00 eq.) in dry THF (6 mL) were added 6 mL of H<sub>2</sub>O and a mixture of CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (44.7 mg, 179 mmol, 0.90 eq.) and Sodium ascorbate (35.5 mg, 179 mmol, 0.90 eq.). After stirring for 3 hours at 50°C in a 20 mL vial, the reaction was left stirring overnight at room temperature. EtOAc (50 mL) was added and the solution was washed successively with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (3×25 mL), water (2×20 mL) and brine (1×10 mL). The organic phase was then dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica (DCM/MeOH 98:2 to 94:6) afforded the desired compound **12** (300 mg, 108 mmol, **55%**) as a colorless oil.

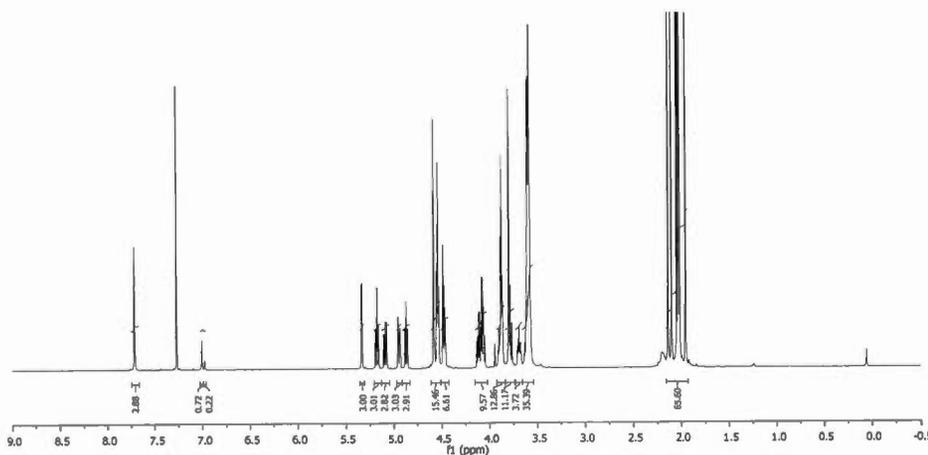
$R_f = 0.17$ , DCM/MeOH 95:5

<sup>5</sup> Y. M. Chabre, C. Contino-Pépin, V. Placide, T. C. Shiao and R. Roy, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 5602–5605.

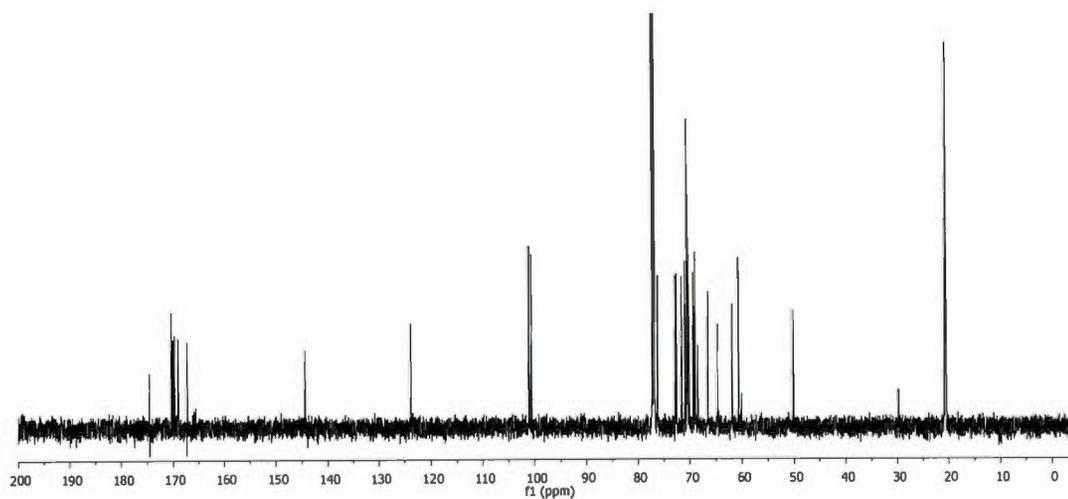
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.71 (s, 3H,  $H_{\text{triazole}}$ ), 7.05 (br s, 1H,  $\text{NHCOCH}_2\text{Br}$ ), 6.80 (br s, 1H,  $\text{NHCOCH}_2\text{Cl}$ ), 5.33 (d<sub>app</sub>, 3H,  $H_{4\text{gal}}$ ), 5.17 (dd,  $^3J_{4,3} = 9.4$  Hz,  $^3J_{3,2} = 9.1$  Hz, 3H,  $H_{3\text{glc}}$ ), 5.10 (dd,  $^3J_{2,1} = 10.5$  Hz,  $^3J_{3,2} = 8.0$  Hz, 3H,  $H_{2\text{gal}}$ ), 4.97 (dd,  $^3J_{2,3} = 7.0$  Hz,  $^3J_{3,4} = 3.4$  Hz, 3H,  $H_{3\text{gal}}$ ), 4.88 (dd,  $^3J_{2,1} = 9.4$  Hz,  $^3J_{3,2} = 8.0$  Hz, 3H,  $H_{2\text{glc}}$ ), 4.57-4.47 (m, 21H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $H_{1\text{glc}}$ ,  $H_{6\text{aglc}}$ ,  $H_{1\text{gal}}$ ), 4.12-4.08 (m, 9H,  $H_{6\text{bglc}}$ ,  $H_{6\text{agal}}$ ,  $H_{6\text{bgal}}$ ), 3.89-3.57 (m, 59H,  $\text{CH}_2\text{Br/Cl}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{OCH}_2$ ,  $H_{4\text{glc}}$ ,  $H_{5\text{gal}}$ ,  $H_{5\text{glc}}$ ), 2.18-1.97 (m, 63H,  $\text{COCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 170.3, 170.3, 170.1, 170.0, 169.7, 169.6, 169.0 (7 $\times$ s,  $\text{COCH}_3$ ), 166.7 (CO), 144.4 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 123.7 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{triazole}}\text{H}$ ), 101.0 ( $\text{C}_{1\text{gal}}$ ), 100.5 ( $\text{C}_{1\text{glc}}$ ), 76.2 ( $\text{C}_{4\text{glc}}$ ), 72.7 ( $\text{C}_{3\text{glc}}$ ), 72.5 ( $\text{C}_{5\text{glc}}$ ), 71.5 ( $\text{C}_{2\text{glc}}$ ), 70.9 ( $\text{C}_{3\text{gal}}$ ), 70.6 ( $\text{C}_{5\text{gal}}$ ), 70.5, 70.4, 70.2, 69.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 69.0 ( $\text{C}_{2\text{gal}}$ ), 69.0 ( $\text{OCH}_2$ ), 68.6 ( $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.5 ( $\text{C}_{4\text{gal}}$ ), 64.6 ( $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 61.9 ( $\text{C}_{6\text{glc}}$ ), 60.7 ( $\text{C}_{6\text{gal}}$ ), 60.2 ( $\text{C}_q$ ), 50.2 ( $\text{N}_{\text{triazole}}\text{CH}_2$ ), 42.3 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 20.8, 20.8, 20.7, 20.6, 20.6, 20.6, 20.5 (7 $\times$ s,  $\text{COCH}_3$ ).

$m/z$  (ESI<sup>+</sup> HRMS) for  $\text{C}_{117}\text{H}_{171}\text{BrN}_{10}\text{O}_{67} = 1434.4805$  [ $M+2\text{H}$ ]<sup>2+</sup>, found 1434.4843, 1456.4624 [ $M+2\text{Na}$ ]<sup>2+</sup>, found 1456.4624.



**Figure S37.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **12** ( $\text{CDCl}_3$ , 600MHz)



**Figure S38.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **12** ( $\text{CDCl}_3$ , 150MHz)

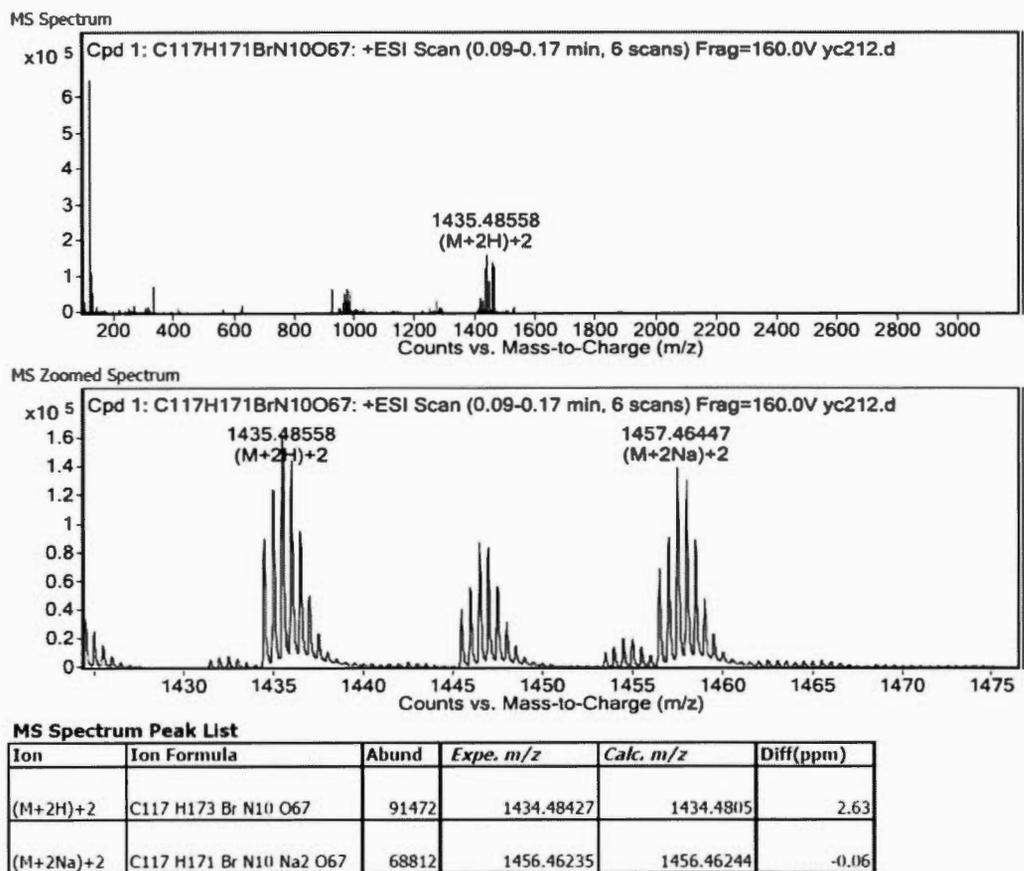
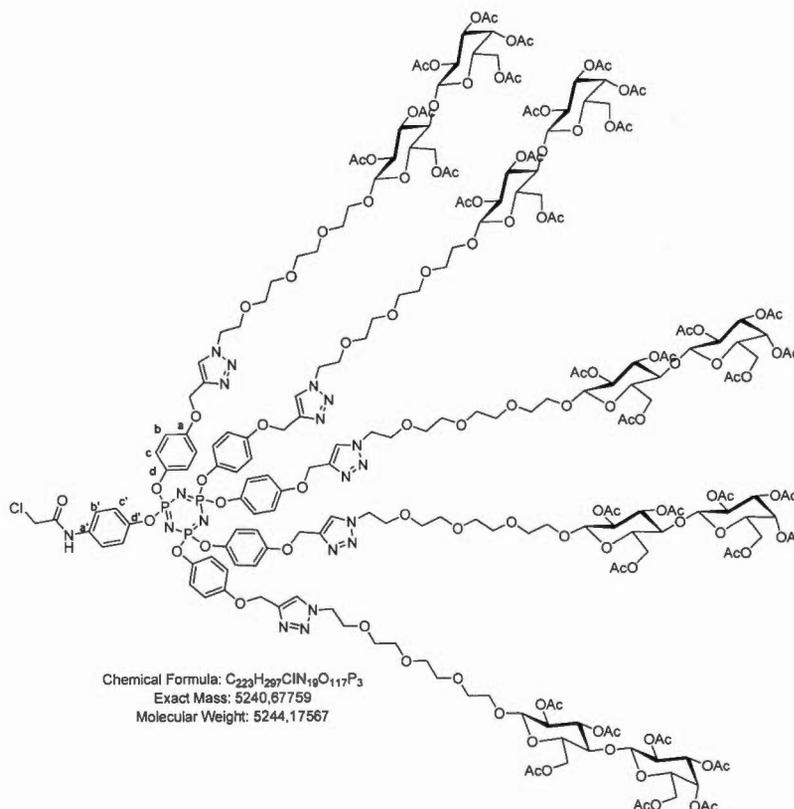


Figure S39. ESI<sup>+</sup>-HRMS spectrum of compound 12

### Pentavalent dendron 13



To a solution of pentapropargylated cyclotriphosphazene derivative **6** (55.8 mg, 0.053 mmol, 1.0 eq.) in a 1:1 mixture of  $H_2O/THF_{anh}$  (8 mL), were added azido derivative **10** (456.7 mg, 0.545 mmol, 10.0 eq.),  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  (102.8 mg, 0.412 mmol, 7.8 eq.) and sodium ascorbate (83.5 mg, 0.421 mmol, 8.0 eq.). While stirring, the mixture was first heated at  $50^\circ C$  for 3 hours in a 20 mL vial and at room temperature for additional 18 hours. Ethyl acetate (30 mL) was added and the solution was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate (20 mL), washed with saturated aqueous  $NH_4Cl$  ( $2 \times 20$  mL), water (20 mL) and brine (10 mL). Organics were collected, dried over  $Na_2SO_4$  and concentrated to dryness *in vacuo* with rotary

evaporator. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 100:0 to 90:10) afforded desired multivalent compound **13** (230.5 mg, 0.044 mmol, **83%**).

**R<sub>f</sub>** = 0.59, DCM/MeOH 90:10

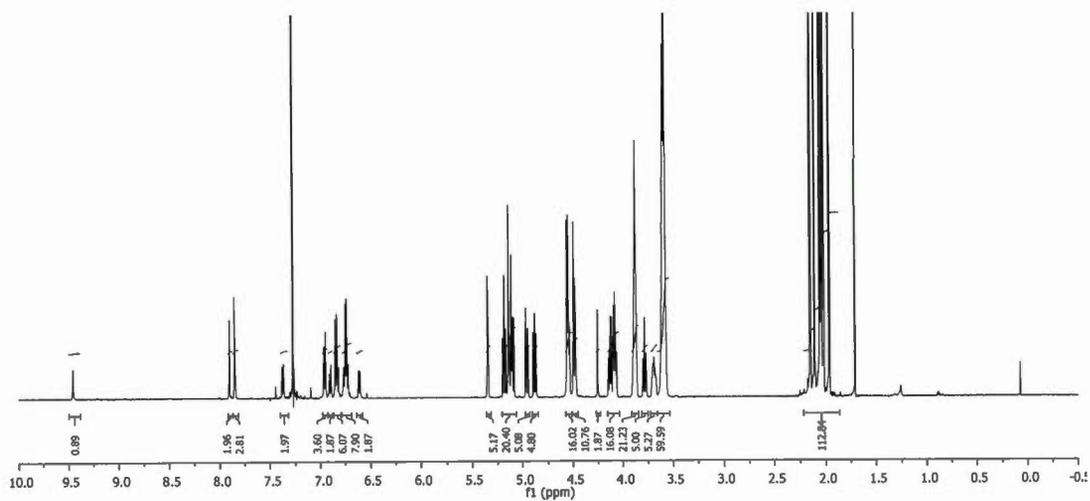
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 9.43 (s, 1H, NH), 7.88 (s, 2H, *H*<sub>triazole</sub>), 7.82 (2×s, 3H, *H*<sub>triazole</sub>), 7.34 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 2H, *CH*<sub>b</sub>'), 6.91-6.75 (m, 20H, *CH*<sub>b</sub>, *CH*<sub>c</sub>), 6.57 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 2H, *CH*<sub>c</sub>'), 5.31 (d<sub>app</sub>, 5H, *H*<sub>4gal</sub>), 5.16-5.05 (m, 20H, *H*<sub>3glc</sub>, *C*<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>O, *H*<sub>2gal</sub>), 4.92 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> = 2.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub> = 3.5 Hz, 5H, *H*<sub>3gal</sub>), 4.84 (t<sub>app</sub>, 6H, *H*<sub>2glc</sub>), 4.53-4.45 (m, 25H, CH<sub>2</sub>N, *H*<sub>1glc</sub>, *H*<sub>6aglc</sub>, *H*<sub>1gal</sub>), 4.22 (s, 2H CH<sub>2</sub>Cl), 4.11-4.03 (m, 15H, *H*<sub>6bglc</sub>, *H*<sub>6agal</sub>, *H*<sub>6bgal</sub>), 3.87-3.54 (m, 80H, *H*<sub>5gal</sub>, *H*<sub>5glc</sub>, *H*<sub>4glc</sub>, OCH<sub>2</sub>), 2.14-1.93 (m, 105H, COCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 170.2, 170.2, 170.0, 169.9, 169.6, 169.5, 169.0 (7×s, COCH<sub>3</sub>), 164.6 (C=O), 155.2 + 155.2 (*C*<sub>a</sub>), 146.6 (*C*<sub>d</sub>'), 144.4 (*C*<sub>triazole</sub>=CH), 144.1 (*C*<sub>d</sub>), 143.5 (*C*<sub>triazole</sub>=CH), 143.3 (*C*<sub>triazole</sub>=CH), 134.5 (*C*<sub>a</sub>'), 124.4 (*C*<sub>triazole</sub>=CH), 124.0 (*C*<sub>triazole</sub>=CH), 121.8 (*C*<sub>c</sub>), 121.8 (*C*<sub>c</sub>), 121.7(*C*<sub>b</sub>'), 121.0 (*C*<sub>c</sub>'), 120.8 (*C*<sub>c</sub>), 115.2 (*C*<sub>b</sub>), 115.0 (*C*<sub>b</sub>), 100.9 (*C*<sub>1gal</sub>), 100.4 (*C*<sub>1glc</sub>), 76.1 (*C*<sub>4glc</sub>), 72.7 (*C*<sub>3glc</sub>), 72.5 (*C*<sub>5glc</sub>), 72.5 (*C*<sub>2glc</sub>), 71.5 (*C*<sub>3gal</sub>), 70.8 (*C*<sub>5gal</sub>), 70.5, 70.5, 70.4, 70.3, 70.3, 70.1, 70.1, 69.2, 69.2 (OCH<sub>2</sub>), 68.9 (*C*<sub>2gal</sub>), 68.9 (OCH<sub>2</sub>), 66.5 (*C*<sub>4gal</sub>), 62.2 (OCH<sub>2</sub>C=C), 61.9 (*C*<sub>6glc</sub>), 61.7 (*C*<sub>6gal</sub>), 60.6, 50.2 (NCH<sub>2</sub>), 50.1 (NCH<sub>2</sub>), 43.4 (CH<sub>2</sub>Cl), 20.7, 20.7, 20.6, 20.5, 20.5, 20.5, 20.4 (7×s, COCH<sub>3</sub>).

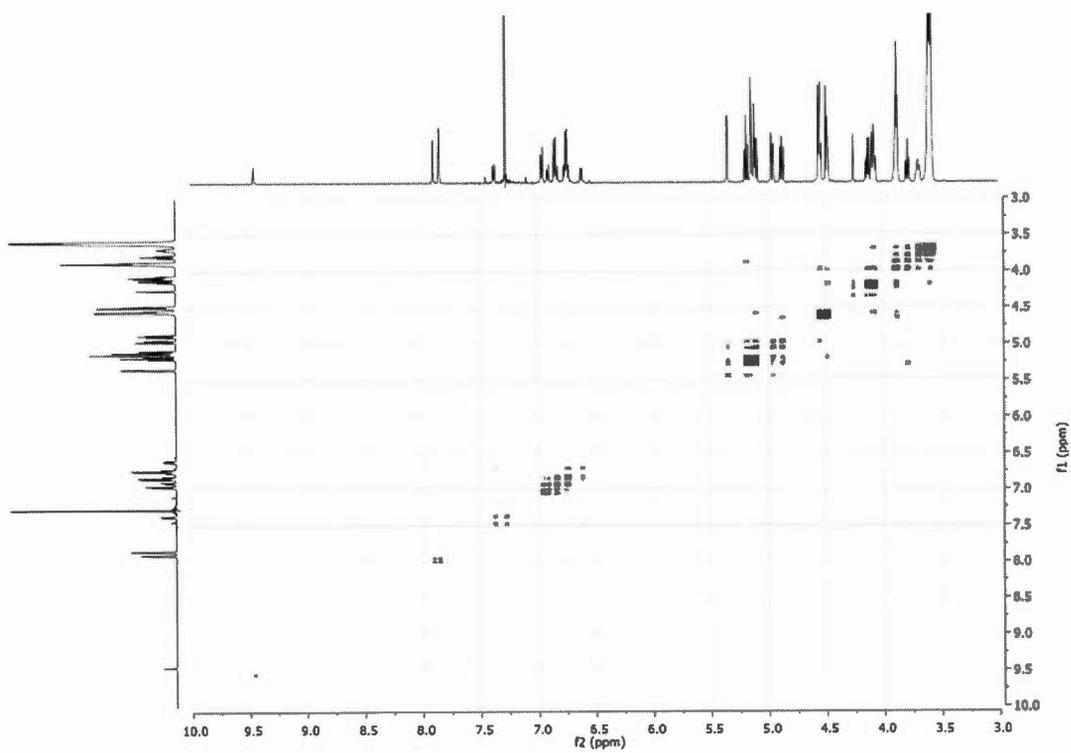
**<sup>31</sup>P NMR** (122 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 10.2-9.4 (m, 3P).

**IR** (neat, ν cm<sup>-1</sup>) 2878 (m), 1743 (s), 1501 (m), 1367 (m), 1216 (s), 1042 (m), 833 (w).

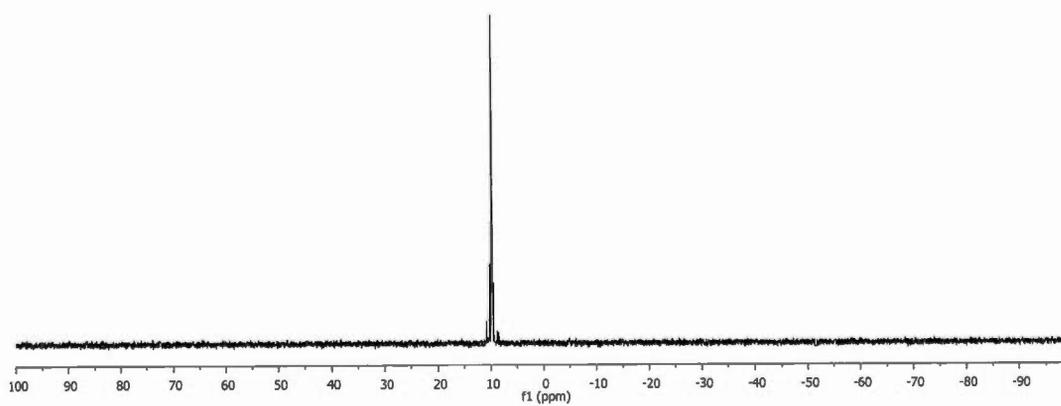
$m/z$  (ESI<sup>+</sup>-HRMS) for C<sub>223</sub>H<sub>297</sub>ClN<sub>19</sub>O<sub>117</sub>P<sub>3</sub>= 1747.8998 [M+3H]<sup>3+</sup>; found 1747.8958, 1769.8818 [M+3Na]<sup>3+</sup>, found 1769.8798.



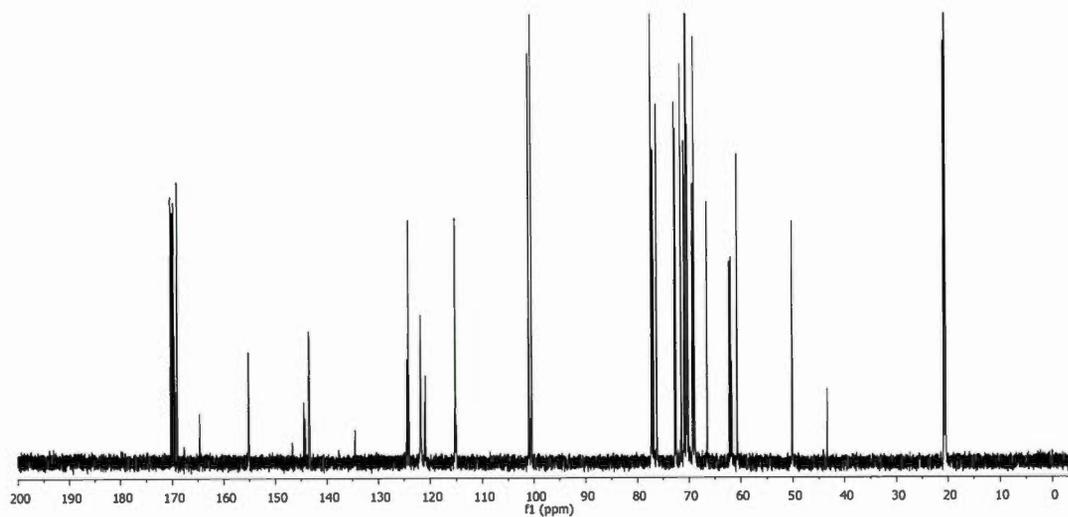
**Figure S40.** <sup>1</sup>H NMR spectrum of compound 13 (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz)



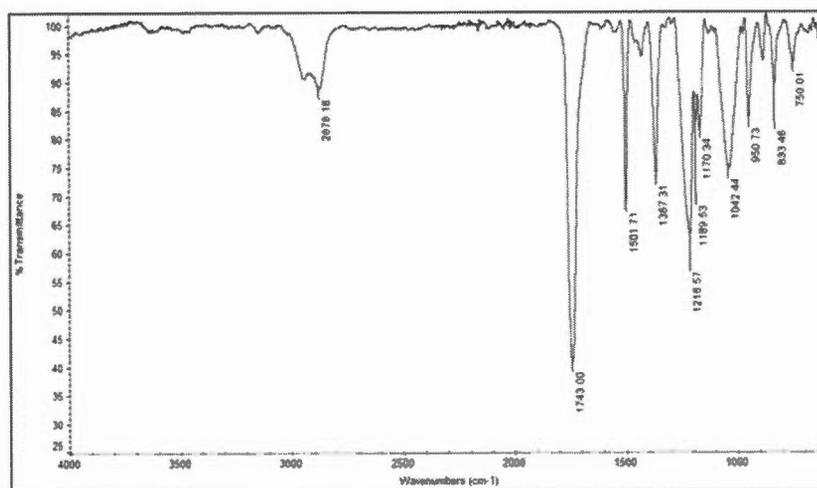
**Figure S41.** gCOSY spectrum of compound **13**



**Figure S42.** <sup>31</sup>P NMR spectrum of compound **13** (CDCl<sub>3</sub>, 122MHz)



**Figure S43.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound 13 (CDCl<sub>3</sub>, 150MHz)



**Figure S44.** FT-IR spectrum of compound 13

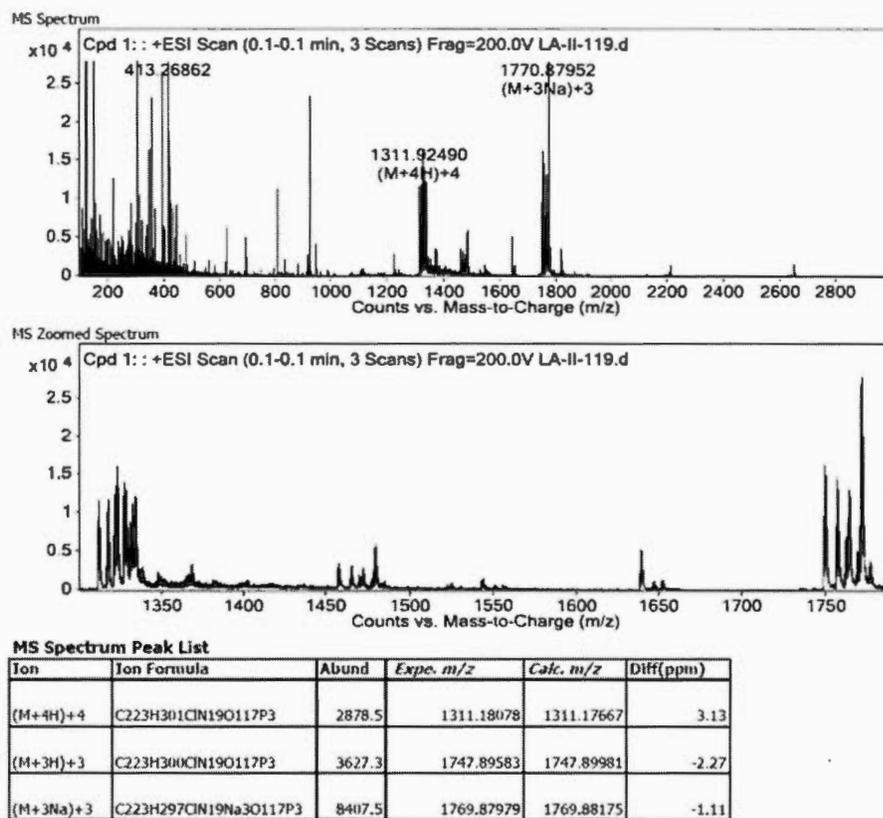
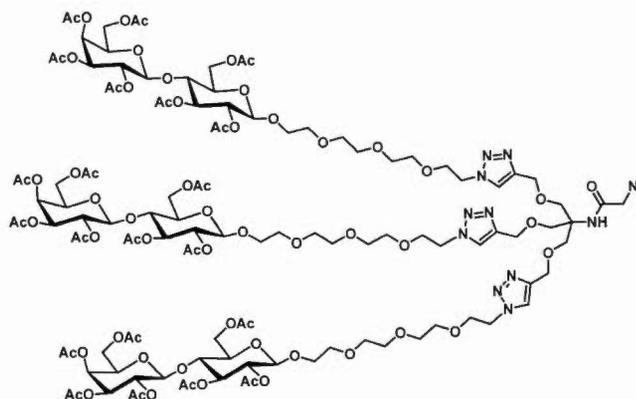


Figure S45. ESI<sup>+</sup>-HRMS spectrum of compound 13

### Trivalent dendron 14



To a stirring solution of **12** (443.9 mg, 0.155 mmol, 1.0 eq) in dry DMF (6 mL) under a nitrogen atmosphere were added sodium azide (25.1 mg, 0.386 mmol, 2.5 eq.) and sodium iodide (2.3 mg, 0.015 mmol, 0.1 eq.). After stirring overnight at 70°C, the solvent was removed and EtOAc was added, then the solution was washed successively with water (4×50 mL) and brine (3×25 mL). The organic phase was then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica (EtOAc/Acetone 90:10 to 30:70) afforded the desired compound **27** (339.1 mg, 0.120 mmol, 77%) as a colorless oil.

$R_f$  = 0.30, DCM/MeOH 94:6

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.70 (s, 3H, *H*<sub>triazole</sub>), 6.80 (br s, 1H, *NH*), 5.33 (d<sub>app</sub>, 3H, *H*<sub>4gal</sub>), 5.17 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>4,3</sub> = 9.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3,2</sub> = 9.1 Hz, 3H, *H*<sub>3glc</sub>), 5.10 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2,1</sub> = 10.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3,2</sub> = 8.0 Hz, 3H, *H*<sub>2gal</sub>), 4.97 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> = 7.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub> = 3.4 Hz, 3H, *H*<sub>3gal</sub>), 4.88 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2,1</sub> = 9.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3,2</sub> = 8.0 Hz, 3H, *H*<sub>2glc</sub>), 4.57-4.47 (m, 21H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, *H*<sub>1glc</sub>, *H*<sub>6aglc</sub>, *H*<sub>1gal</sub>), 4.12-4.08 (m, 9H, *H*<sub>6bglc</sub>, *H*<sub>6agal</sub>, *H*<sub>6bgal</sub>), 3.89-3.57 (m, 59H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, OCH<sub>2</sub>, *H*<sub>4glc</sub>, *H*<sub>5gal</sub>, *H*<sub>5glc</sub>), 2.18-1.97 (m, 63H, COCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 170.3, 170.3, 170.1, 170.0, 169.7, 169.6, 169.0 (7 $\times$ s,  $\text{COCH}_3$ ), 166.7 (CO), 144.4 ( $C_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 123.7 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{triazoleH}}$ ), 101.0 ( $C_{1\text{gal}}$ ), 100.5 ( $C_{1\text{glc}}$ ), 76.2 ( $C_{4\text{glc}}$ ), 72.7 ( $C_{3\text{glc}}$ ), 72.5 ( $C_{5\text{glc}}$ ), 71.5 ( $C_{2\text{glc}}$ ), 70.9 ( $C_{3\text{gal}}$ ), 70.6 ( $C_{5\text{gal}}$ ), 70.5, 70.4, 70.2, 69.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 69.0 ( $C_{2\text{gal}}$ ), 69.0 ( $\text{OCH}_2$ ), 68.6 ( $C_{\text{q}}\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.5 ( $C_{4\text{gal}}$ ), 64.6 ( $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 61.9 ( $C_{6\text{glc}}$ ), 60.7 ( $C_{6\text{gal}}$ ), 60.0 ( $C_{\text{q}}$ ), 52.6 ( $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 50.2 ( $\text{N}_{\text{triazole}}\text{CH}_2$ ), 20.8, 20.8, 20.7, 20.6, 20.6, 20.6, 20.5 (7 $\times$ s,  $\text{COCH}_3$ ).

$m/z$  (ESI $^+$  HRMS) for  $\text{C}_{117}\text{H}_{171}\text{N}_{13}\text{O}_{67}$  = 1416.0259 [ $M+2\text{H}$ ] $^{2+}$ , found 1416.0296, 1438.0079 [ $M+2\text{Na}$ ] $^{2+}$ , found 1438.0117.

GPC measurements (THF):  $M_w$  = 1776 ;  $M_n$  = 1671 , PDI ( $M_w/M_n$ ) = 1.063

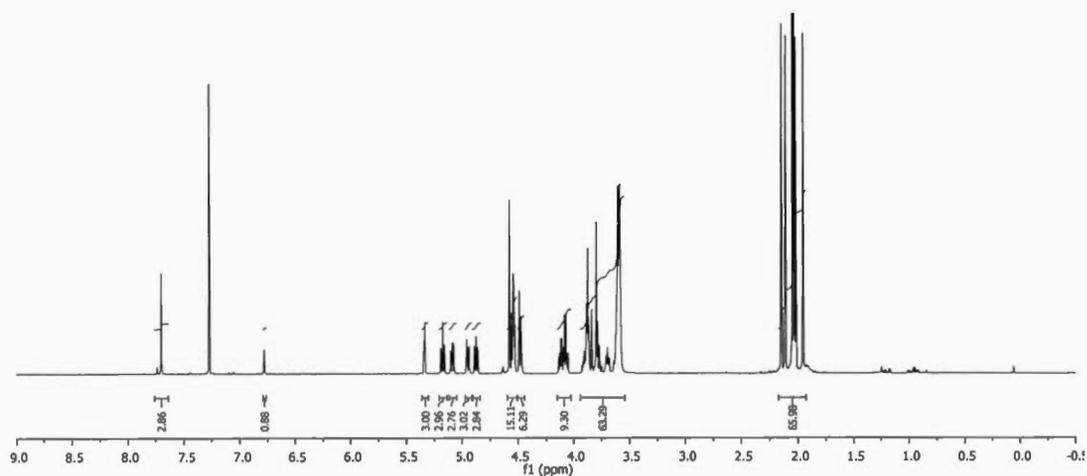


Figure S46.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **14** ( $\text{CDCl}_3$ , 600MHz)

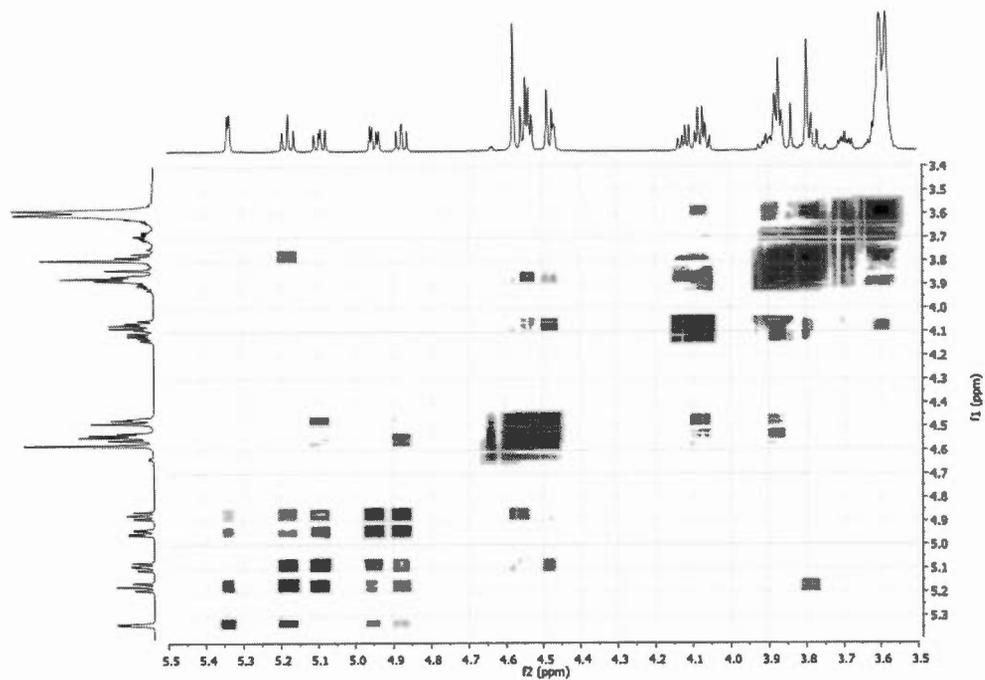


Figure S47. gCOSY spectrum of compound 14

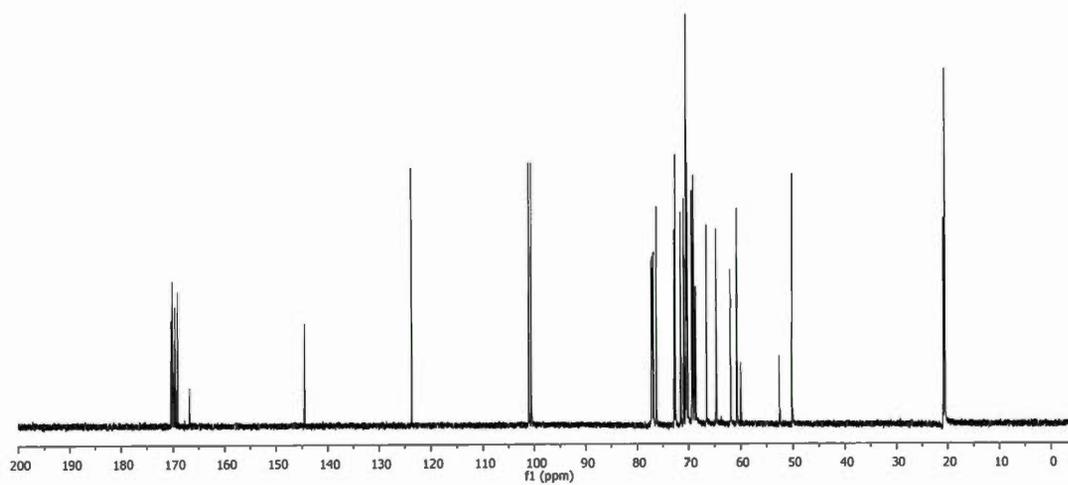


Figure S48. <sup>13</sup>C NMR spectrum of compound 14 (CDCl<sub>3</sub>, 150MHz)

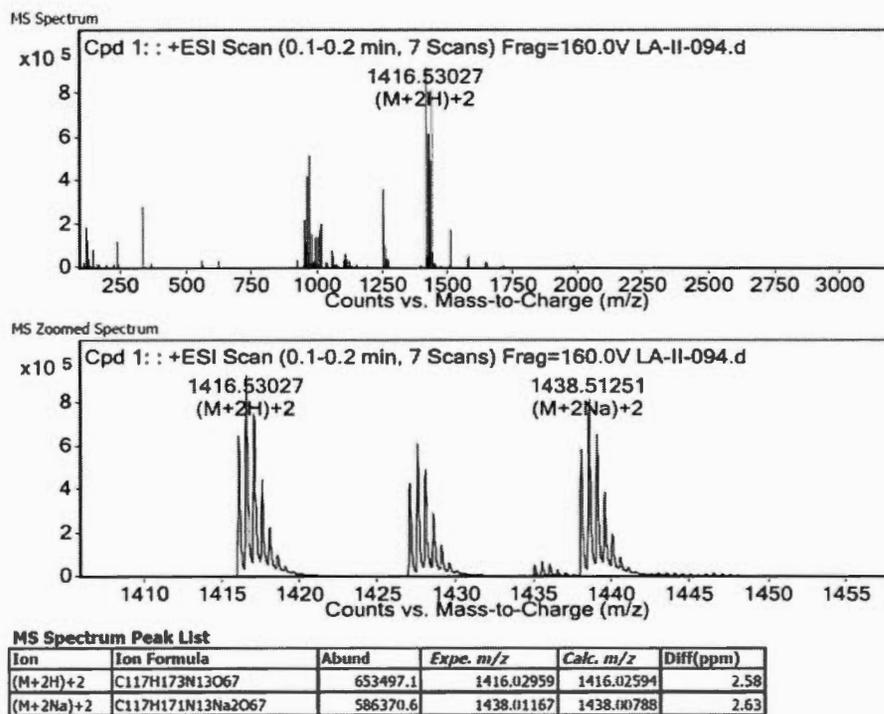
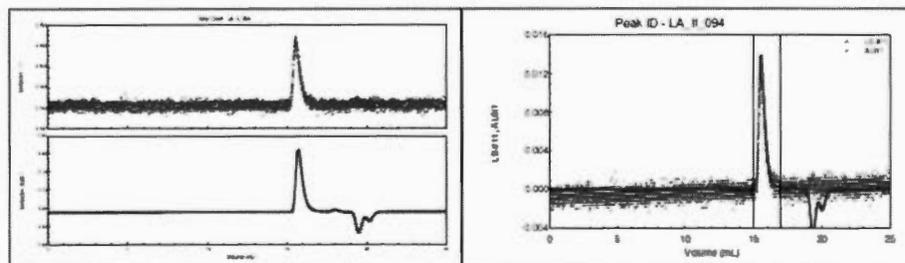


Figure S49. ESI<sup>+</sup>-HRMS spectrum of compound 14



Polydispersity( $M_w/M_n$ ) : 1.063±0.172 (16%)  
 Polydispersity( $M_z/M_n$ ) : 1.662±1.065 (64%)

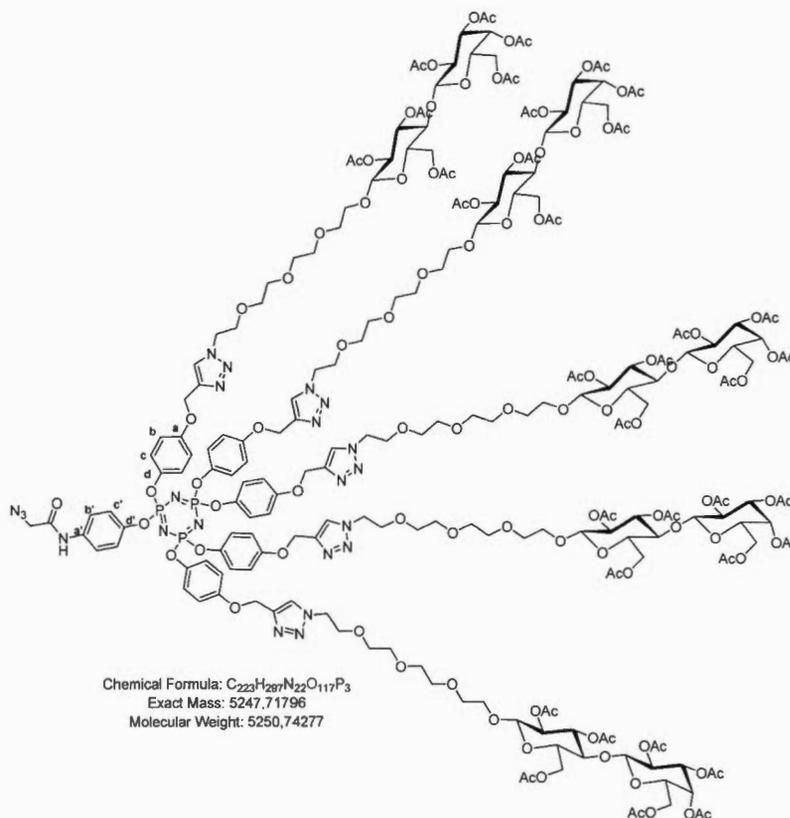
Molar Mass Moments (g/mol)

$M_n$  : 1.671e+03 (9%)  
 $M_w$  : 1.776e+03 (12%)  
 $M_z$  : 2.777e+03 (63%)

Figure S50. GPC trace (in THF) of compound 14



## Pentavalent dendron 15



To a stirring solution of **13** (224.7 mg, 0.043 mmol, 1.0 eq) in dry DMF (3 mL) under a nitrogen atmosphere were added sodium azide (8.4 mg, 0.129 mmol, 3.0 eq.) and sodium iodide (1.3 mg, 0.009 mmol, 0.2 eq.). After stirring overnight (15 h) at 70°C, the solvent was removed and EtOAc was added, then the solution was washed successively with water (4×50 mL) and brine (3×25 mL). The organic phase was then dried over  $Na_2SO_4$  and concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica (DCM/MeOH 99:1 to 90:10) afforded the desired compound **15** (209.8 mg, 0.040 mmol, **93%**) as a colorless oil.

$R_f = 0.59$ , DCM/MeOH 90:10

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9.43 (s, 1H, NH), 7.88 (s, 2H,  $H_{\text{triazole}}$ ), 7.82 (2×s, 3H,  $H_{\text{triazole}}$ ), 7.32 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{b'}$ ), 6.91-6.75 (m, 20H,  $\text{CH}_b$ ,  $\text{CH}_c$ ), 6.53 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{c'}$ ), 5.30 ( $d_{\text{app}}$ , 5H,  $H_{4\text{gal}}$ ), 5.16-5.04 (m, 20H,  $H_{3\text{glc}}$ ,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ,  $H_{2\text{gal}}$ ), 4.91 (dd,  $^3J_{2,3} = 2.3$  Hz,  $^3J_{3,4} = 3.5$  Hz, 5H,  $H_{3\text{gal}}$ ), 4.84 ( $t_{\text{app}}$ , 5H,  $H_{2\text{glc}}$ ), 4.53-4.45 (m, 25H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $H_{1\text{glc}}$ ,  $H_{6\text{aglc}}$ ,  $H_{1\text{gal}}$ ), 4.10-4.02 (m, 17H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ,  $H_{6\text{bglc}}$ ,  $H_{6\text{agal}}$ ,  $H_{6\text{bgal}}$ ), 3.86-3.54 (m, 85H,  $H_{5\text{gal}}$ ,  $H_{5\text{glc}}$ ,  $H_{4\text{glc}}$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 2.17-1.92 (m, 105H,  $\text{COCH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 170.2, 170.2, 170.0, 169.9, 169.6, 169.5, 169.0 (7×s,  $\text{COCH}_3$ ), 165.8 (C=O), 155.2 + 155.2 ( $\text{C}_a$ ), 146.6 ( $\text{C}_{d'}$ ), 144.5 ( $\text{C}_d$ ), 144.4 ( $\text{C}_d$ ), 143.5 ( $\text{C}_{\text{triazole}}$ ), 143.3 ( $\text{C}_{\text{triazole}}$ ), 134.5 ( $\text{C}_a'$ ), 124.4 ( $\text{CH}_{\text{triazole}}$ ), 124.0 ( $\text{CH}_{\text{triazole}}$ ), 121.9 ( $\text{C}_c$ ), 121.8 ( $\text{C}_c$ ), 121.7 ( $\text{C}_{b'}$ ), 121.6 ( $\text{C}_{c'}$ ), 120.9 ( $\text{C}_{c'}$ ), 120.9 ( $\text{C}_{c'}$ ), 120.7 ( $\text{C}_{c'}$ ), 115.2 ( $\text{C}_b$ ), 115.0 ( $\text{C}_b$ ), 100.9 ( $\text{C}_{1\text{gal}}$ ), 100.4 ( $\text{C}_{1\text{glc}}$ ), 76.1 ( $\text{C}_{4\text{glc}}$ ), 72.6 ( $\text{C}_{3\text{glc}}$ ), 72.5 ( $\text{C}_{5\text{glc}}$ ), 72.4 ( $\text{C}_{2\text{glc}}$ ), 71.5 ( $\text{C}_{3\text{gal}}$ ), 70.8 ( $\text{C}_{5\text{gal}}$ ), 70.5, 70.4, 70.4, 70.3, 70.3, 70.3, 70.1, 70.1, 69.2, 69.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 68.9 ( $\text{C}_{2\text{gal}}$ ), 68.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 66.5 ( $\text{C}_{4\text{gal}}$ ), 62.1 ( $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 61.8 ( $\text{C}_{6\text{glc}}$ ), 61.6 ( $\text{C}_{6\text{gal}}$ ), 60.6, 52.3 ( $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 50.2 ( $\text{NCH}_2$ ), 50.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 20.7, 20.7, 20.6, 20.5, 20.5, 20.4 ( $\text{COCH}_3$ ).

$^{31}\text{P NMR}$  (122 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 10.3-9.4 (m, 3P).

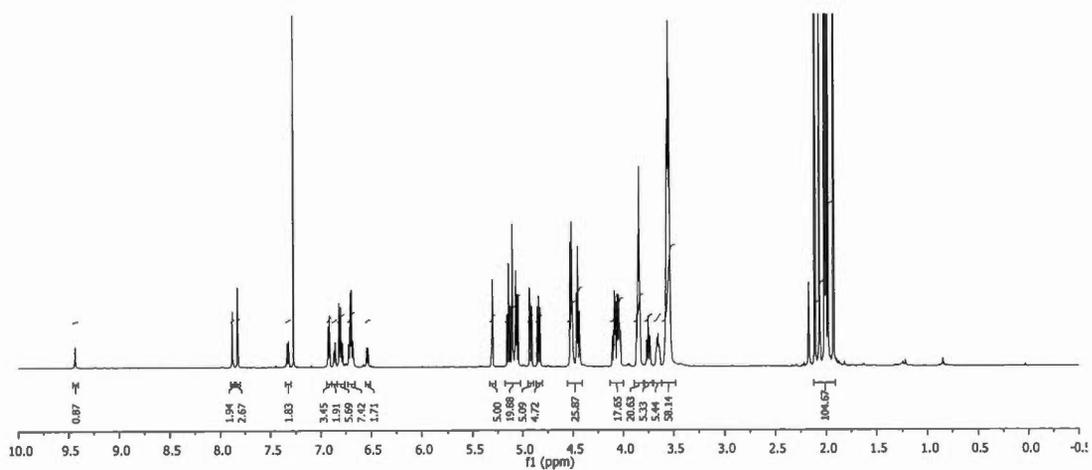
**IR** (neat,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) 2882 (m), 2113 (w,  $\text{N}_3$ ), 1740 (s), 1502 (m), 1366 (m), 1216 (s), 1041 (m), 833 (w)

$m/z$  (ESI<sup>+</sup>-HRMS) for  $\text{C}_{223}\text{H}_{297}\text{N}_{22}\text{O}_{117}\text{P}_3 = 1750.2466$  [ $M+3\text{H}$ ]<sup>3+</sup>; found 1750.2448, 1772.2285 [ $M+3\text{Na}$ ]<sup>3+</sup>, found 1772.2226.

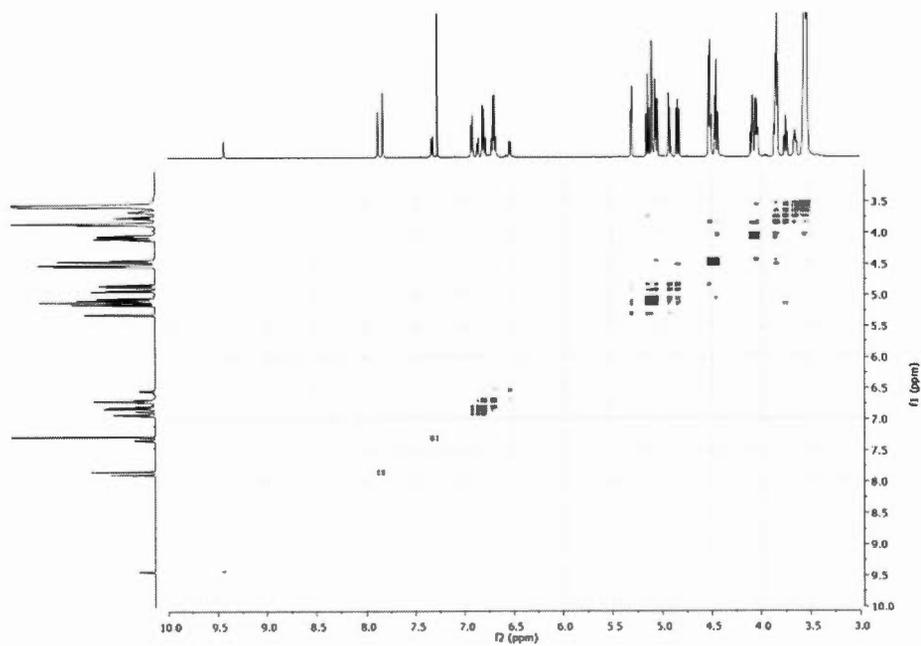
**NMR diffusion studies** ( $\text{CDCl}_3$ ):  $D = 3.10 \times 10^{-10}$   $\text{m}^2/\text{s}$ ;  $d_s = 2.6$  nm

**GPC measurements** (THF):  $M_w = 5462$ ;  $M_n = 5367$ , PDI ( $M_w/M_n$ ) = 1.018

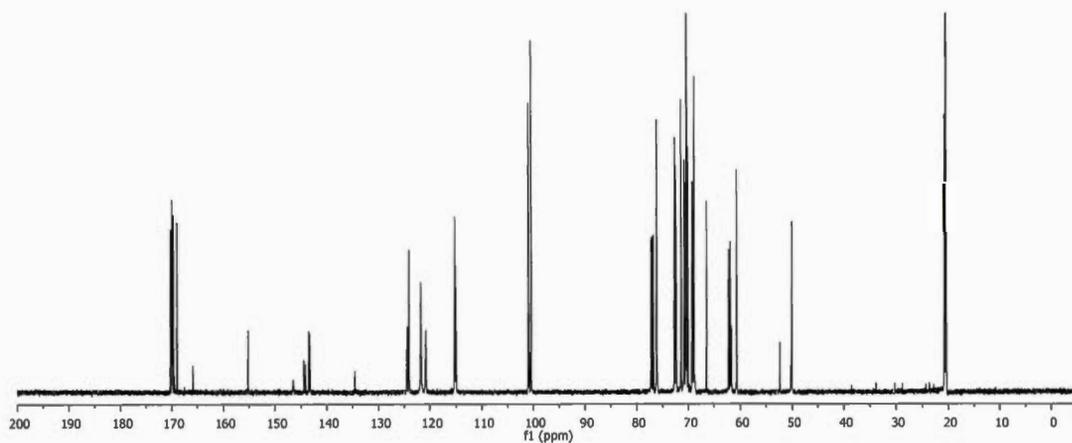
(CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N (1%)):  $M_w = 4784$  ;  $M_n = 4609$  , PDI ( $M_w/M_n$ ) = 1.038



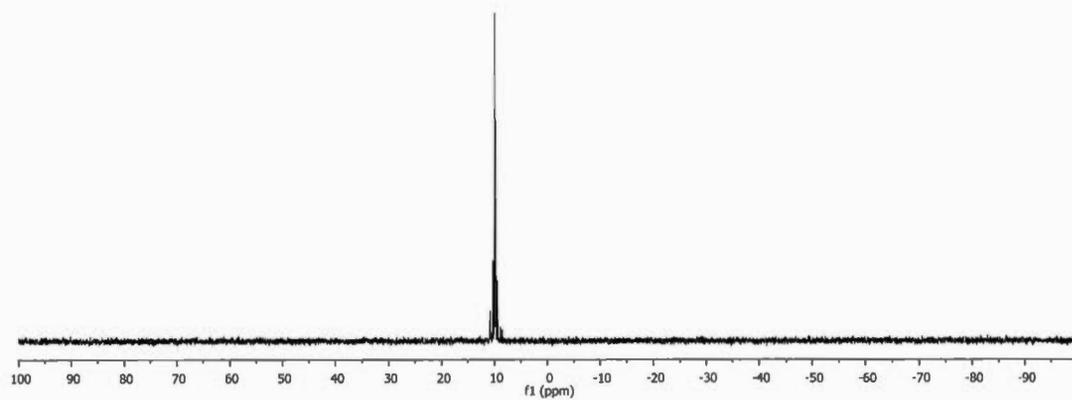
**Figure S51.** <sup>1</sup>H NMR spectrum of compound **15** (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz)



**Figure S52.** gCOSY spectrum of compound **15**



**Figure S53.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **15** ( $\text{CDCl}_3$ , 150MHz)



**Figure S54.**  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **15** ( $\text{CDCl}_3$ , 122MHz)

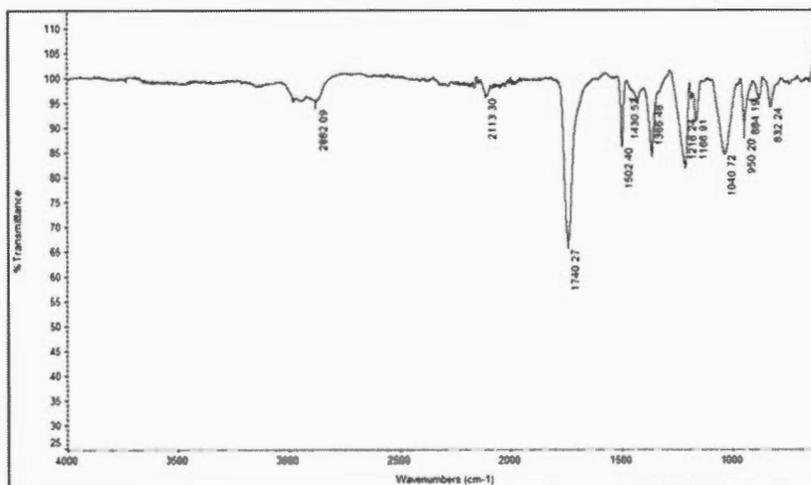


Figure S55. FT-IR spectrum of compound 15

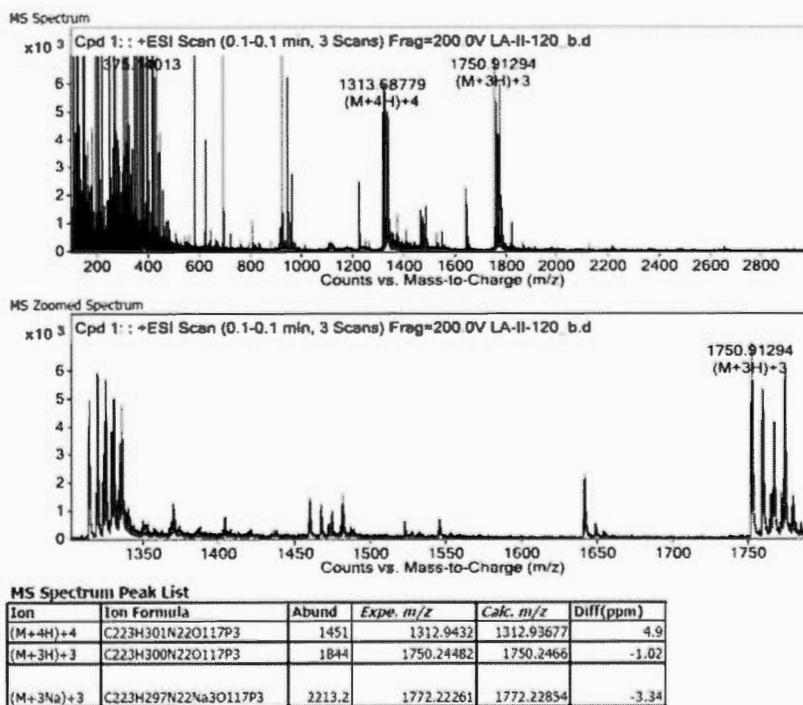
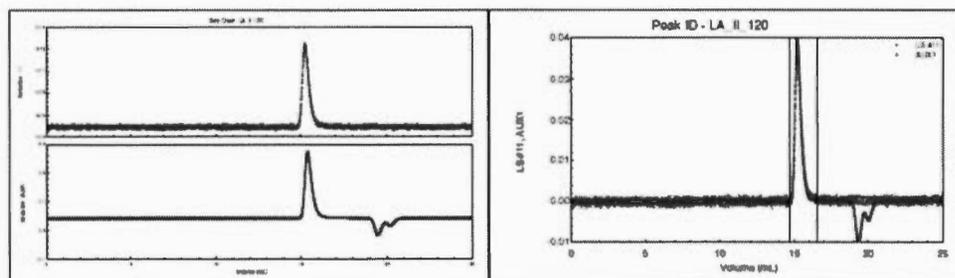


Figure S56. ESI<sup>+</sup>-HRMS spectrum of compound 15

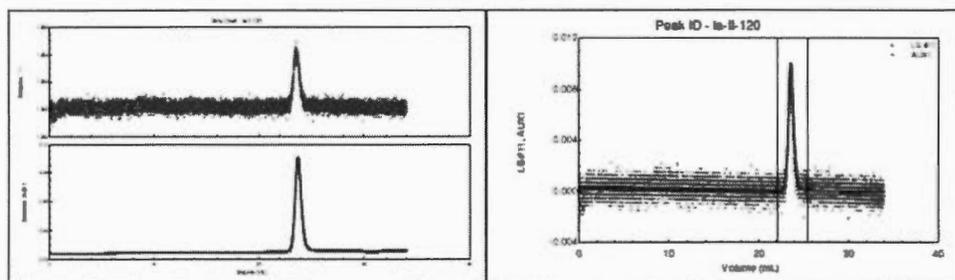


Polydispersity(Mw/Mn) : 1.018±0.145 (14%)  
 Polydispersity(Mz/Mn) : 1.098±0.342 (31%)

**Molar Mass Moments (g/mol)**

Mn : 5.367e+03 (9%)  
 Mw : 5.462e+03 (10%)  
 Mz : 5.895e+03 (29%)

Figure S57. GPC trace (in THF) of compound 15



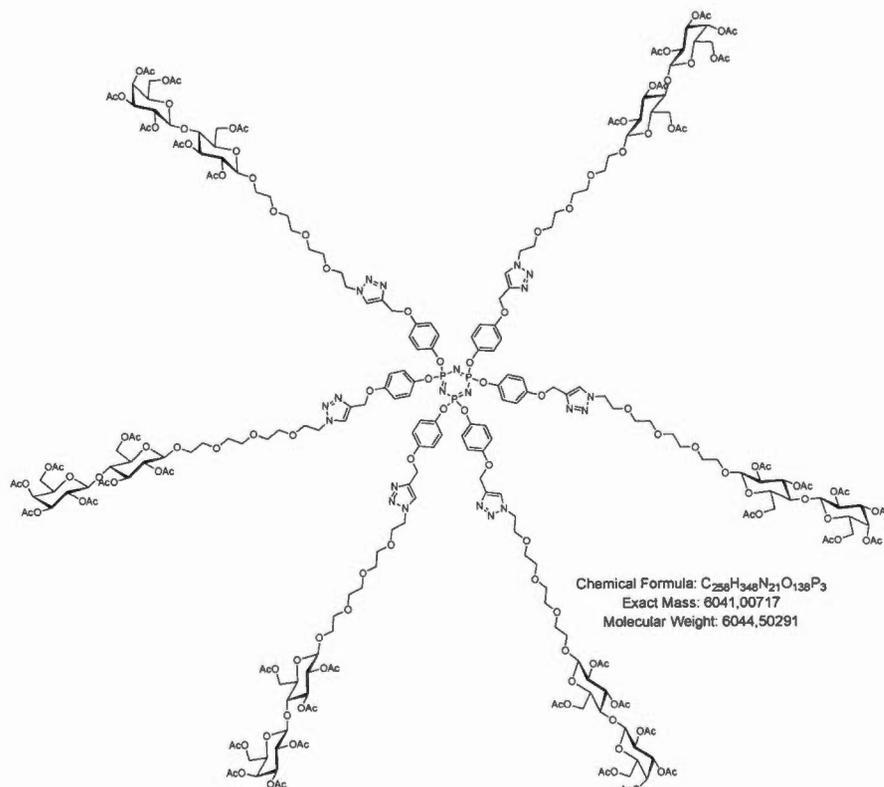
Polydispersity(Mw/Mn) : 1.038±0.192 (18%)  
 Polydispersity(Mz/Mn) : 1.228±0.562 (46%)

**Molar Mass Moments (g/mol)**

Mn : 4.609e+03 (12%)  
 Mw : 4.784e+03 (13%)  
 Mz : 5.659e+03 (44%)

Figure S58. GPC trace (in CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N (1%)) of compound 15

## Protected hexavalent glycocluster 16



To a solution of propargylated derivative **1** (13.5 mg, 0.013 mmol, 1.0 eq.) in a 1:1 mixture of H<sub>2</sub>O/THF (5 mL), were added azido derivative **10** (95.6 mg, 0.114 mmol, 8.8 eq.), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (26.9 mg, 0.101 mmol, 7.8 eq.) and sodium ascorbate (22.1 mg, 0.111 mmol, 8.6 eq.). While stirring, the mixture was first heated at 50°C for 3 hours in a 20 mL vial and at room temperature for additional 18 hours. Ethyl acetate (15 mL) was added and the solution was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate (10 mL), washed with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (2×10 mL), water (10 mL) and brine (5 mL). Organics were collected, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to dryness with rotary evaporator. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 99:1 to 96:4) afforded desired multivalent compound **16** (67 mg, 0.011 mmol, **84%**).

$R_f = 0.42$ , DCM/MeOH 95:5.

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.82 (s, 6H,  $H_{\text{triazole}}$ ), 6.79 (d,  $^3J = 8.9$  Hz, 12H,  $\text{CH}_b$ ), 6.75 (d,  $^3J = 8.9$  Hz, 12H,  $\text{CH}_c$ ), 5.30 (d<sub>app</sub>, 6H,  $H_{4\text{gal}}$ ), 5.14 (dd,  $^3J_{4,3} = 9.4$  Hz,  $^3J_{3,2} = 9.1$  Hz, 3H,  $H_{3\text{glc}}$ ), 5.09-5.04 (m, 18H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ,  $H_{2\text{gal}}$ ), 4.91 (dd,  $^3J_{2,3} = 7.1$  Hz,  $^3J_{3,4} = 3.3$  Hz, 6H,  $H_{3\text{gal}}$ ), 4.84 (t<sub>app</sub>, 6H,  $H_{2\text{glc}}$ ), 4.53-4.43 (m, 30H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $H_{1\text{glc}}$ ,  $H_{6\text{glc}}$ ,  $H_{1\text{gal}}$ ), 4.08-4.03 (m, 18H,  $H_{6\text{bglc}}$ ,  $H_{6\text{agal}}$ ,  $H_{6\text{bgal}}$ ), 3.86-3.83 (m, 24H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{LacOCH}_2$ ), 3.75 (t<sub>app</sub>, 6H,  $H_{4\text{glc}}$ ), 3.60-3.53 (m, 72H,  $\text{OCH}_2$ ,  $H_{5\text{gal}}$ ,  $H_{5\text{glc}}$ ), 2.11-1.92 (7×s, 126H,  $\text{COCH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 170.5, 170.5, 170.3, 170.2, 170.0, 169.8, 169.3 (7s,  $\text{COCH}_3$ ), 155.5 ( $\text{C}_a$ ), 144.7 ( $\text{C}_d$ ), 143.7 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 124.4 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 122.0 ( $\text{C}_c$ ), 115.5 ( $\text{C}_b$ ), 101.2 ( $\text{C}_{1\text{gal}}$ ), 100.8 ( $\text{C}_{1\text{glc}}$ ), 76.5 ( $\text{C}_{4\text{glc}}$ ), 73.0 ( $\text{C}_{3\text{glc}}$ ), 72.8 ( $\text{C}_{5\text{glc}}$ ), 71.8 ( $\text{C}_{2\text{glc}}$ ), 71.2 ( $\text{C}_{3\text{gal}}$ ), 70.8 ( $\text{C}_{5\text{gal}}$ ), 70.8, 70.7, 70.6, 70.4, 69.6 ( $\text{OCH}_2$ ), 69.3 ( $\text{C}_{2\text{gal}}$ ), 69.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 66.8 ( $\text{C}_{4\text{gal}}$ ), 62.4 ( $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 62.2 ( $\text{C}_{6\text{glc}}$ ), 61.0 ( $\text{C}_{6\text{gal}}$ ), 50.4 ( $\text{NCH}_2$ ), 21.1, 21.0, 20.9, 20.8, 20.8, 20.8, 20.7 (7×s,  $\text{COCH}_3$ ).

$^{31}\text{P NMR}$  (122 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9.7 (s, 3P).

$m/z$  (ESI<sup>+</sup>-HRMS) for  $\text{C}_{258}\text{H}_{348}\text{N}_{21}\text{O}_{138}\text{P}_3 = 1511.5099$  [ $M+4\text{H}$ ]<sup>4+</sup>; found 1511.5123, 1533.2410 [ $M+4\text{Na}$ ]<sup>4+</sup>, found 1533.2391.

**NMR diffusion studies** ( $\text{CDCl}_3$ ):  $D = 2.76 \times 10^{-10}$  m<sup>2</sup>/s;  $d_s = 2.9$  nm.

**GPC measurements** (THF):  $M_w = 6882$  ;  $M_n = 6764$  , PDI ( $M_w/M_n$ ) = 1.017.

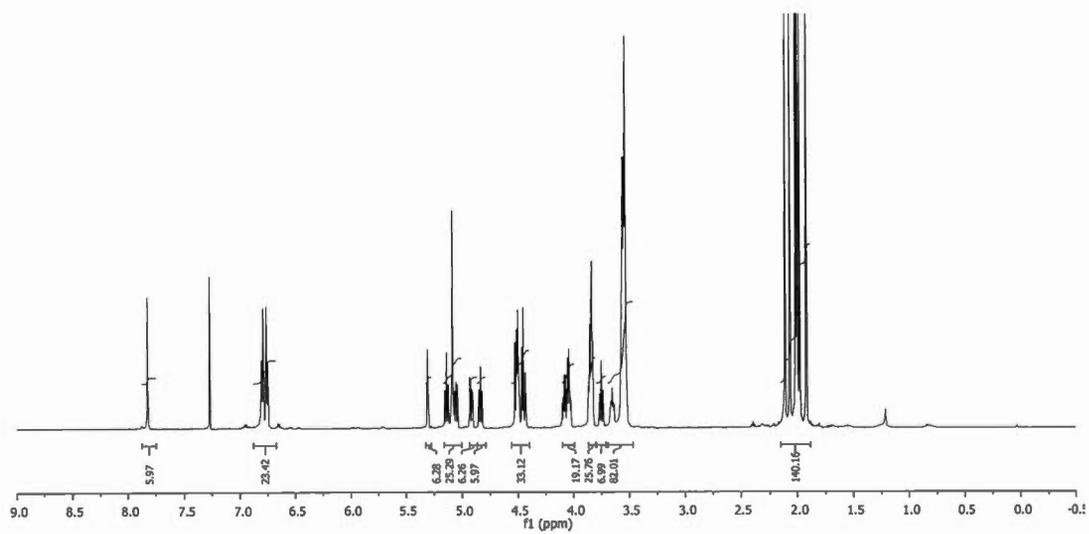


Figure S59.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **16** ( $\text{CDCl}_3$ , 600MHz)

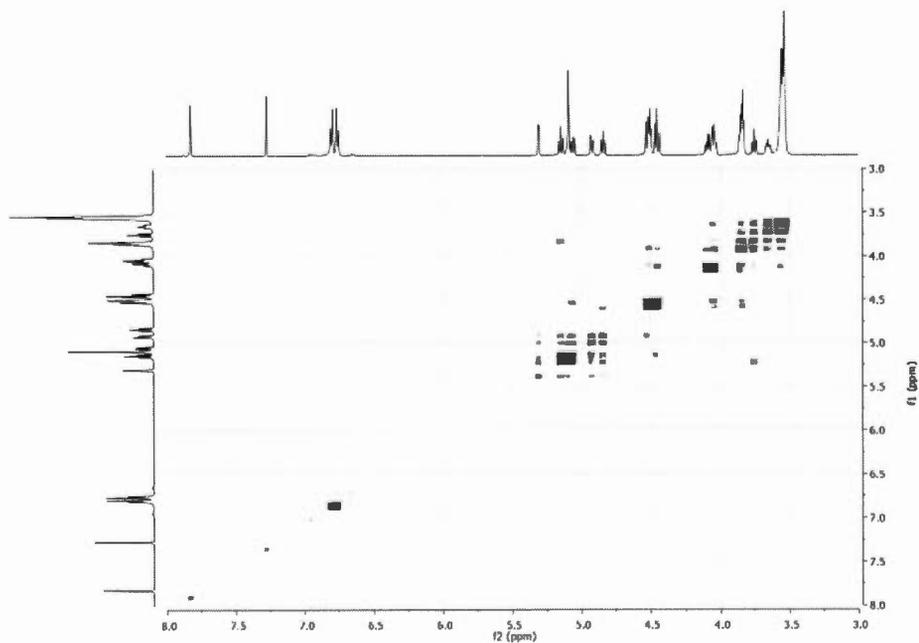
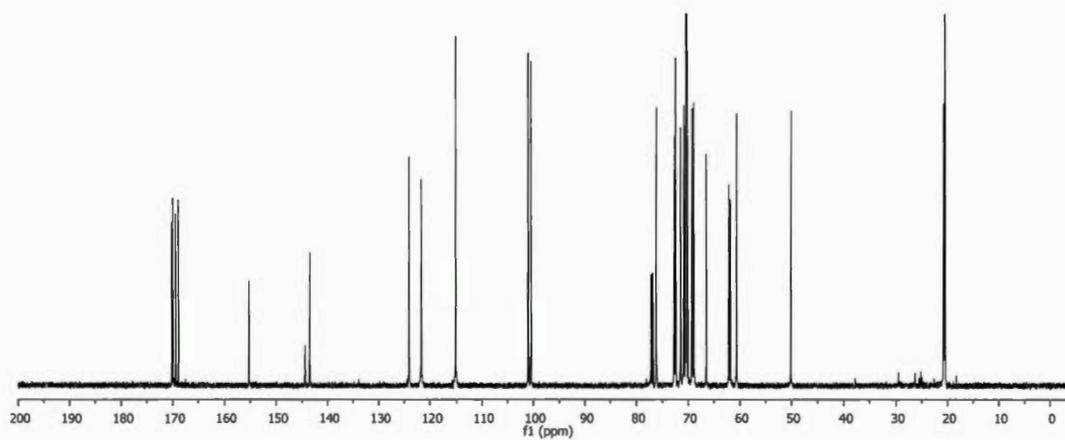
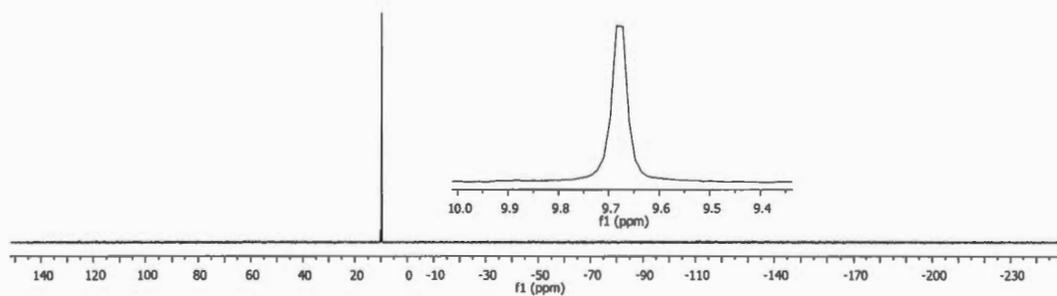


Figure S60. gCOSY spectrum of compound **16**



**Figure S61.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound 16 ( $\text{CDCl}_3$ , 150MHz)



**Figure S62.**  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound 16 ( $\text{CDCl}_3$ , 122MHz)

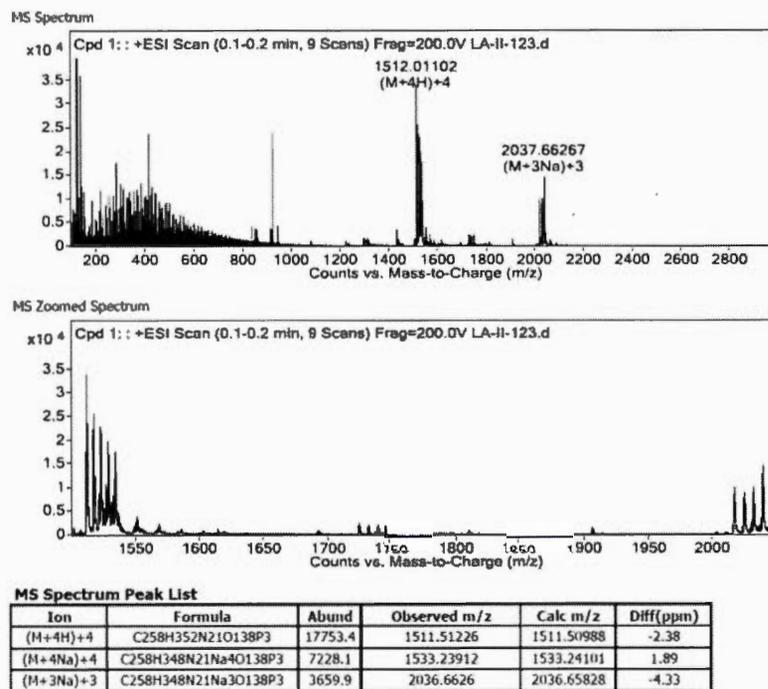
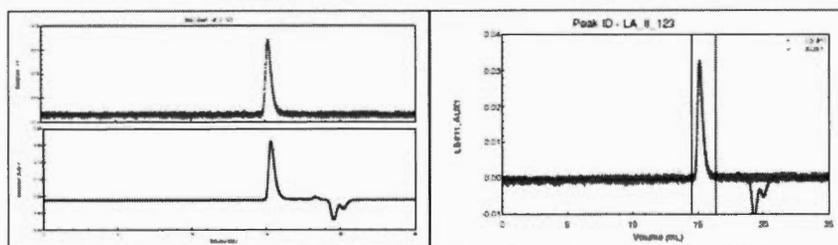


Figure S63. ESI<sup>+</sup>-HRMS spectrum of compound 16



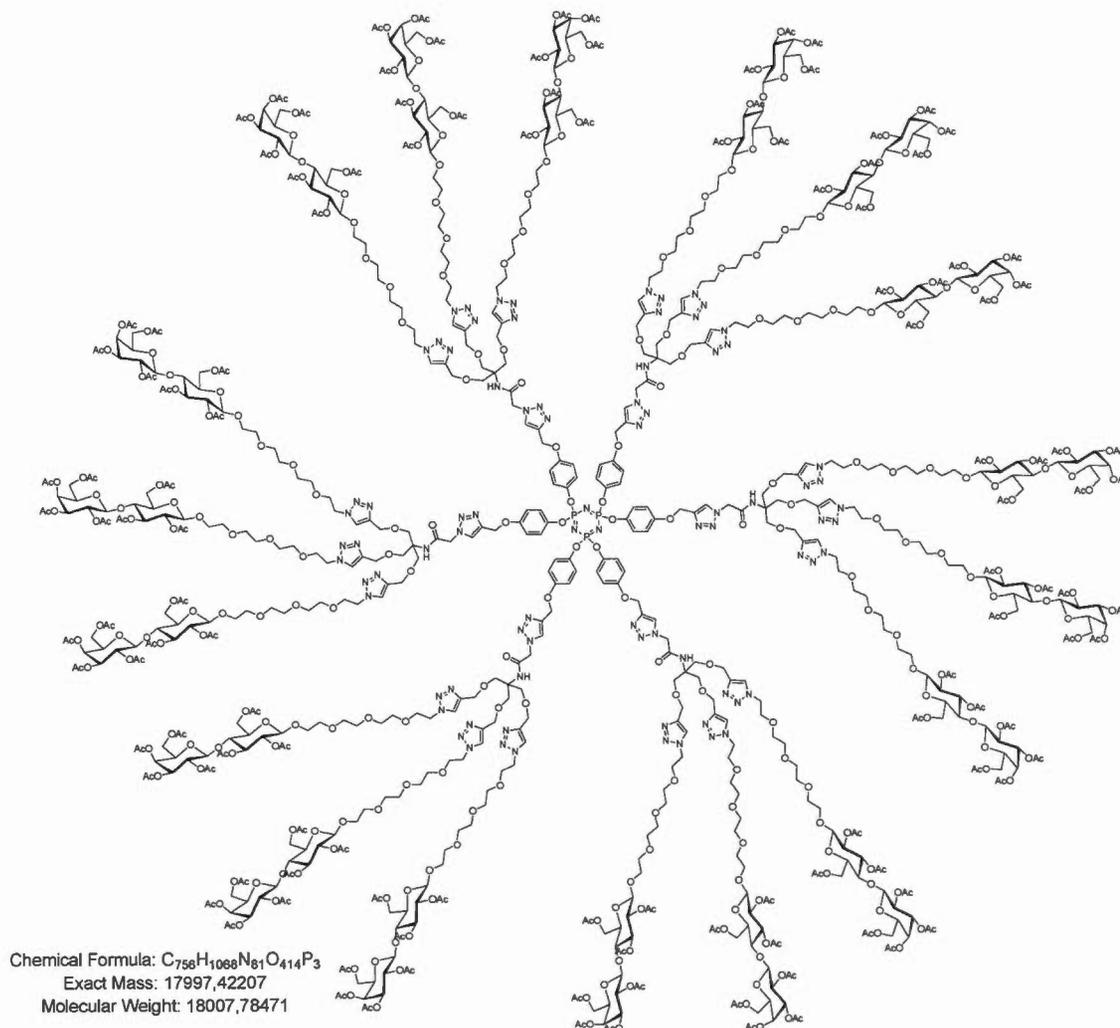
Polydispersity(Mw/Mn) : 1.017±0.144 (14%)  
 Polydispersity(Mz/Mn) : 1.241±0.576 (46%)

Molar Mass Moments (g/mol)

Mn : 6.764e+03 (9%)  
 Mw : 6.882e+03 (10%)  
 Mz : 8.392e+03 (45%)

Figure S64. GPC trace (in THF) of compound 16

### Protected octadecavalent dendrimer 17



To a solution of hexapropargylated cyclotriphosphazene derivative **1** (6.91 mg, 6.79  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) in a 1:1 mixture of  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}_{\text{anh}}$  (5 mL), were added azido derivative **14** (150 mg, 53.0  $\mu\text{mol}$ , 7.8 eq.),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (13.2 mg, 53.0  $\mu\text{mol}$ , 7.8 eq.) and sodium ascorbate (10.4 mg, 53.0  $\mu\text{mol}$ , 7.8 eq.). While stirring, the mixture was first heated at  $50^\circ\text{C}$  for 3 hours in a 20 mL vial and at room temperature for additional 18 hours. Ethyl acetate (30 mL) was added and the solution was poured into a separatory

funnel containing ethyl acetate (20 mL), washed with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $2 \times 20$  mL), water (20 mL) and brine (10 mL). Organics were collected, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated to dryness *in vacuo* with rotary evaporator. Purification by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 100:0 to 90:10) afforded desired multivalent compound **17** (79.0 mg, 4.39  $\mu\text{mol}$ , 65%).

$R_f = 0.28$ , DCM/MeOH 92:8

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.89 (s, 6H,  $H_{\text{int-triazole}}$ ), 7.68 (s, 18H,  $H_{\text{ext-triazole}}$ ), 6.88-6.69 (m, 24H,  $\text{CH}_b$ ,  $\text{CH}_b$ ,  $\text{CH}_c$ ,  $\text{CH}_c$  +  $\text{NH}$  not visible), 5.30 (d<sub>app</sub>, 18H,  $H_{4\text{gal}}$ ), 5.14 (t<sub>app</sub>, 18H,  $H_{3\text{glc}}$ ) 5.07-5.02 (m, 30H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ,  $H_{2\text{gal}}$ ), 4.91 (dd,  $^3J_{2,3} = 3.4$  Hz,  $^3J_{3,4} = 7.0$  Hz, 18H,  $H_{3\text{gal}}$ ), 4.83 (t<sub>app</sub>, 18H,  $H_{2\text{glc}}$ ), 4.54-4.43 (m, 126H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $H_{1\text{glc}}$ ,  $H_{6\text{aglc}}$ ,  $H_{1\text{gal}}$ ), 4.10-4.02 (m, 54H,  $H_{6\text{bglc}}$ ,  $H_{6\text{agal}}$ ,  $H_{6\text{bgal}}$ ), 3.86-3.53 (m, 354H,  $\text{NHCOCH}_2\text{N}_{\text{triazole}}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $H_{5\text{gal}}$ ,  $H_{5\text{glc}}$ ,  $H_{4\text{glc}}$ ,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{HNC}_q\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.11-1.92 (m, 378H,  $\text{COCH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 170.2, 170.2, 170.0, 169.9, 169.6, 169.5, 168.9 (7 $\times$ s,  $\text{COCH}_3$ ), 165.1 (CO), 155.2 ( $\text{C}_a$ ), 144.2 ( $\text{C}_d$ ), 144.2 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 143.3 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 125.2 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 123.7 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 121.6 ( $\text{C}_c$ ), 115.1 ( $\text{C}_b$ ), 100.9 ( $\text{C}_{1\text{gal}}$ ), 100.4 ( $\text{C}_{1\text{glc}}$ ), 76.1 ( $\text{C}_{4\text{glc}}$ ), 72.6 ( $\text{C}_{3\text{glc}}$ ), 72.5 ( $\text{C}_{5\text{glc}}$ ), 71.4 ( $\text{C}_{2\text{glc}}$ ), 70.8 ( $\text{C}_{3\text{gal}}$ ), 70.5 ( $\text{C}_{5\text{gal}}$ ), 70.4, 70.3, 70.2, 70.2, 70.0, 69.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 68.9 ( $\text{C}_{2\text{gal}}$ ), 68.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 68.4 ( $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.5 ( $\text{C}_{4\text{gal}}$ ), 64.4 ( $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 62.0 ( $\text{C}_{6\text{glc}}$ ), 61.8 ( $\text{C}_q$ ), 60.6 ( $\text{C}_{6\text{gal}}$ ), 60.3 ( $\text{NCH}_2$ ), 52.5 ( $\text{HNCOC}_q\text{CH}_2\text{N}_{\text{triazole}}$ ), 49.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 20.7, 20.7, 20.6, 20.5, 20.5, 20.4 (7 $\times$ s,  $\text{COCH}_3$ ).

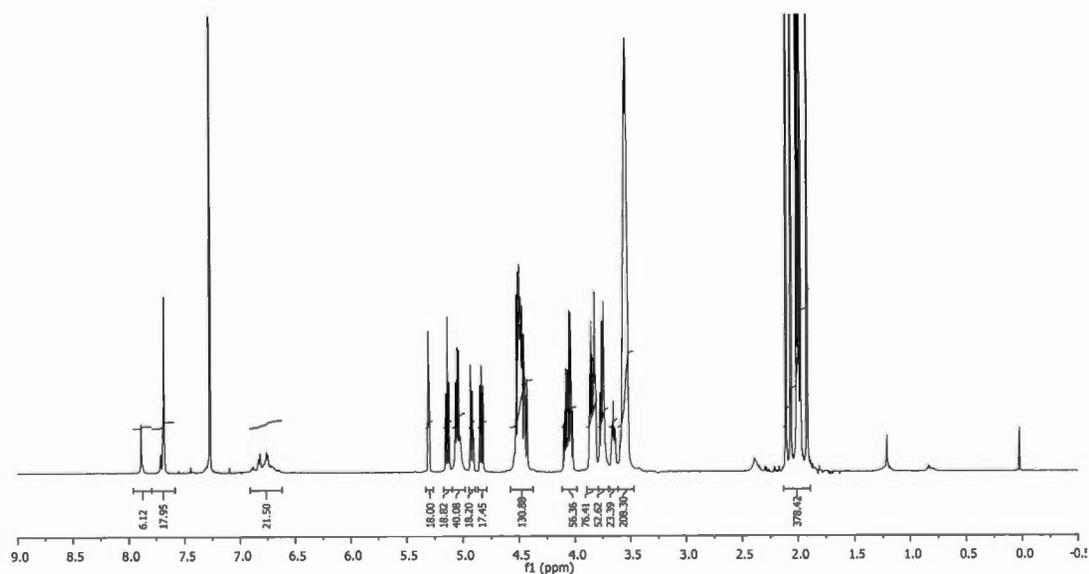
$^{31}\text{P NMR}$  (122 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 10.0-9.6 (m, 3P).

$m/z$  (ESI<sup>+</sup>-MS) for C<sub>756</sub>H<sub>1068</sub>N<sub>81</sub>O<sub>414</sub>P<sub>3</sub> = 18008.6 [M+H]<sup>+</sup>; found 18008.5 (after deconvolution).

**NMR diffusion studies** (CDCl<sub>3</sub>):  $D = 1.48 \times 10^{-10}$  m<sup>2</sup>/s;  $d_s = 5.5$  nm.

**GPC measurements** (THF):  $M_w = 23790$  ;  $M_n = 23540$  , PDI ( $M_w/M_n$ ) = 1.011

(CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N (1%)):  $M_w = 21740$  ;  $M_n = 21350$  , PDI ( $M_w/M_n$ ) = 1.018.



**Figure S65.** <sup>1</sup>H NMR spectrum of compound **17** (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz)

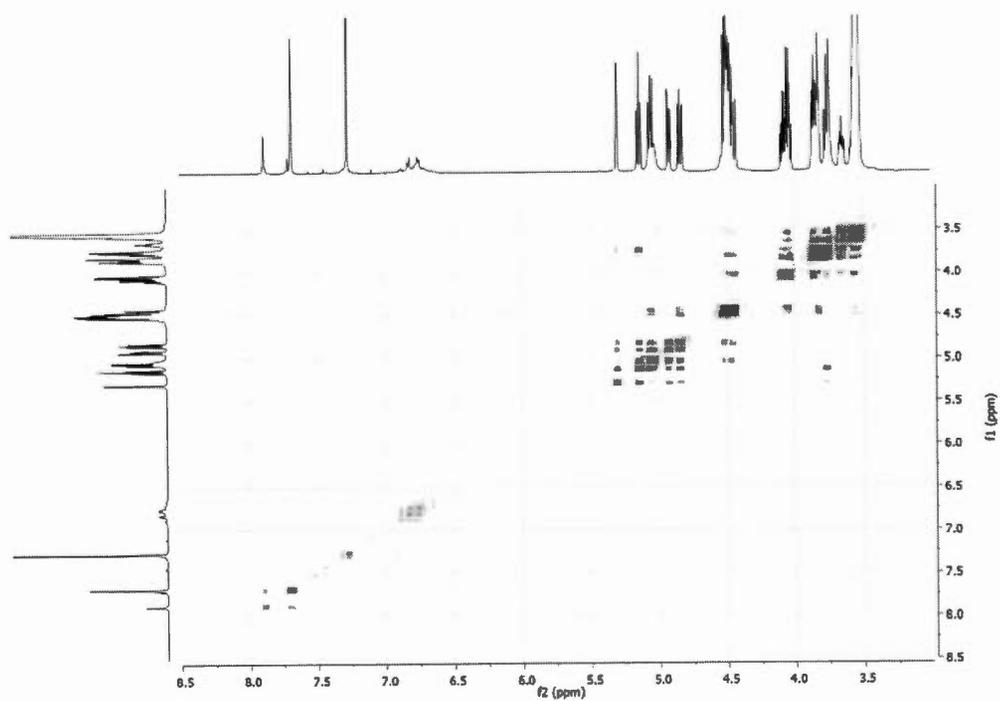


Figure S66. gCOSY spectrum of compound 17

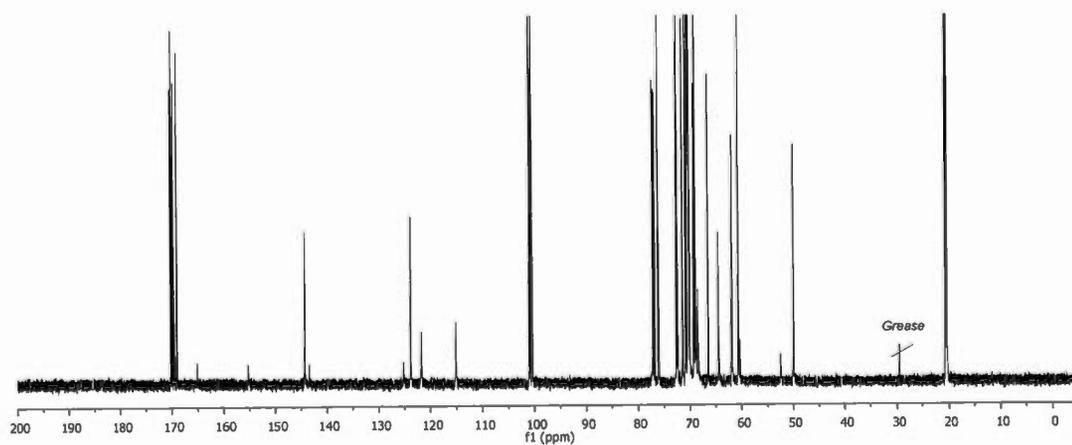


Figure S67. <sup>13</sup>C NMR spectrum of compound 17 (CDCl<sub>3</sub>, 150MHz)

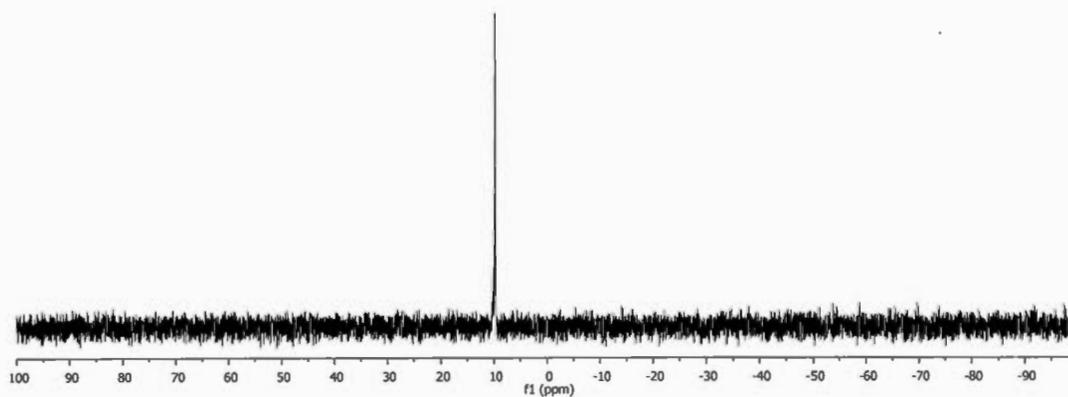
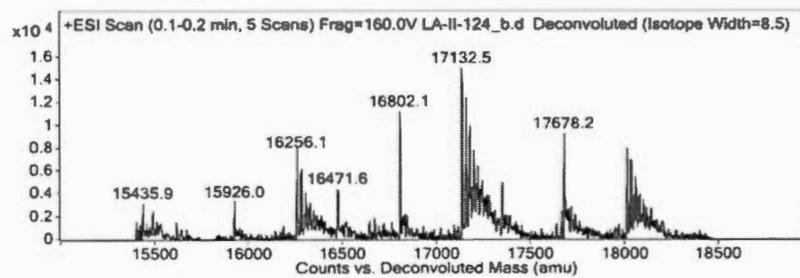
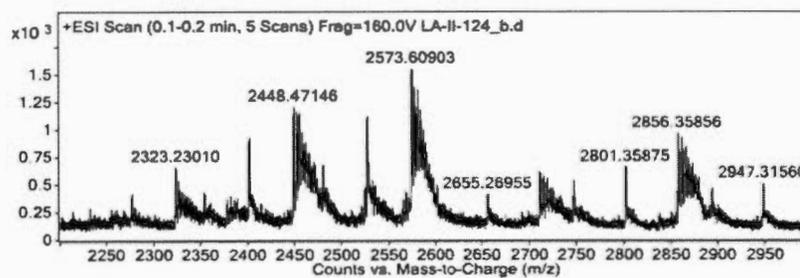


Figure S68.  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound 17 ( $\text{CDCl}_3$ , 122MHz)



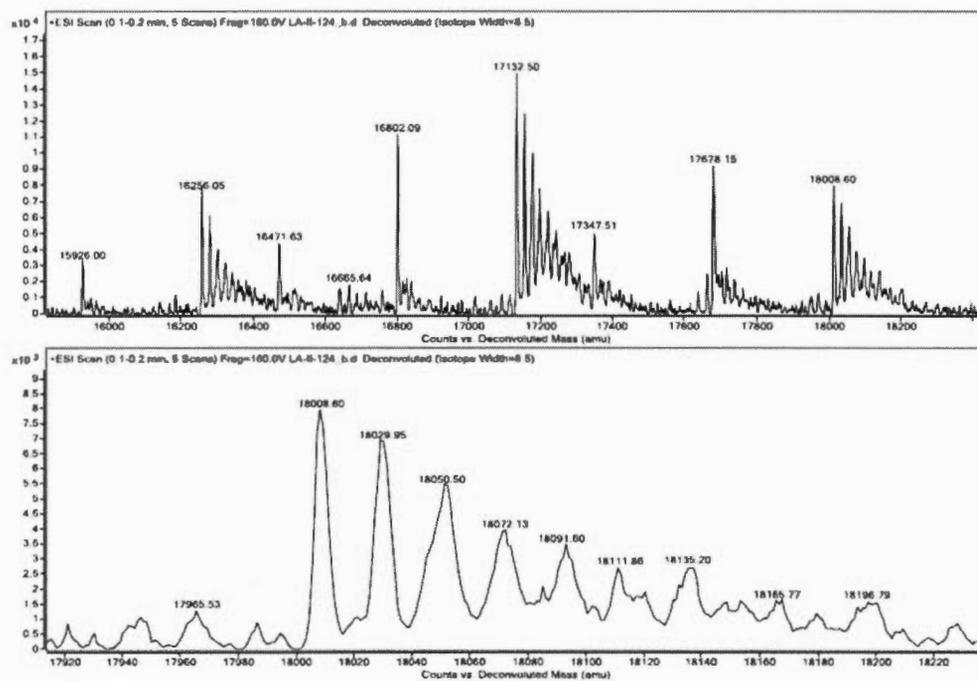
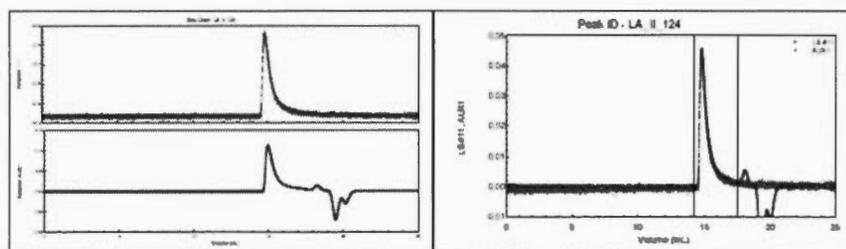


Figure S69. ESI<sup>+</sup>-MS (deconvolution) spectrum of compound 17

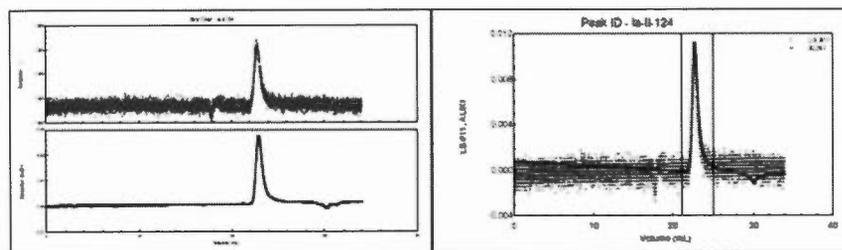


Polydispersity(Mw/Mn) : 1.011±0.128 (13%)  
 Polydispersity(Mz/Mn) : 1.021±0.226 (22%)

Molar Mass Moments (g/mol)

Mn : 2.354e+04 (8%)  
 Mw : 2.379e+04 (8%)  
 Mz : 2.403e+04 (20%)

Figure S70. GPC trace of compound 17

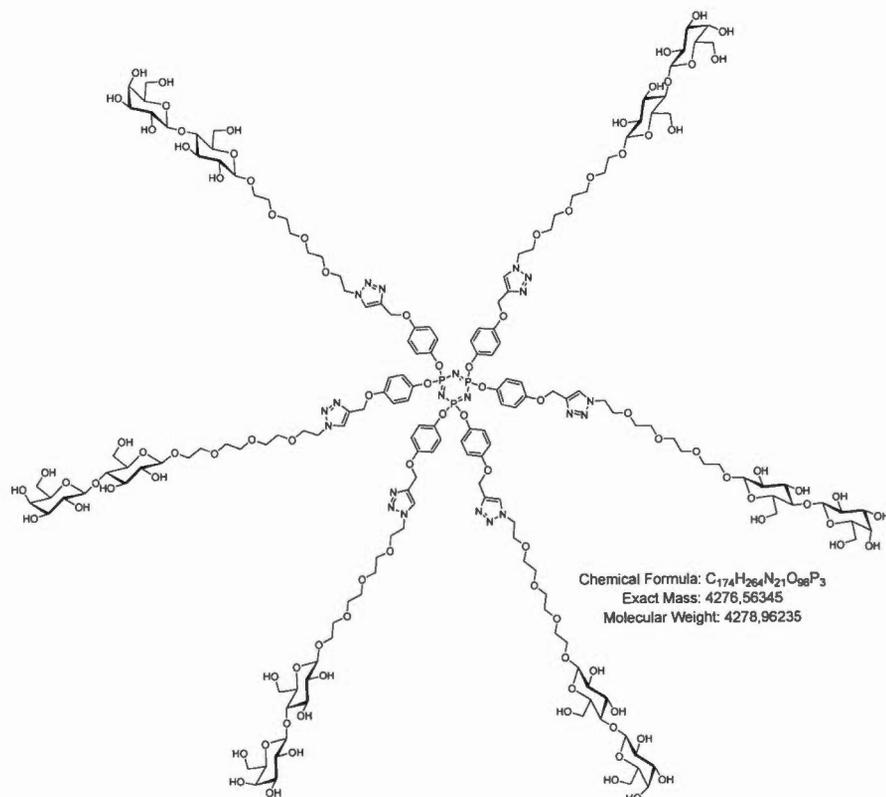


Polydispersity(Mw/Mn) : 1.018±0.184 (18%)  
Polydispersity(Mz/Mn) : 1.041±0.331 (32%)

Molar Mass Moments (g/mol)  
Mn : 2.135e+04 (12%)  
Mw : 2.174e+04 (12%)  
Mz : 2.222e+04 (28%)

Figure S71. GPC trace (in CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N (1%)) of compound 17

### Hydroxylated hexavalent glycocluster 18



Acetylated compound **16** (43.0 mg, 7.11  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in a dry mixture of MeOH/DCM (5 mL, 4:1) and a solution of sodium methoxide (1M in MeOH, 5  $\mu\text{L}$  every 20 minutes until precipitation) was added. An additional 100  $\mu\text{L}$  was then injected and the heterogeneous reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h.. The solvent was then removed with a Pasteur pipette and another dry mixture of MeOH/DCM (5 mL, 4:1) is added to the residual oil. A vigorous agitation is maintained for an additional 15 min. period. After removal of the solvents with a Pasteur pipette, 2 mL of dry MeOH were added to the viscous residue under agitation. After 15 min., the MeOH was removed and the residue was dissolved in 3 mL of  $\text{H}_2\text{O}$ , and the pH was adjusted to 7 with addition of ion-exchange resin (Amberlite IR 120  $\text{H}^+$ ). After filtration, the solvent was removed under *vacuum* with

rotary evaporator, lyophilized to yield the fully deprotected hexamer **18** as a white solid (25.0 mg, 5.84  $\mu\text{mol}$ ) in an 82% yield.

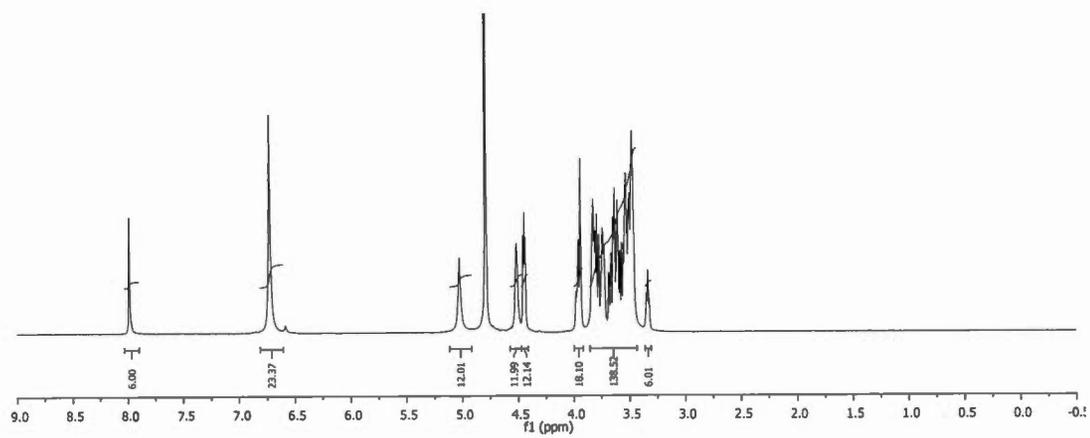
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 7.99 (s, 6H,  $H_{\text{triazole}}$ ), 6.73 (br s, 24H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 5.03 (br s, 12H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.51 (br s, 12H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.46-4.43 (m, 12H,  $H_{1\text{glc}}$ ,  $H_{1\text{gal}}$ ), 3.98-3.84 (m, 18H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{LacOCHHCH}_2$ ), 3.82-3.47 (m, 132H,  $H_{3\text{glc}}$ ,  $H_{2\text{gal}}$ ,  $H_{3\text{gal}}$ ,  $H_{6\text{bglc}}$ ,  $H_{4\text{gal}}$ ,  $H_{6\text{agal}}$ ,  $H_{6\text{bgal}}$ ,  $H_{6\text{aglc}}$ ,  $H_{5\text{gal}}$ ,  $H_{5\text{glc}}$ ,  $H_{4\text{glc}}$ ,  $\text{LacOCHHCH}_2$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 3.33 (tapp, 6H,  $H_{2\text{glc}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 155.6 ( $\text{C}_a$ ), 144.6 ( $\text{C}_d$ ), 143.7 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 125.9 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 122.4 ( $\text{C}_c$ ), 116.3 ( $\text{C}_b$ ), 103.7 ( $\text{C}_{1\text{gal}}$ ), 102.8 ( $\text{C}_{1\text{glc}}$ ), 79.1 ( $\text{C}_{4\text{glc}}$ ), 76.0 ( $\text{C}_{3\text{glc}}$ ), 75.4 ( $\text{C}_{5\text{glc}}$ ), 75.0 ( $\text{C}_{5\text{gal}}$ ), 73.5 ( $\text{C}_{2\text{glc}}$ ), 73.2 ( $\text{C}_{3\text{gal}}$ ), 71.6 ( $\text{C}_{2\text{gal}}$ ), 70.3, 70.2, 70.2, 69.4, ( $\text{OCH}_2$ ), 69.3 ( $\text{C}_{4\text{gal}}$ ), 69.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 62.0 ( $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 61.7 ( $\text{C}_{6\text{glc}}$ ), 60.8 ( $\text{C}_{6\text{gal}}$ ), 50.7 ( $\text{NCH}_2$ ).

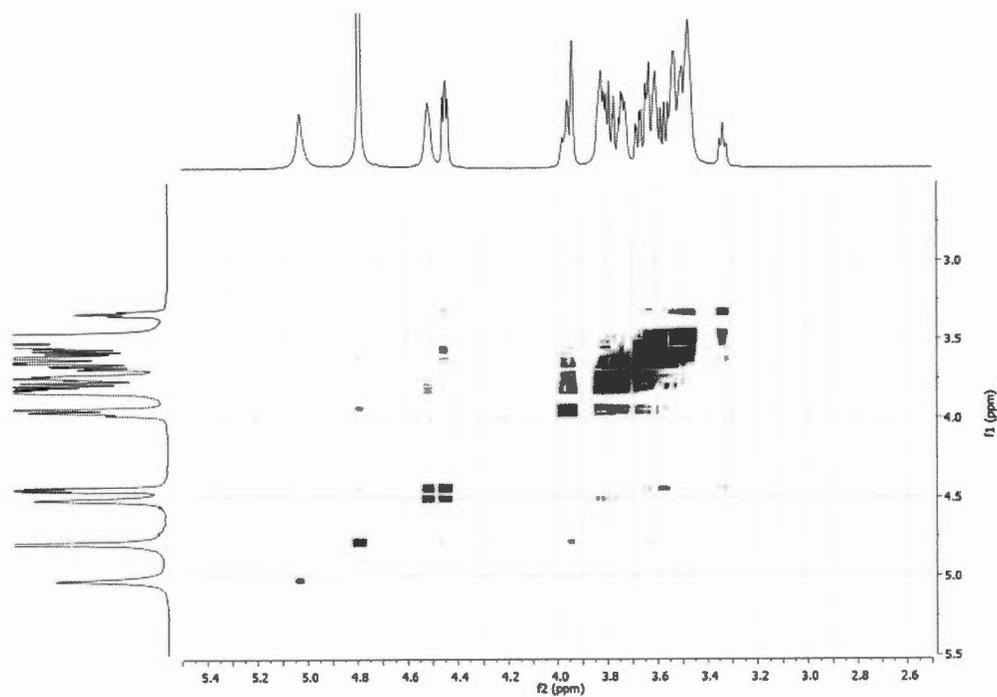
$^{31}\text{P}$  NMR (122 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 10.2 (s, 3P).

$m/z$  (ESI<sup>+</sup>-HRMS) for  $\text{C}_{174}\text{H}_{264}\text{N}_{21}\text{O}_{96}\text{P}_3$  = 1070.1481 [ $M+4\text{H}$ ]<sup>4+</sup>, found 1070.1473; 2139.2890 [ $M+2\text{H}$ ]<sup>2+</sup>, found 2139.2886.

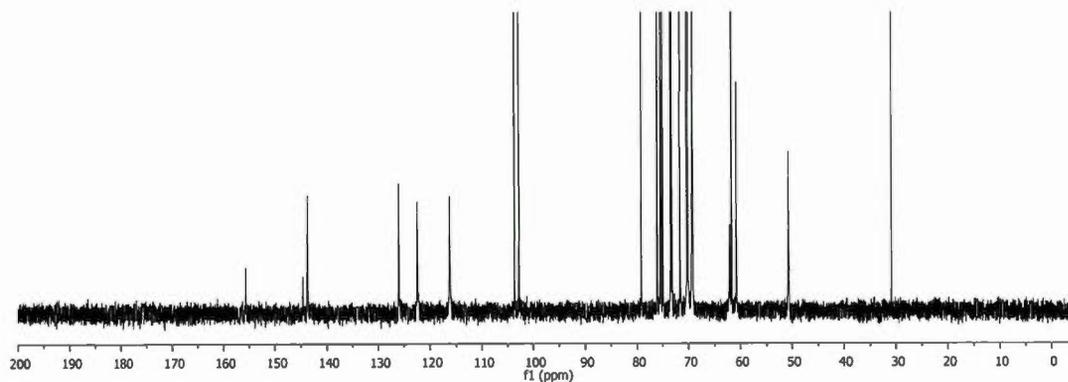
**NMR diffusion studies** ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $D = 1.10 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ ;  $d_s = 3.6 \text{ nm}$ .



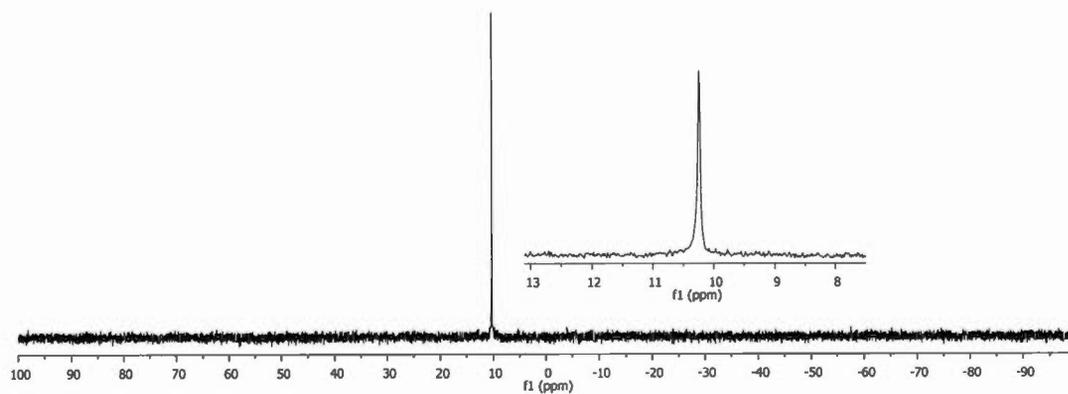
**Figure S72.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **18** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 600MHz)



**Figure S73.** gCOSY spectrum of compound **18**



**Figure S74.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **18** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 150MHz, acetone as reference)



**Figure S75.**  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **18** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 122MHz)

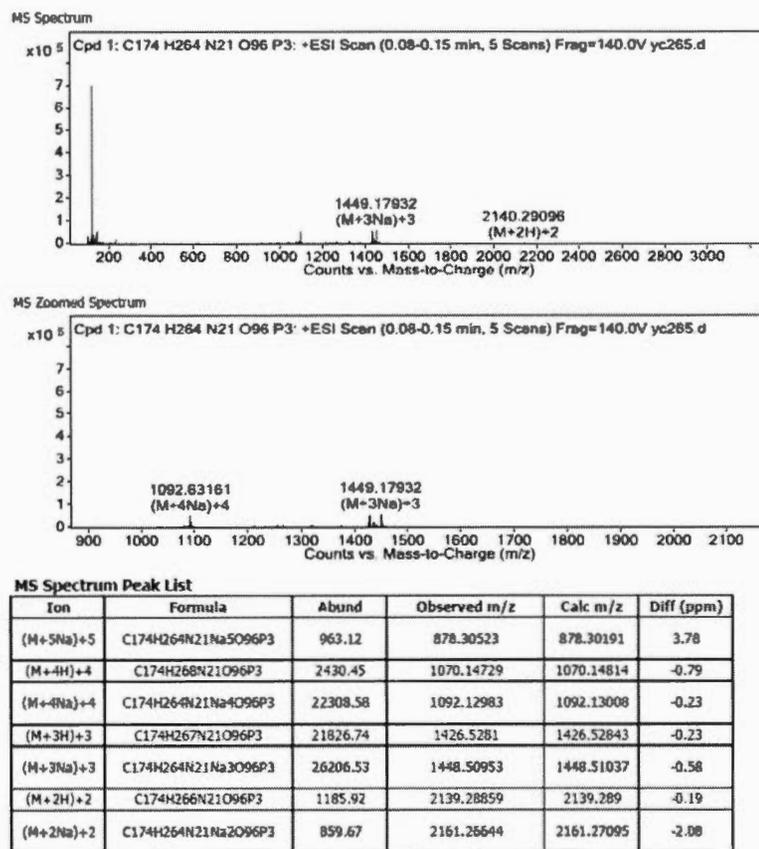
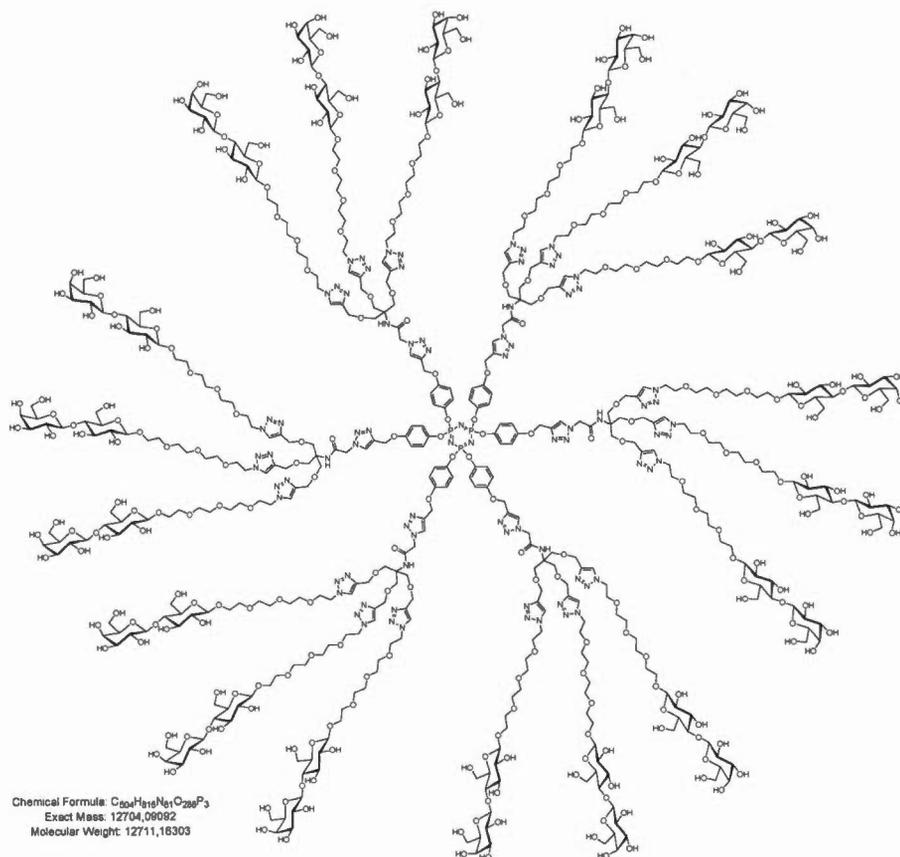


Figure S76. ESI<sup>+</sup>-HRMS spectrum of compound 18

## Hydroxylated octadecaivalent glycodendrimer 19



Acetylated compound 17 (60.0 mg, 3.33  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in a dry mixture of MeOH/DCM (5 mL, 4:1) and a solution of sodium methoxide (1M in MeOH, 5  $\mu\text{L}$  every 20 minutes until precipitation) was added. An additional 100  $\mu\text{L}$  was then injected and the heterogeneous reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The solvent was then removed with a Pasteur pipette and another dry mixture of MeOH/DCM (5 mL, 4:1) is added to the residual oil. A vigorous agitation is maintained for an additional 15 min. period. After removal of the solvents with a Pasteur pipette, 2 mL of dry MeOH were added to the viscous residue under agitation. After 15 min., the MeOH was removed and the residue was dissolved in 3 mL of  $\text{H}_2\text{O}$ , and the pH was adjusted to 7 with addition of ion-exchange resin

(Amberlite IR 120 H<sup>+</sup>). After filtration, the solvent was removed under *vacuum* with rotary evaporator, lyophilized to yield the fully deprotected derivative **19** as a white solid (39.0 mg, 3.07  $\mu$ mol, **90%**).

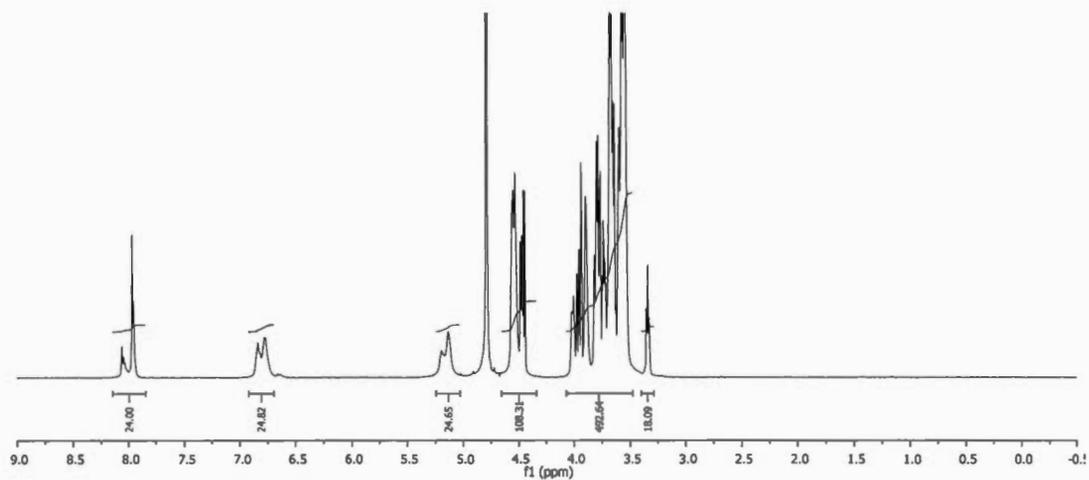
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O,  $\delta$  ppm): 8.06-7.96 (m, 24H, *H*<sub>triazole</sub>), 6.84-6.77 (m, 24H, *CH*<sub>ar</sub>), 5.20-5.14 (m, 24H, NHCOCH<sub>2</sub>N, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.57-4.50 (m, 72H, CH<sub>2</sub>N, C<sub>q</sub>-triazoleCH<sub>2</sub>O), 4.49-4.44 (m, 36H, *H*<sub>1glc</sub>, *H*<sub>1gal</sub>), 4.02-3.55 (m, 486, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, *H*<sub>3glc</sub>, *H*<sub>2gal</sub>, *H*<sub>3gal</sub>, *H*<sub>6bglc</sub>, *H*<sub>6agal</sub>, *H*<sub>6bgal</sub>, *H*<sub>6aglc</sub>, *H*<sub>5gal</sub>, *H*<sub>5glc</sub>, *H*<sub>4glc</sub>, *H*<sub>4gal</sub>, LacOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>, NHC<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.22 (*t*<sub>app</sub>, 18H, *H*<sub>2glc</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 167.1 (CONH), 156.6 (*C*<sub>a</sub>), 144.6 (*C*<sub>d</sub>), 143.7 (*C*<sub>triazole=CH</sub>), 127.0 (*C*<sub>triazole=CH</sub>), 125.9 (*C*<sub>triazole=CH</sub>), 122.4 (*C*<sub>c</sub>), 116.3 (*C*<sub>b</sub>), 103.6 (*C*<sub>1gal</sub>), 102.8 (*C*<sub>1glc</sub>), 79.1 (*C*<sub>4glc</sub>), 76.0 (*C*<sub>3glc</sub>), 75.4 (*C*<sub>5glc</sub>), 75.0 (*C*<sub>5gal</sub>), 73.5 (*C*<sub>2glc</sub>), 73.2 (*C*<sub>3gal</sub>), 71.6 (*C*<sub>2gal</sub>), 70.3, 70.2, 70.2, 70.2, 70.1 (OCH<sub>2</sub>), 69.3 (*C*<sub>4gal</sub>), 69.2 (OCH<sub>2</sub>), 68.1 (C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>O), 64.2 (OCH<sub>2</sub>C=C), 62.0 (*C*<sub>q</sub>), 61.7 (*C*<sub>6glc</sub>), 60.9 (*C*<sub>6gal</sub>), 60.8 (OCH<sub>2</sub>), 52.9 (N<sub>triazole</sub>CH<sub>2</sub>CO), 50.6 (CH<sub>2</sub>N).

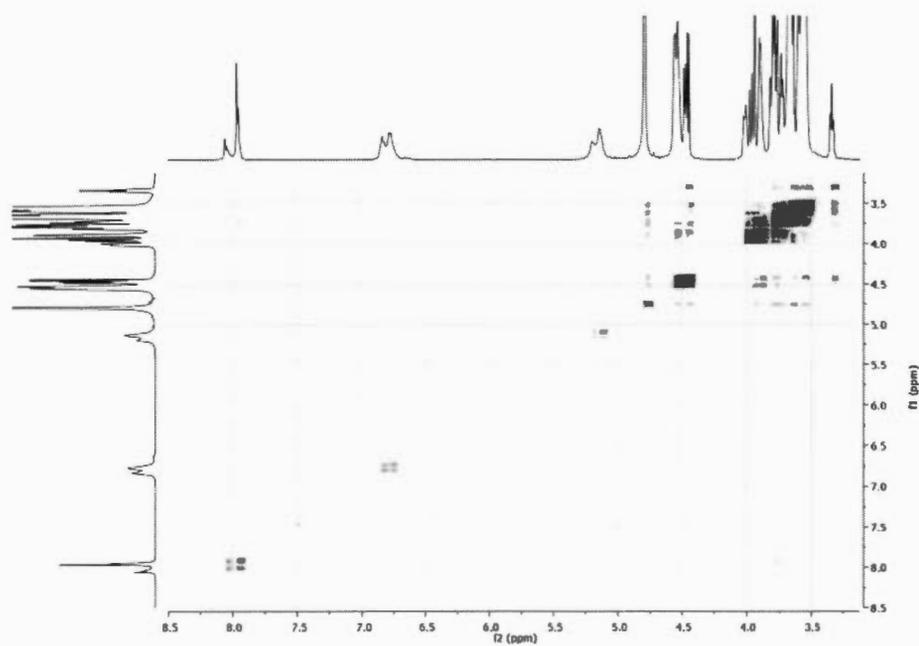
<sup>31</sup>P NMR (122 MHz, D<sub>2</sub>O,  $\delta$  ppm): 10.2 (s, 3P).

*m/z* (ESI<sup>+</sup>-HRMS) for C<sub>504</sub>H<sub>816</sub>N<sub>81</sub>O<sub>288</sub>P<sub>3</sub> = 12712.2, found 12711.7 ([*M*+H]<sup>+</sup>, after deconvolution).

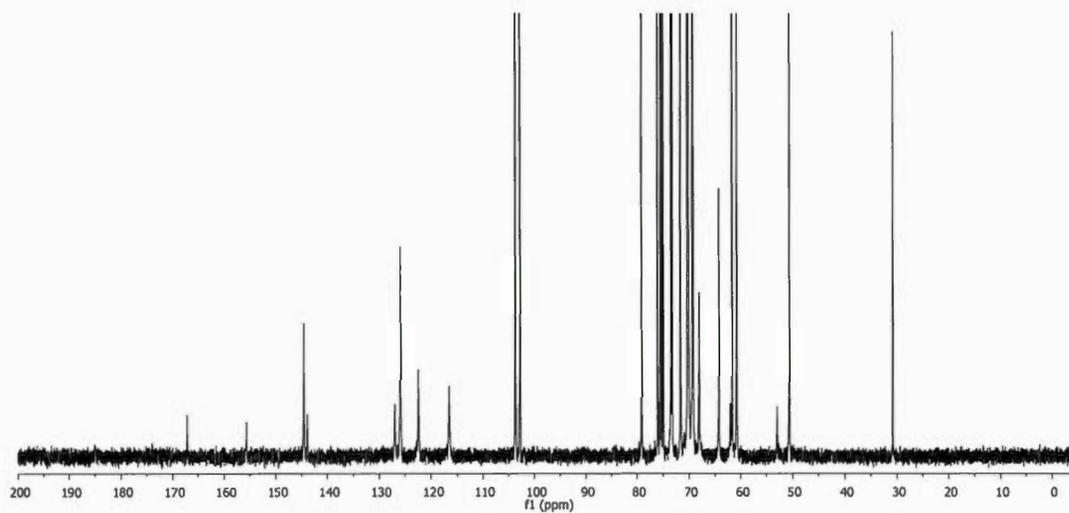
**NMR diffusion studies** (D<sub>2</sub>O): *D* = 0.67  $\times 10^{-10}$  m<sup>2</sup>/s; *d*<sub>s</sub> = 5.9 nm.



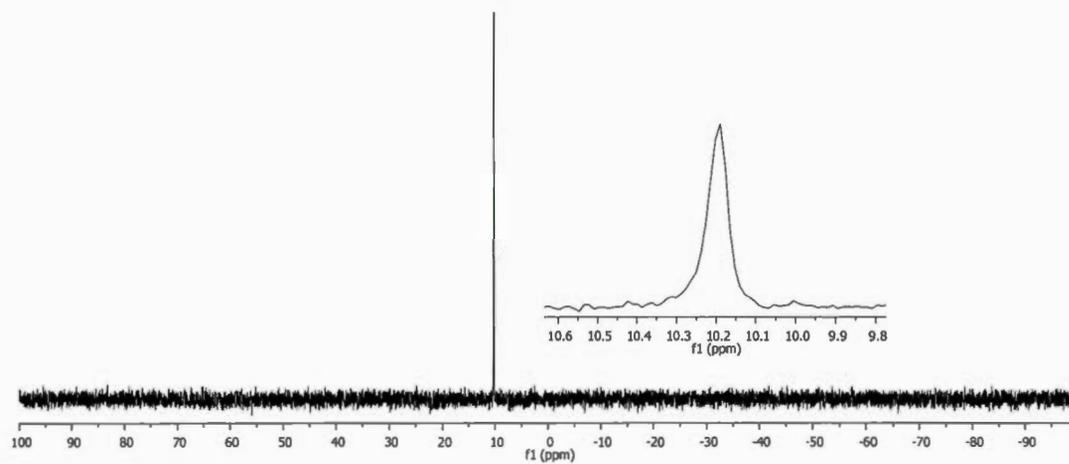
**Figure S77.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **19** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 600MHz)



**Figure S78.** gCOSY spectrum of compound **19**



**Figure S79.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **19** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 150MHz, acetone as reference)



**Figure S80.**  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **19** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 122MHz)

## User Spectra

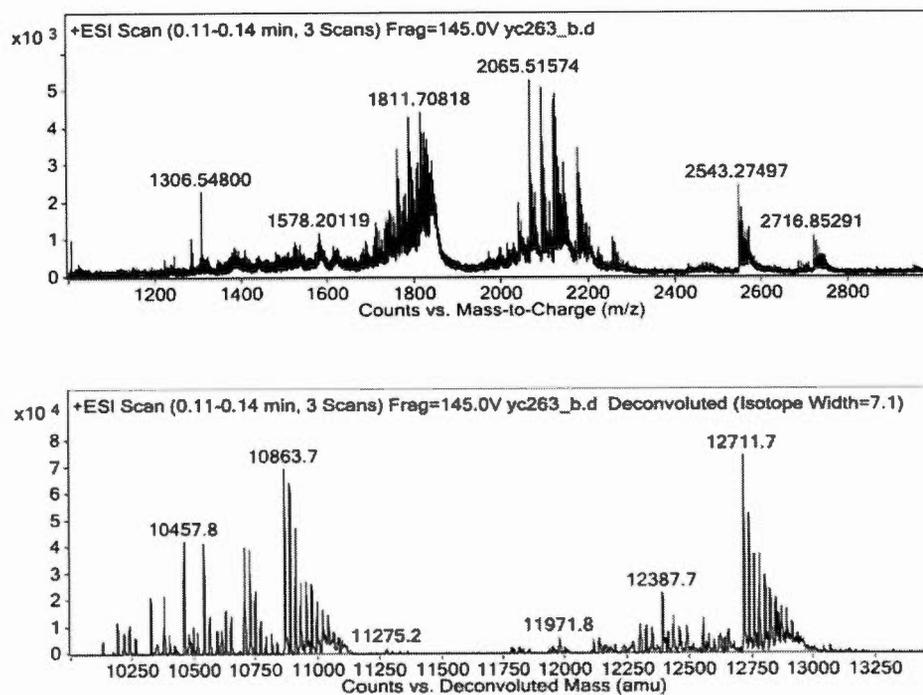
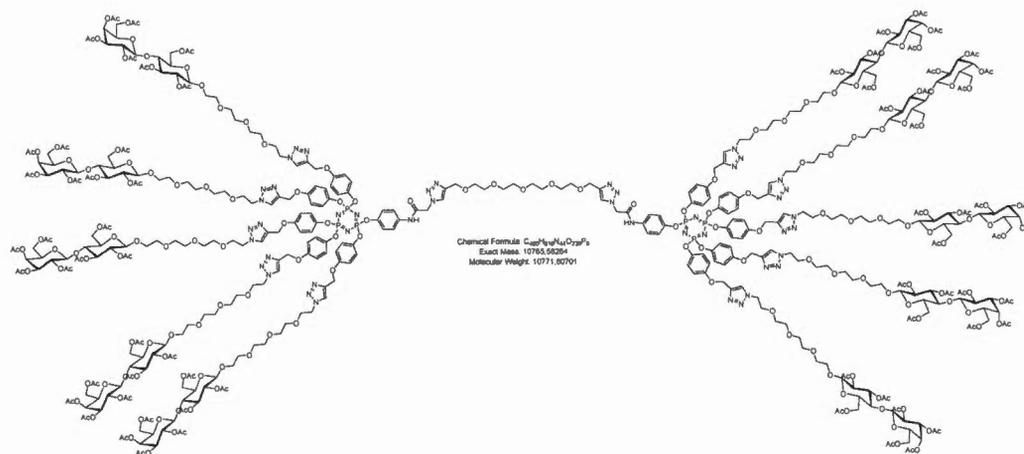


Figure S81. ESI<sup>+</sup>-MS spectrum (deconvolution) of compound 19

## Protected dumbbell-shape decavalent glycocluster **21**



To a solution of known dipropargylated tetra(ethylene)glycol **20**<sup>6</sup> (1.52 mg, 5.63  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) in a 1:1 mixture of  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}_{\text{anh}}$  (4 mL), were added azido dendron derivative **15** (65.0 mg, 12.4  $\mu\text{mol}$ , 2.2 eq.),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (8.4 mg, 33.0  $\mu\text{mol}$ , 6.0 eq.) and sodium ascorbate (6.7 mg, 33.0  $\mu\text{mol}$ , 6.0 eq.). While stirring, the mixture was first heated at  $50^\circ\text{C}$  for 3 hours in a 20 mL vial and at room temperature for additional 18 hours. Ethyl acetate (15 mL) was added and the solution was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate (10 mL), washed with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $2 \times 10$  mL), water (10 mL) and brine (5 mL). Organics were collected, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated to dryness *in vacuo* with rotary evaporator. Purification by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  100:0 to 85:15) afforded desired multivalent compound **21** (44.0 mg, 4.08  $\mu\text{mol}$ , 73%) as a yellowish foam.

$R_f = 0.50$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  90:10.

<sup>6</sup> X. Sheng, T. C. Mauldin and M. R. Kessler, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, 2010, **48**, 4093–4102.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 10.12 (s, 2H, NH), 7.89 (s, 3H, H<sub>triazole</sub>), 7.85-7.80 (2×s, 9H, H<sub>triazole</sub>), 7.33 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 4H, CH<sub>b</sub>'), 6.96-6.69 (m, 40H, CH<sub>b</sub>, CH<sub>c</sub>), 6.53 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 4H, CH<sub>c</sub>'), 5.40 (br s, 4H, NCH<sub>2</sub>CO), 5.30 (d<sub>app</sub>, 10H, H<sub>4gal</sub>), 5.18-5.07 (m, 40H, H<sub>3glc</sub>, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>O, H<sub>2gal</sub>), 4.94 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 2.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 3.5 Hz, 10H, H<sub>3gal</sub>), 4.84 (t<sub>app</sub>, 10H, H<sub>2glc</sub>), 4.64 (br s, 4H, C<sub>q</sub>-triazoleCH<sub>2</sub>O), 4.55-4.46 (m, 50H, CH<sub>2</sub>N, H<sub>1glc</sub>, H<sub>6aglc</sub>, H<sub>1gal</sub>), 4.13-4.05 (m, 30H, H<sub>6bglc</sub>, H<sub>6agal</sub>, H<sub>6bgal</sub>), 3.86-3.54 (m, 186H, H<sub>5gal</sub>, H<sub>5glc</sub>, H<sub>4glc</sub>, OCH<sub>2</sub>), 2.17-1.92 (7×s, 210H, COCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 170.2, 170.2, 170.0, 169.9, 169.6, 169.5, 169.0 (7×s, COCH<sub>3</sub>), 164.0 (C=O), 155.3 + 155.2 (C<sub>a</sub>), 146.6 (C<sub>d</sub>'), 144.5 (C<sub>d</sub>), 144.4 (C<sub>d</sub>), 143.8 (C<sub>triazole</sub>=CH), 143.5 (C<sub>triazole</sub>=CH), 143.3 (C<sub>triazole</sub>=CH), 134.5 (C<sub>a</sub>'), 124.7 (CH<sub>triazole</sub>), 124.7 (CH<sub>triazole</sub>), 124.0 (CH<sub>triazole</sub>), 121.9 (C<sub>c</sub>), 121.8 (C<sub>c</sub>), 121.7 (C<sub>b</sub>'), 121.6 (C<sub>c</sub>'), 120.9 (C<sub>c</sub>'), 120.9 (C<sub>c</sub>'), 120.7 (C<sub>c</sub>'), 115.3 (C<sub>b</sub>), 115.1 (C<sub>b</sub>), 100.9 (C<sub>1gal</sub>), 100.4 (C<sub>1glc</sub>), 76.2 (C<sub>4glc</sub>), 72.7 (C<sub>3glc</sub>), 72.6 (C<sub>5glc</sub>), 72.5 (C<sub>2glc</sub>), 71.5 (C<sub>3gal</sub>), 70.8 (C<sub>5gal</sub>), 70.6, 70.5, 70.5, 70.4, 70.4, 70.3, 70.3, 70.3, 70.2, 70.1, 70.1, 69.4, 69.2, 69.2 (OCH<sub>2</sub>), 68.9 (C<sub>2gal</sub>), 68.9 (OCH<sub>2</sub>), 66.5 (C<sub>4gal</sub>), 64.3 (C<sub>q</sub>-triazoleCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 62.1 (OCH<sub>2</sub>C=C), 61.8 (C<sub>6glc</sub>), 61.6 (C<sub>6gal</sub>), 60.6, 52.4 (NHCOCH<sub>2</sub>N<sub>triazole</sub>), 50.2 (NCH<sub>2</sub>), 50.1 (NCH<sub>2</sub>), 20.8, 20.7, 20.6, 20.5, 20.5, 20.4 (7×s, COCH<sub>3</sub>).

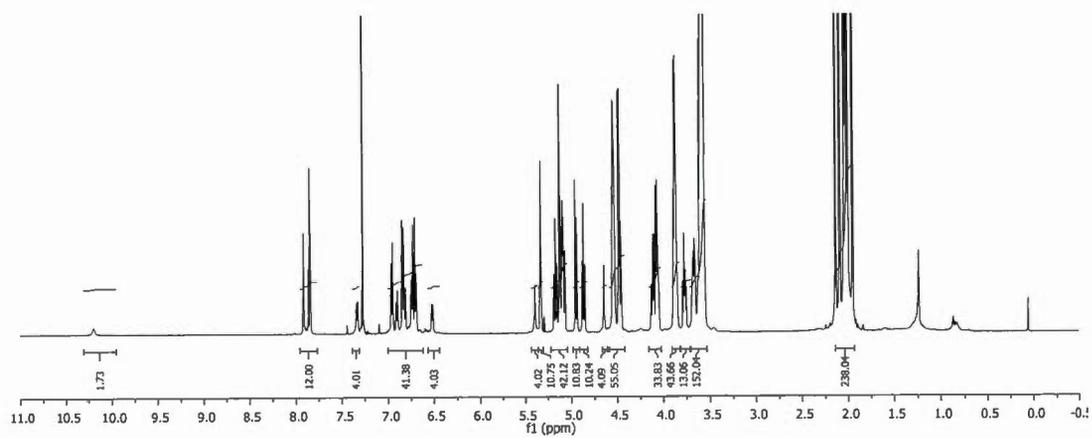
<sup>31</sup>P NMR (122 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 10.8-9.4 (m, 6P).

*m/z* (ESI<sup>+</sup>-MS) for C<sub>460</sub>H<sub>616</sub>N<sub>44</sub>O<sub>239</sub>P<sub>6</sub> = 10772.8 [*M*+H]<sup>+</sup>; found 10772.5 (After deconvolution).

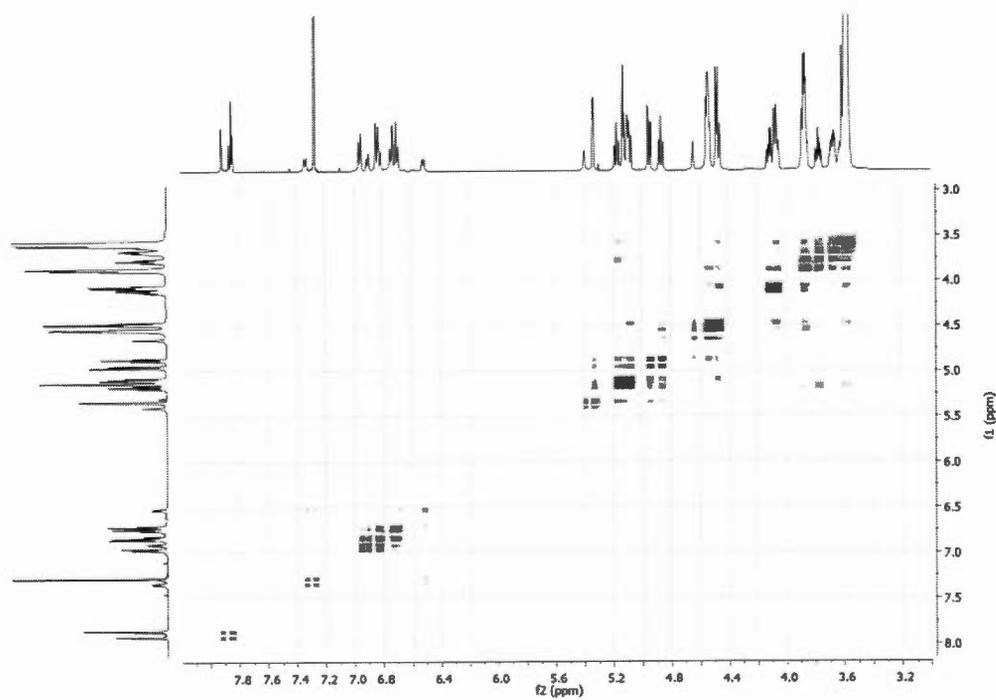
**NMR diffusion studies** (CDCl<sub>3</sub>): *D* = 2.47×10<sup>-10</sup> m<sup>2</sup>/s; *d<sub>s</sub>* = 3.3 nm.

**GPC measurements** (THF): *M<sub>w</sub>* = 14710 ; *M<sub>n</sub>* = 13860 , PDI (*M<sub>w</sub>*/*M<sub>n</sub>*) = 1.061

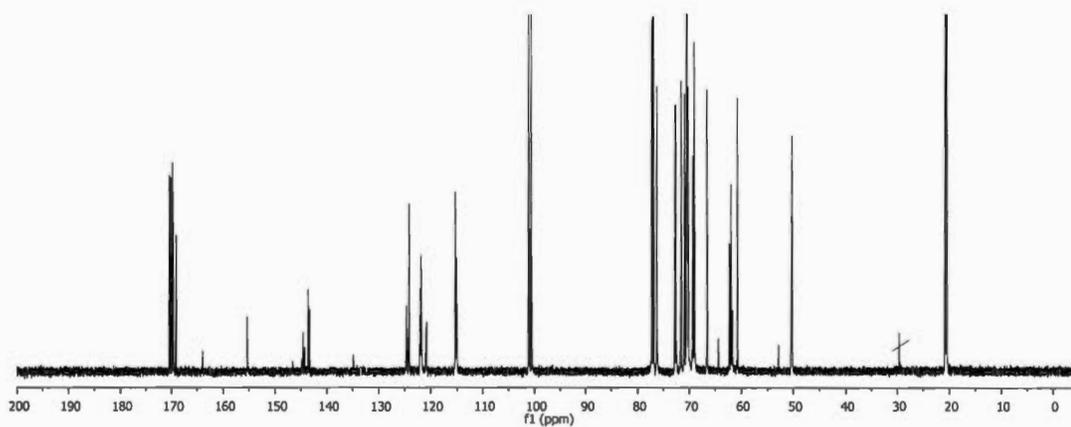
(CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N (1%)): *M<sub>w</sub>* = 10410 ; *M<sub>n</sub>* = 10180 , PDI (*M<sub>w</sub>*/*M<sub>n</sub>*) = 1.023



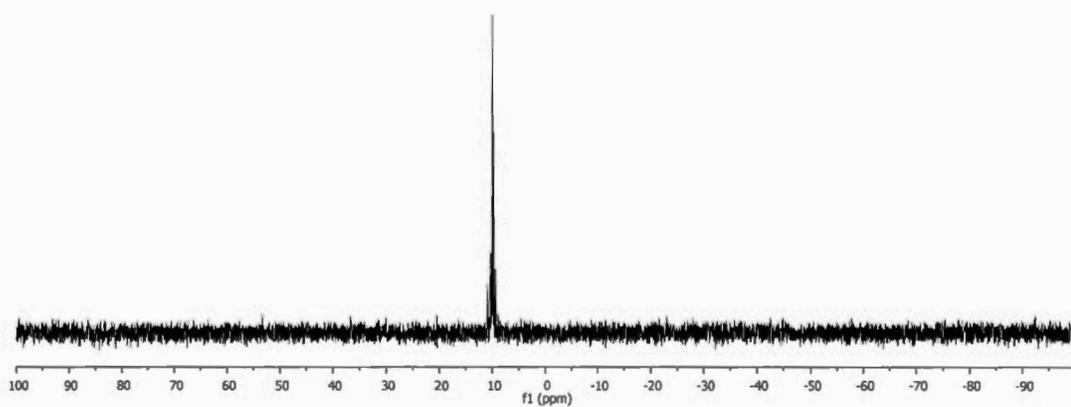
**Figure S82.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **21** ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)



**Figure S83.** gCOSY spectrum of compound **21**



**Figure S84.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **21** ( $\text{CDCl}_3$ , 150MHz)



**Figure S85.**  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **21** ( $\text{CDCl}_3$ , 122MHz)

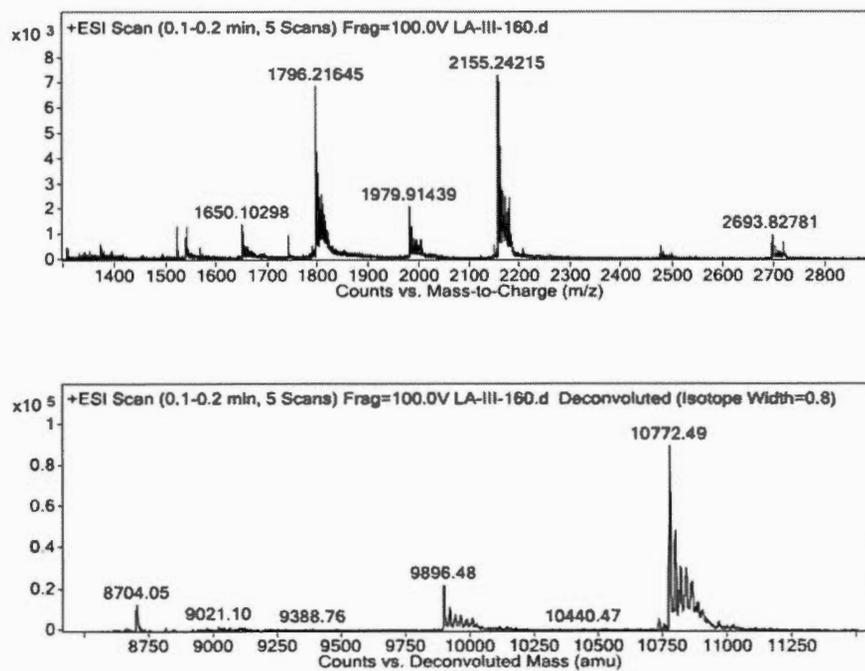
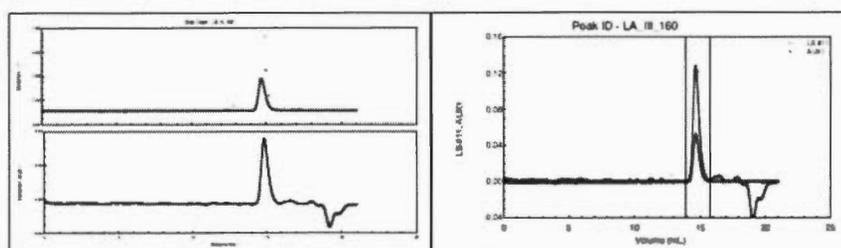


Figure S86. ESI<sup>+</sup>-MS spectrum (deconvolution) of compound 21

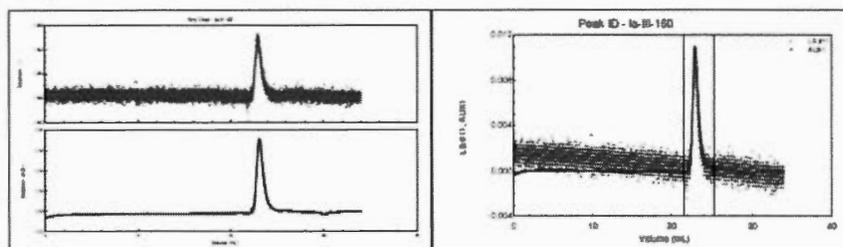


Polydispersity(Mw/Mn) : 1.061±0.144 (14%)  
 Polydispersity(Mz/Mn) : 2.291±0.838 (37%)

Molar Mass Moments (g/mol)

Mn : 1.386e+04 (9%)  
 Mw : 1.471e+04 (10%)  
 Mz : 3.176e+04 (35%)

Figure S87. GPC trace (in THF) for compound 21



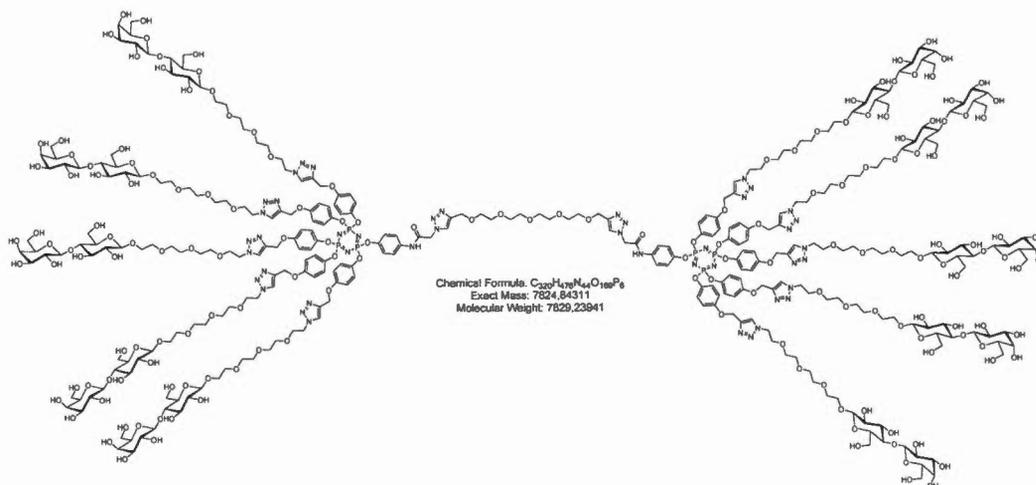
Polydispersity(Mw/Mn) : 1.023±0.187 (18%)  
Polydispersity(Mz/Mn) : 1.051±0.333 (32%)

**Molar Mass Moments (g/mol)**

Mn : 1.018e+04 (13%)  
Mw : 1.041e+04 (12%)  
Mz : 1.070e+04 (28%)

**Figure S88.** GPC trace (in CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N (1%)) for compound **21**

## Hydroxylated dumbbell-shape decavalent glycocluster **22**



Acetylated compound **21** (28.0 mg, 2.60  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in a dry mixture of MeOH/DCM (5 mL, 4:1) and a solution of sodium methoxide (1M in MeOH, 5  $\mu\text{L}$  every 20 minutes until precipitation) was added. An additional 100  $\mu\text{L}$  was then injected and the heterogeneous reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The solvent was then removed with a Pasteur pipette and another dry mixture of MeOH/DCM (5 mL, 4:1) is added to the residual oil. A vigorous agitation is maintained for an additional 15 min. period. After removal of the solvents with a Pasteur pipette, 2 mL of dry MeOH were added to the viscous residue under agitation. After 15 min., the MeOH was removed and the residue was dissolved in 3 mL of  $\text{H}_2\text{O}$ , and the pH was adjusted to 7 with addition of ion-exchange resin (Amberlite IR 120  $\text{H}^+$ ). After filtration, the solvent was removed under *vacuum* with rotary evaporator, lyophilized to yield the fully deprotected derivative **22** as an off-white solid (18.5 mg, 2.55  $\mu\text{mol}$ , **98%**).

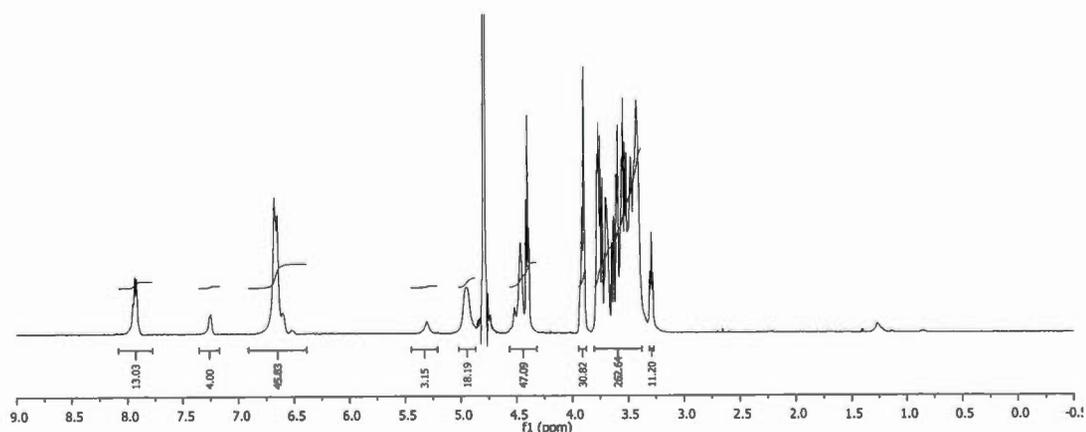
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 7.99 (s, 12H,  $H_{\text{triazole}}$ ), 7.28 (br s, 4H,  $\text{CH}_b'$ ), 6.75-6.50 (m, 44H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 5.29 (br s, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 4.96 (br s, 20H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.53-4.39 (m, 44H,  $\text{N}_{\text{triazole}}\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_q\text{-triazoleCH}_2\text{O}$ ,  $H_{1\text{glc}}$ ,  $H_{1\text{gal}}$ ), 3.90 (m, 30H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{LacOCHHCH}_2$ ), 3.82-3.47 (m, 236H,  $H_{3\text{glc}}$ ,  $H_{2\text{gal}}$ ,  $H_{3\text{gal}}$ ,  $H_{6\text{bglc}}$ ,  $H_{4\text{gal}}$ ,  $H_{6\text{agal}}$ ,  $H_{6\text{bgal}}$ ,  $H_{6\text{aglc}}$ ,  $H_{5\text{gal}}$ ,  $H_{5\text{glc}}$ ,  $H_{4\text{glc}}$ ,  $\text{LacOCHHCH}_2$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 3.33 ( $t_{\text{app}}$ , 10H,  $H_{2\text{glc}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 165.3 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 156.3 ( $\text{C}_a$ ), 144.8 ( $\text{C}_d'$ ), 144.5 ( $\text{C}_d$ ), 143.7 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 143.7 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 126.8 ( $\text{C}_a'$ ), 125.9 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 122.4 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 121.8 ( $\text{C}_c + \text{C}_b' + \text{C}_c'$ ), 116.2 ( $\text{C}_b$ ), 115.1 ( $\text{C}_b$ ), 103.7 ( $\text{C}_{1\text{gal}}$ ), 102.8 ( $\text{C}_{1\text{glc}}$ ), 79.1 ( $\text{C}_{4\text{glc}}$ ), 76.0 ( $\text{C}_{3\text{glc}}$ ), 75.4 ( $\text{C}_{5\text{glc}}$ ), 75.0 ( $\text{C}_{5\text{gal}}$ ), 73.5 ( $\text{C}_{2\text{glc}}$ ), 73.2 ( $\text{C}_{3\text{gal}}$ ), 71.6 ( $\text{C}_{2\text{gal}}$ ), 70.3, 70.2, 70.0, 69.4, ( $\text{OCH}_2$ ), 69.3 ( $\text{C}_{4\text{gal}}$ ), 69.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 63.8 ( $\text{C}_q\text{-triazoleCH}_2\text{OCH}_2$ ), 62.0 ( $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 61.7 ( $\text{C}_{6\text{glc}}$ ), 60.7 ( $\text{C}_{6\text{gal}}$ ), 53.2 ( $\text{N}_{\text{triazole}}\text{CH}_2\text{CO}$ ), 50.7 ( $\text{NCH}_2$ ).

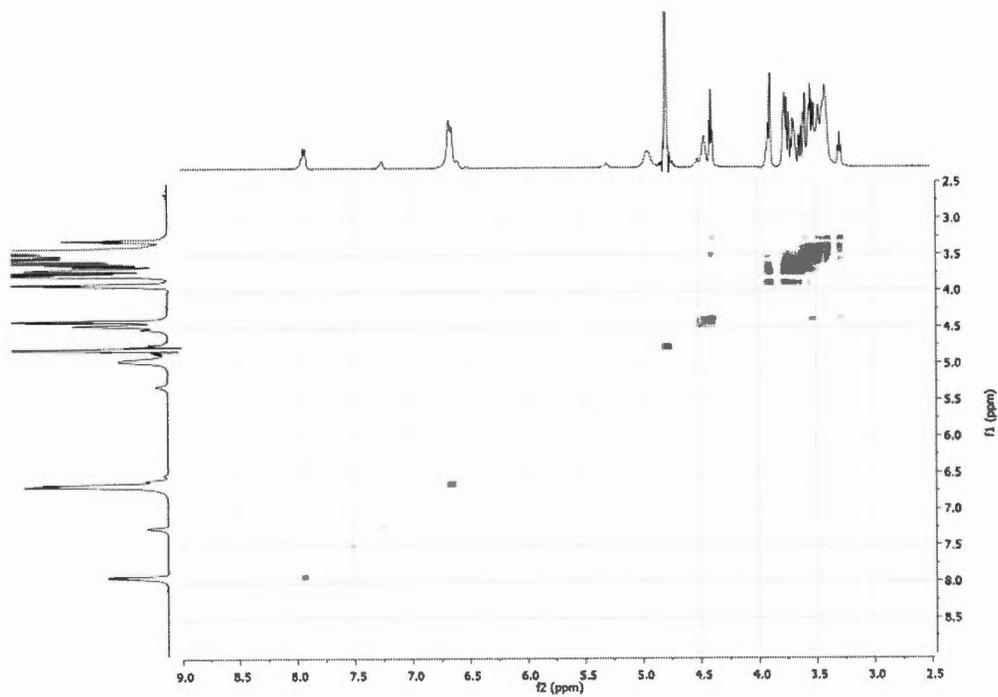
$^{31}\text{P}$  NMR (122 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 10.2 (s, 6P).

$m/z$  ( $\text{ESI}^+\text{-MS}$ ) for  $\text{C}_{320}\text{H}_{476}\text{N}_{44}\text{O}_{169}\text{P}_3 = 7830.3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ , found 7829.9 (After deconvolution).

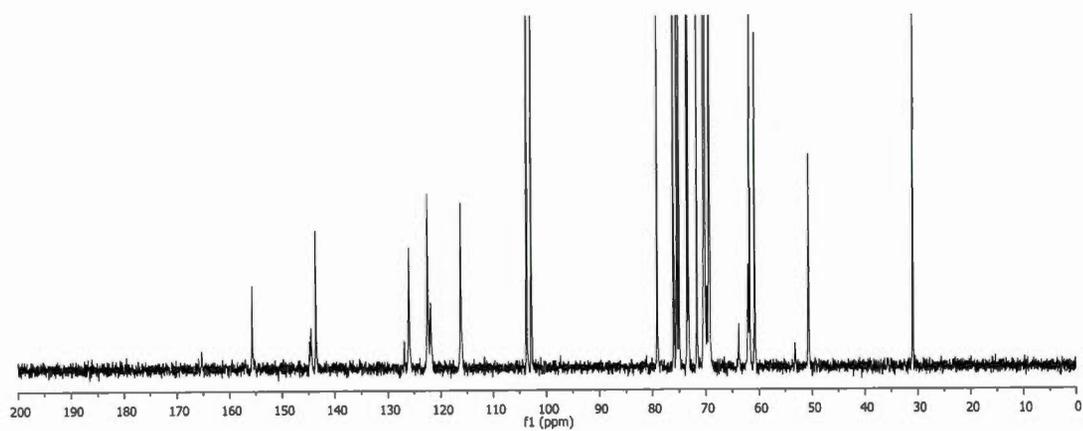
NMR diffusion studies ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $D = 0.75 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ ;  $d_s = 5.3 \text{ nm}$ .



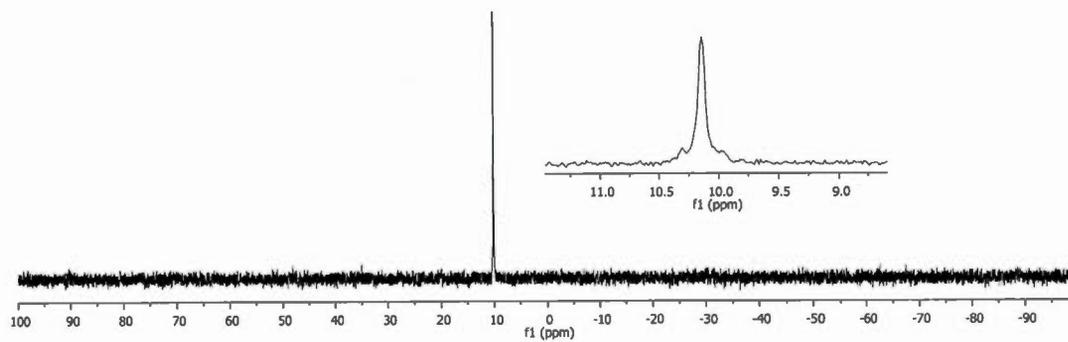
**Figure S89.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **22** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 600MHz)



**Figure S90.** gCOSY spectrum of compound **22**



**Figure S91.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **22** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75MHz, acetone as reference)



**Figure S92.**  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **22** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 122MHz)

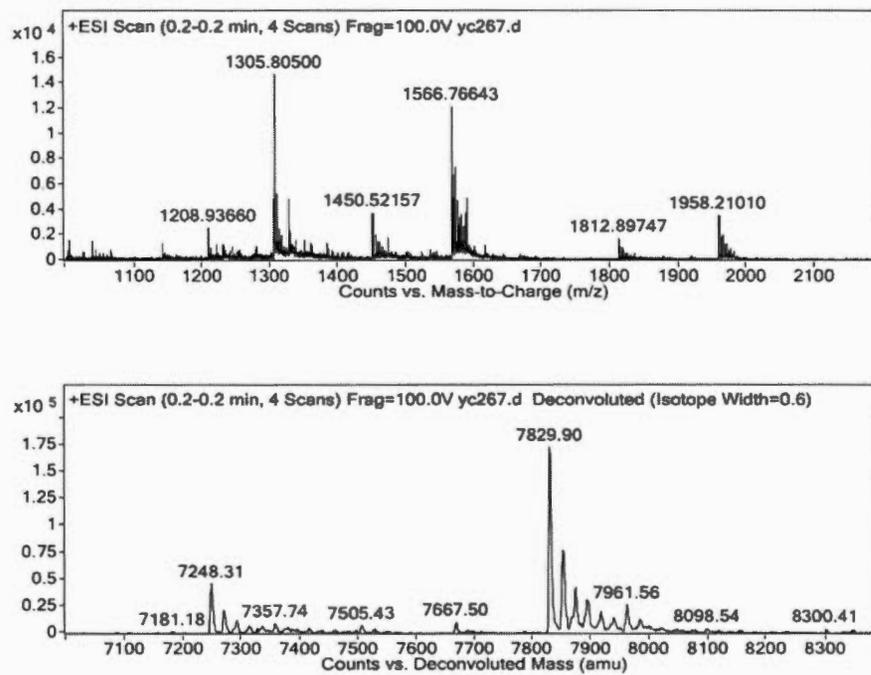
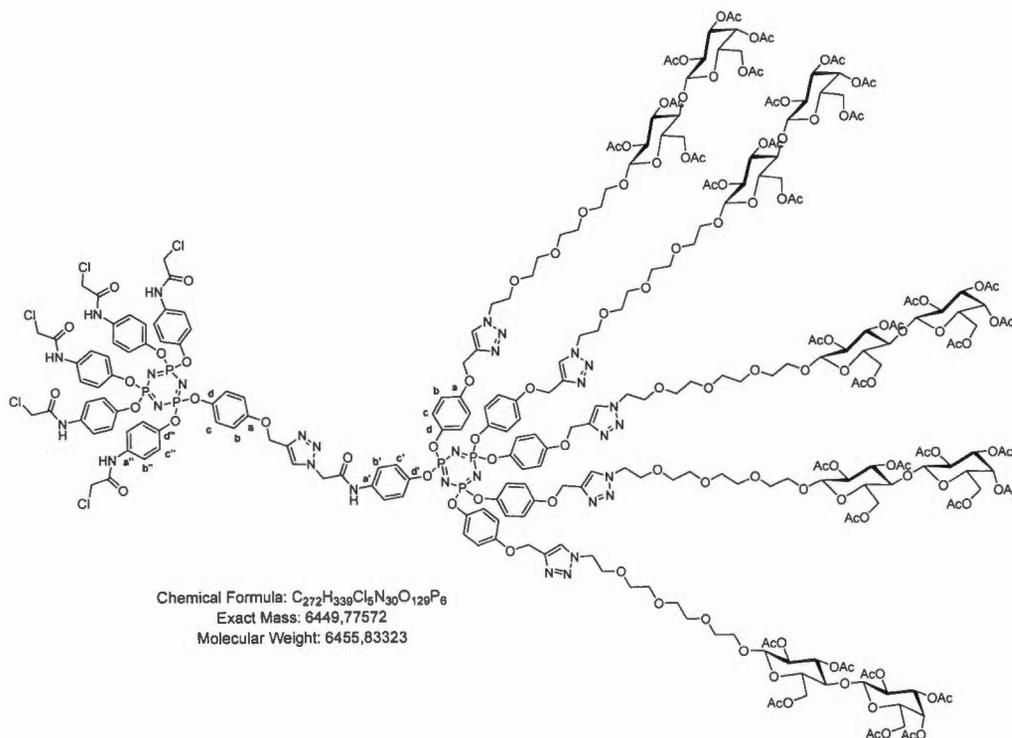


Figure S93. ESI<sup>+</sup>-MS spectrum (deconvolution) of compound 22

### Heteromultifunctional Janus-type glycocluster 23



To a solution of propargylated derivative **9** (11.4 mg, 9.46  $\mu\text{mol}$ , 1.1 eq.) in a 1:1 mixture of  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}_{\text{anh}}$  (4 mL), were added azido dendron **15** (45.0 mg, 8.57  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (23.0 mg, 92.0  $\mu\text{mol}$ , 11.1 eq.) and sodium ascorbate (11.9 mg, 92.0  $\mu\text{mol}$ , 11.1 eq.). While stirring, the mixture was first heated at  $50^\circ\text{C}$  for 3 hours in a 20 mL vial and at room temperature for additional 18 hours. Ethyl acetate (15 mL) was added and the solution was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate (10 mL), washed with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $2 \times 10$  mL), water (10 mL) and brine (5 mL). Organics were collected, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated to dryness *in vacuo* with rotary evaporator. Purification by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 100:0 to 85:15) afforded desired multivalent compound **23** (40 mg, 6.2  $\mu\text{mol}$ , 72%) as an off-white foam

$R_f = 0.29$ , DCM/MeOH 94:6.

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 10.24 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{core}}$ ), 8.96 (s, 2H,  $\text{NH}_{\text{ext}}$ ), 8.60 (s, 2H,  $\text{NH}_{\text{ext}}$ ), 8.59 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{ext}}$ ), 8.05 (s, 1H,  $H_{\text{triazole int}}$ ), 7.90 (s; 2H,  $H_{\text{triazole ext}}$ ), 7.85 (s, 1H,  $H_{\text{triazole ext}}$ ), 7.84 (s, 2H,  $H_{\text{triazole ext}}$ ), 7.32 (d, 2H,  $\text{CH}_b'$ ,  $^3J = 8.6$  Hz), 7.23 (m, 10H,  $\text{CH}_b''$ ), 6.98 (d, 2H,  $\text{CH}_c'$ ), 6.91-6.44 (m, 34H,  $\text{CH}_b$ ,  $\text{CH}_c$ ,  $\text{CH}_c''$ ), 5.46 (s, 2H,  $\text{N}_{\text{triazole}}\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 5.33 (br s, 5H,  $H_{4\text{gal}}$ ), 5.18-5.08 (m, 22H,  $H_{3\text{glc}}$ ,  $\text{C}_{\text{triazole}}\text{CH}_2\text{O}$ ,  $H_{2\text{gal}}$ ), 4.94 (d<sub>app</sub>, 5H,  $H_{3\text{gal}}$ ), 4.86 (m, 5H,  $H_{2\text{glc}}$ ), 4.55-4.46 (m, 25H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $H_{1\text{glc}}$ ,  $H_{6\text{aglc}}$ ,  $H_{1\text{gal}}$ ), 4.22 (s, 6H;  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 4.18 (s, 4H;  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 4.11-4.06 (m, 15H,  $H_{6\text{bglc}}$ ,  $H_{6\text{agal}}$ ,  $H_{6\text{bgal}}$ ), 3.87-3.57 (m, 85H,  $H_{5\text{gal}}$ ,  $H_{5\text{glc}}$ ,  $H_{4\text{glc}}$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 2.13-1.95 (m, 105H,  $\text{COCH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 170.3, 170.2, 170.0, 169.9, 169.6, 169.5, 169.0 (7 $\times$ s,  $\text{COCH}_3$ ), 164.6 ( $\text{CONH}$ ), 164.5 ( $\text{CONH}$ ), 163.8 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 155.3 ( $\text{C}_a''$ ), 155.2 + 155.2 ( $\text{C}_a$ ), 147.0 ( $\text{C}_d''$ ), 146.8 ( $\text{C}_d'$ ), 144.5 ( $\text{C}_d$ ), 144.5 ( $\text{C}_d''$ ), 144.2 ( $\text{C}_d$ ), 143.8 ( $\text{C}_{\text{triazole int}}=\text{CH}$ ), 143.7 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 143.2 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 134.6 ( $\text{C}_a''$ ), 134.5 ( $\text{C}_a'$ ), 124.7 ( $\text{C}_{\text{triazole int}}=\text{CH}$ ), 124.4 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 124.0 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 122.0 ( $\text{C}_b''$ ), 121.9 ( $\text{C}_b''$ ), 121.9 ( $\text{C}_c$ ), 121.8 ( $\text{C}_c$ ), 121.7 ( $\text{C}_b'$ ), 121.6 ( $\text{C}_c'$ ), 121.2 ( $\text{C}_c'$ ), 121.1 ( $\text{C}_c'$ ), 120.9 ( $\text{C}_c'$ ), 120.4 ( $\text{C}_c''$ ), 120.3 ( $\text{C}_c''$ ), 115.3 ( $\text{C}_b$ ), 115.2 ( $\text{C}_b$ ), 115.0 ( $\text{C}_b$ ), 100.9 ( $\text{C}_{1\text{gal}}$ ), 100.4 ( $\text{C}_{1\text{glc}}$ ), 76.1 ( $\text{C}_{4\text{glc}}$ ), 72.6 ( $\text{C}_{3\text{glc}}$ ), 72.5 ( $\text{C}_{5\text{glc}}$ ), 72.4 ( $\text{C}_{2\text{glc}}$ ), 71.5 ( $\text{C}_{3\text{gal}}$ ), 70.8 ( $\text{C}_{5\text{gal}}$ ), 70.5, 70.4, 70.4, 70.3, 70.3, 70.3, 70.1, 70.1, 69.2, 69.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 68.9 ( $\text{C}_{2\text{gal}}$ ), 68.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 66.5 ( $\text{C}_{4\text{gal}}$ ), 62.1 ( $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 61.8 ( $\text{C}_{6\text{glc}}$ ), 61.6 ( $\text{C}_{6\text{gal}}$ ), 60.6 ( $\text{OCH}_2$ ), 52.9 ( $\text{N}_{\text{triazole}}\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 50.3 ( $\text{NCH}_2$ ), 50.2 ( $\text{NCH}_2$ ), 43.2 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 43.1 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 20.7, 20.7, 20.6, 20.5, 20.5, 20.4 (7 $\times$ s,  $\text{COCH}_3$ ).

$^{31}\text{P NMR}$  (122 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 10.9-8.5 (m, 6P,  $P\text{-O}$ ).

$m/z$  (ESI<sup>+</sup>-HRMS) for  $\text{C}_{272}\text{H}_{339}\text{Cl}_5\text{N}_{30}\text{O}_{129}\text{P}_6 = 1636.6848$  [ $M+4\text{Na}$ ]<sup>4+</sup>; found 1636.6855, 2151.9342 [ $M+3\text{Na}$ ]<sup>3+</sup>, found 2151.9363.

GPC measurements (THF):  $M_w = 7981$  ;  $M_n = 7889$  , PDI ( $M_w/M_n$ ) = 1.012.

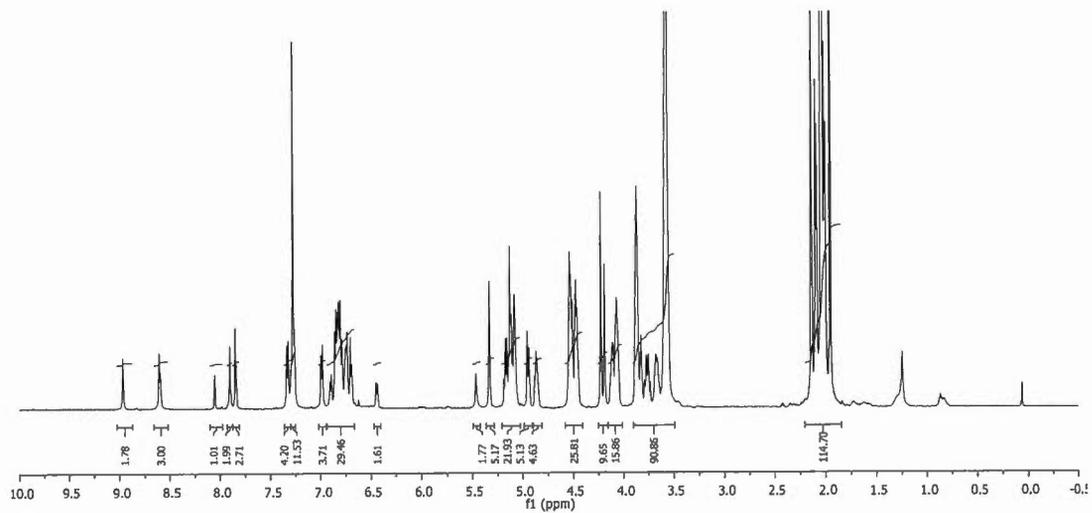


Figure S94.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **23** ( $\text{CDCl}_3$ , 600MHz)

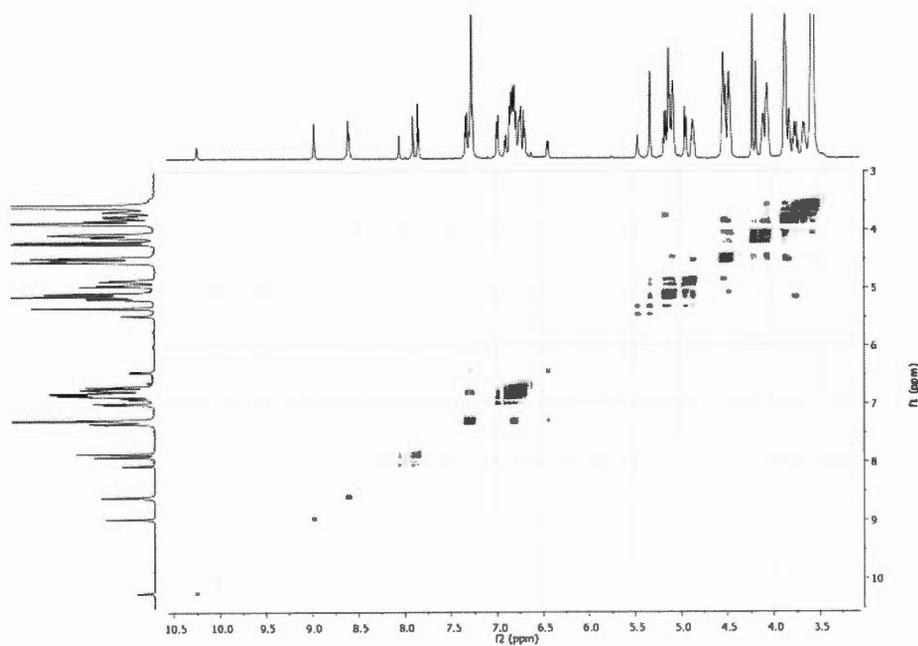
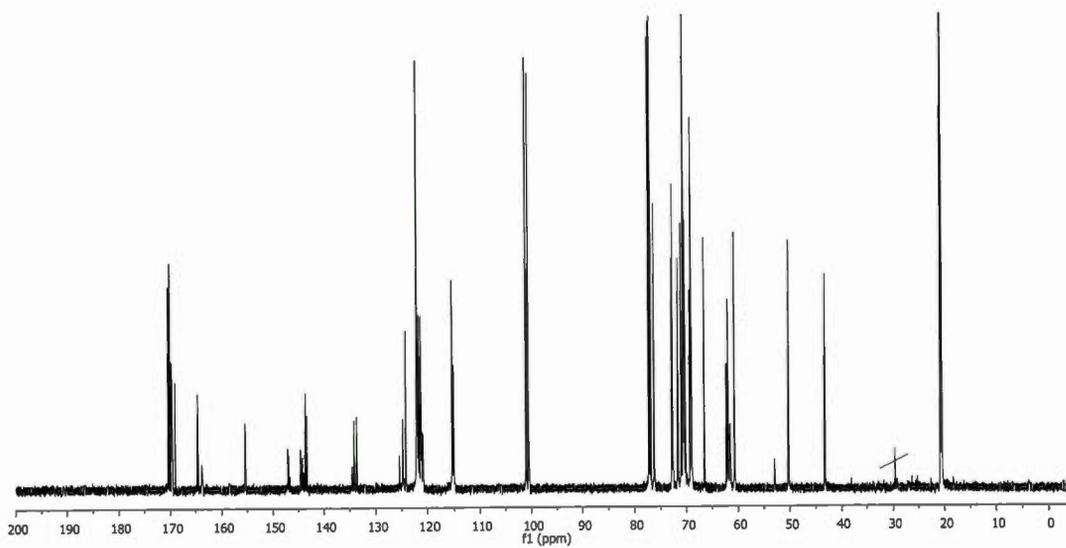
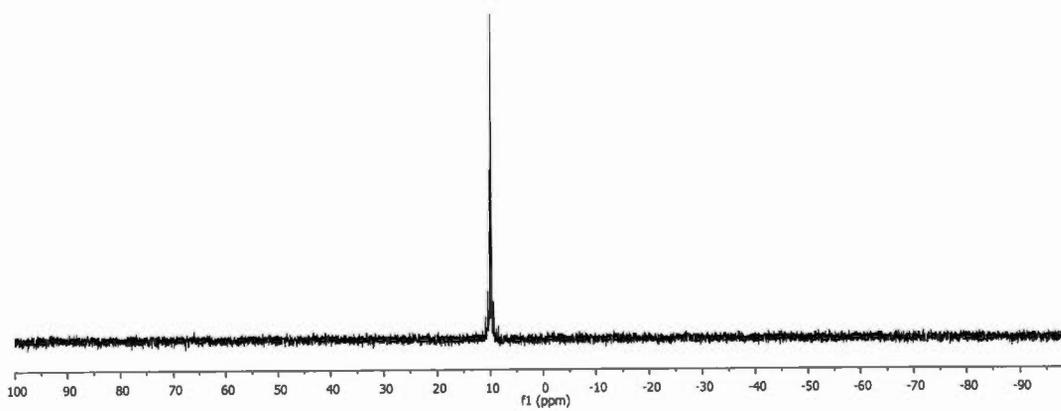


Figure S95. gCOSY spectrum of compound **23**



**Figure S96.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **23** ( $\text{CDCl}_3$ , 150MHz)



**Figure S97.**  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **23** ( $\text{CDCl}_3$ , 122MHz)

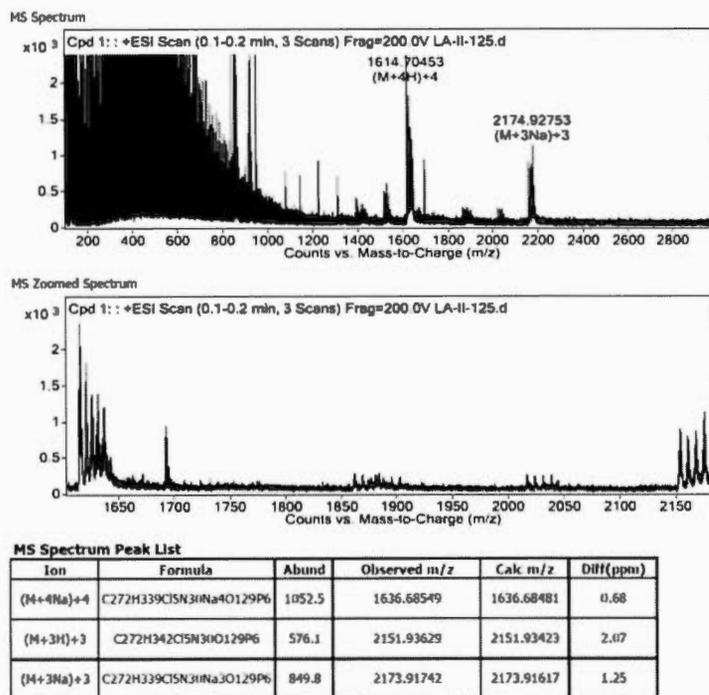
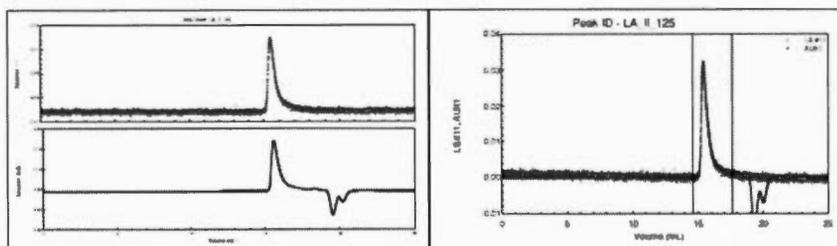


Figure S98. ESI<sup>+</sup>-HRMS spectrum of compound 23

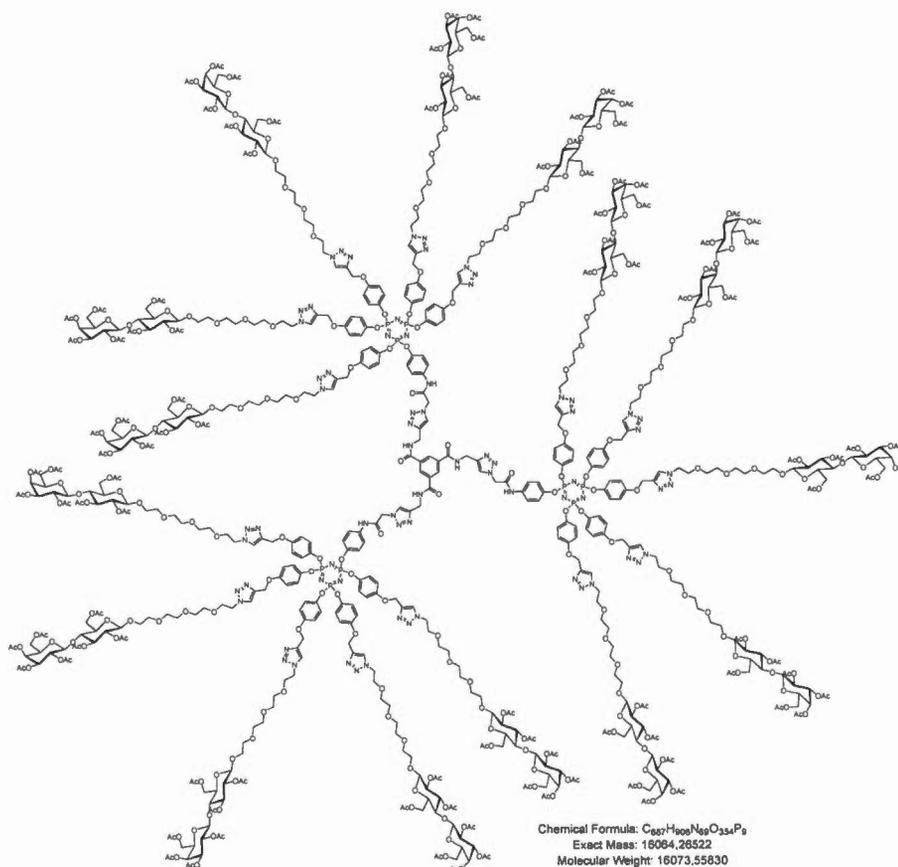


Polydispersity(Mw/Mn) : 1.012±0.129 (13%)  
 Polydispersity(Mz/Mn) : 1.192±0.479 (40%)

Molar Mass Moments (g/mol)  
 Mn : 7.889e+03 (8%)  
 Mw : 7.981e+03 (9%)  
 Mz : 9.403e+03 (39%)

Figure S99. GPC trace (in THF) for compound 23

## Protected pentadecavalent glycodendrimer **25**



To a solution of known tripropargylated core **24**<sup>7</sup> (1.27 mg, 3.91  $\mu$ mol, 1.0 eq.) in a 1:1 mixture of  $H_2O/THF_{anh}$ . (4 mL), were added azido dendron derivative **15** (80 mg, 0.015 mmol, 3.9 eq.),  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  (7.8 mg, 0.031 mmol, 8.0 eq.) and sodium ascorbate (6.2 mg, 0.031 mmol, 8.0 eq.). While stirring, the mixture was first heated at 50°C for 3 hours in a 20 mL vial and at room temperature for additional 18 hours. Ethyl acetate (15 mL) was added and the solution was poured into a separatory funnel

<sup>7</sup> Y. M. Chabre, D. Giguère, B. Blanchard, J. Rodrigue, S. Rocheleau, M. Neault, S. Rauthu, A. Papadopoulos, A. A. Arnold, A. Imberty and R. Roy, *Chem. Eur. J.*, 2011, **17**, 6545–6562.

containing ethyl acetate (10 mL), washed with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $2 \times 10$  mL), water (10 mL) and brine (5 mL). Organics were collected, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated to dryness under vacuum with rotary evaporator. Purification by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  100:0 to 85:15) afforded desired multivalent compound **25** (54 mg, 3.4  $\mu\text{mol}$ , **86%**) as a white foam.

$R_f = 0.38$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  93:7.

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 10.1 (br s, 3H, NH), 8.49 (br s, 3H, NH), 7.98 (s, 3H,  $\text{CH}_{\text{core}}$ ), 7.91-7.83 (m, 18H,  $H_{\text{triazole}}$ ), 7.36-7.30 (m, 6H,  $\text{CH}_{b'}$ ), 6.97-6.48 (m, 66H,  $\text{CH}_b$ ,  $\text{CH}_c$ ,  $\text{CH}_{c'}$ ), 5.40 (br s, 6H,  $\text{N}_{\text{triazole}}\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 5.32 (d<sub>app</sub>, 15H,  $H_{4\text{gal}}$ ), 5.20-5.04 (m, 60H,  $H_{3\text{glc}}$ ,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ,  $H_{2\text{gal}}$ ), 4.93 (dd,  $^3J_{2,3} = 3.3$  Hz,  $^3J_{3,4} = 7.1$  Hz, 15H,  $H_{3\text{gal}}$ ), 4.87-4.82 (m, 15H,  $H_{2\text{glc}}$ ), 4.63 (br s, 6H,  $\text{CONHCH}_2\text{C}_q$ ), 4.54-4.42 (m, 75H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $H_{1\text{glc}}$ ,  $H_{6\text{aglc}}$ ,  $H_{1\text{gal}}$ ), 4.12-4.04 (m, 45H,  $H_{6\text{bglc}}$ ,  $H_{6\text{agal}}$ ,  $H_{6\text{bgal}}$ ), 3.86-3.54 (m, 255H,  $H_{5\text{gal}}$ ,  $H_{5\text{glc}}$ ,  $H_{4\text{glc}}$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 2.11-1.92 (m, 315H,  $\text{COCH}_3$ ).

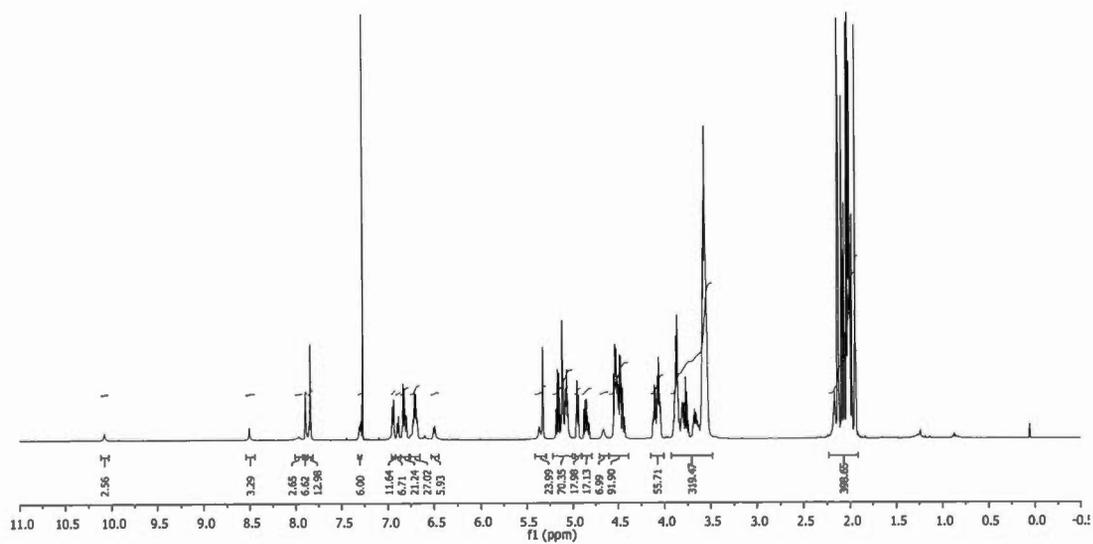
$^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 170.4, 170.3, 170.2, 170.1, 169.9, 169.7, 169.5 (7 $\times$ s,  $\text{COCH}_3$ ), 165.0 ( $\text{NHC}=\text{O}_{\text{core}}$ ), 163.9 ( $\text{NHC}=\text{O}$ ), 155.3 ( $\text{C}_a$ ), 155.3 ( $\text{C}_a$ ), 146.5 ( $\text{C}_{d'}$ ), 144.4 ( $\text{C}_d$ ), 144.1 ( $\text{C}_d$ ), 143.5 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 143.3 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 133.8 ( $\text{C}_q\text{-core}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{core}}$ ), 124.7 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 124.5 ( $\text{C}_{a'}$ ), 124.1 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 121.8 ( $\text{C}_c$ ), 120.9 ( $\text{C}_{c'}$ ), 120.7 ( $\text{C}_{b'}$ ), 115.2 ( $\text{C}_b$ ), 115.1 ( $\text{C}_b$ ), 101.0 ( $\text{C}_{1\text{gal}}$ ), 100.5 ( $\text{C}_{1\text{glc}}$ ), 76.2 ( $\text{C}_{4\text{glc}}$ ), 72.7 ( $\text{C}_{3\text{glc}}$ ), 72.5 ( $\text{C}_{5\text{glc}}$ ), 71.5 ( $\text{C}_{2\text{glc}}$ ), 70.9 ( $\text{C}_{3\text{gal}}$ ), 70.5 ( $\text{C}_{5\text{gal}}$ ), 70.5, 70.4, 70.4, 70.3, 70.2, 70.1, 70.1, 69.3, 69.1, 69.0 ( $\text{OCH}_2$ ), 68.9 ( $\text{C}_{2\text{gal}}$ ), 68.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 66.5 ( $\text{C}_{4\text{gal}}$ ), 62.1 ( $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 61.9 ( $\text{C}_{6\text{glc}}$ ), 61.6 ( $\text{OCH}_2$ ), 60.7 ( $\text{C}_{6\text{gal}}$ ), 52.7 ( $\text{N}_{\text{triazole}}\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 50.2 ( $\text{NCH}_2$ ), 50.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 35.8 ( $\text{C}_{\text{core}}\text{CONHCH}_2\text{C}_{\text{triazole}}$ ), 29.6, 20.8, 20.7, 20.6, 20.5, 20.5, 20.4 (7 $\times$ s,  $\text{COCH}_3$ ).

$^{31}\text{P NMR}$  (122 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 10.9-9.5 (m, 9P).

$m/z$  (ESI<sup>+</sup>-MS) for C<sub>687</sub>H<sub>906</sub>N<sub>69</sub>O<sub>354</sub>P<sub>9</sub> = 16074.6 [M+H]<sup>+</sup>; found 16074.1 (After deconvolution).

NMR diffusion studies (CDCl<sub>3</sub>):  $D = 1.65 \times 10^{-10}$  m<sup>2</sup>/s;  $d_s = 5.1$  nm.

GPC measurements (THF):  $M_w = 18970$  ;  $M_n = 18820$  , PDI ( $M_w/M_n$ ) = 1.008.



**Figure S100.** <sup>1</sup>H NMR spectrum of compound **25** (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz)

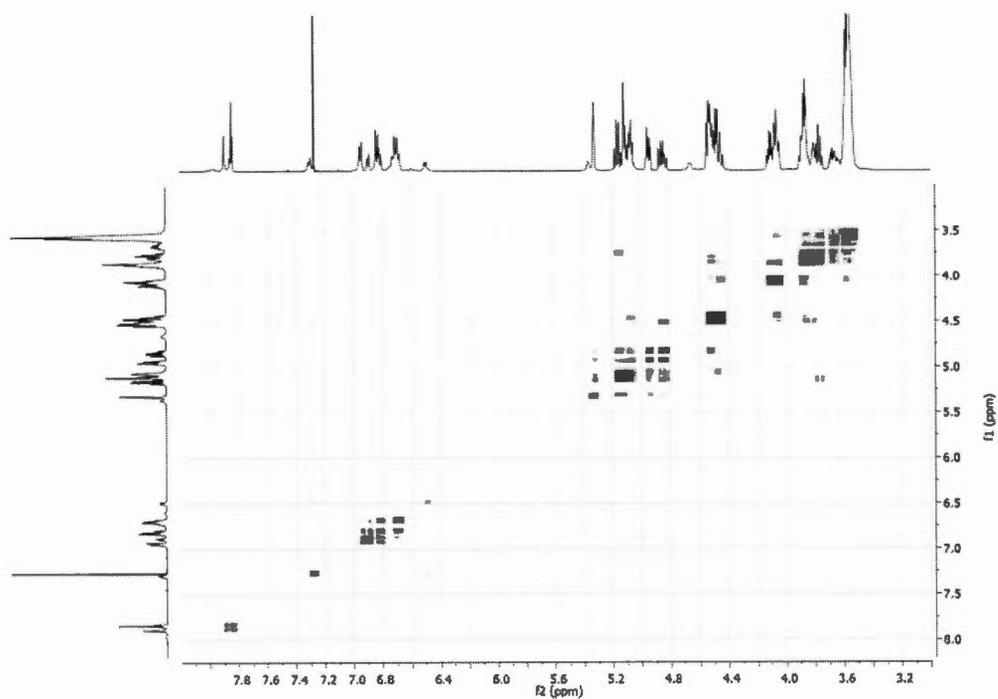


Figure S101. gCOSY spectrum of compound 25

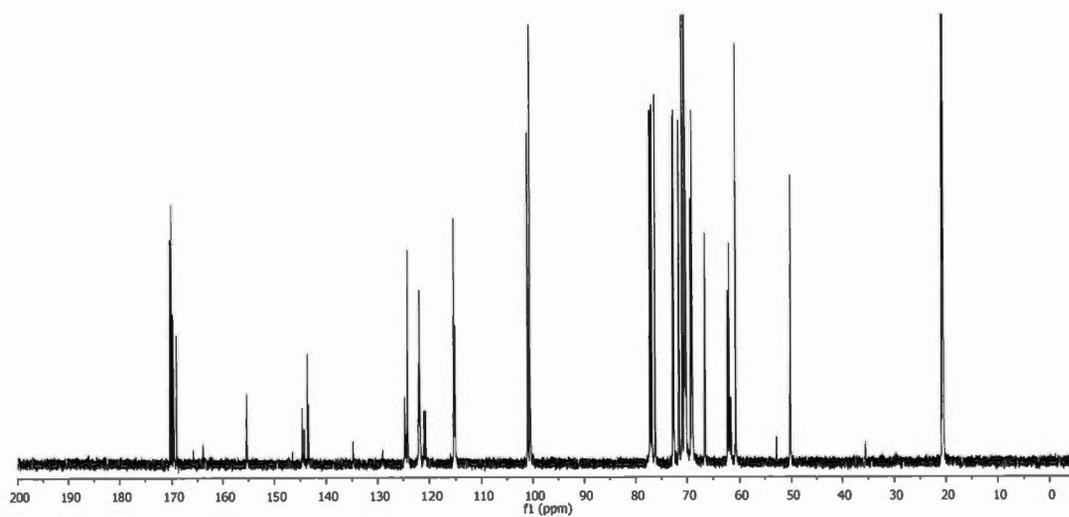


Figure S102. <sup>13</sup>C NMR spectrum of compound 25 (CDCl<sub>3</sub>, 150MHz)

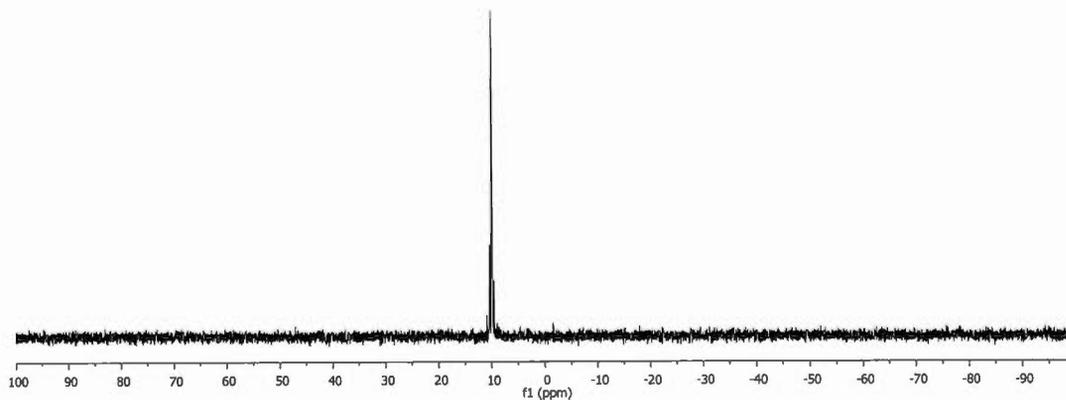
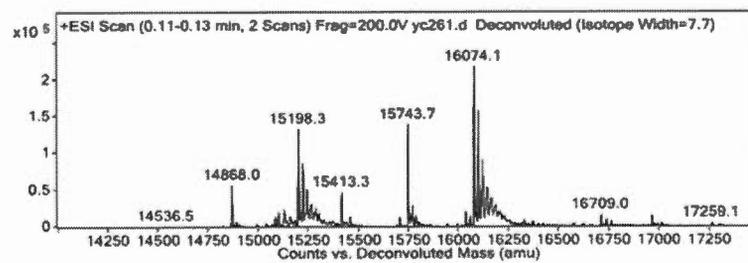
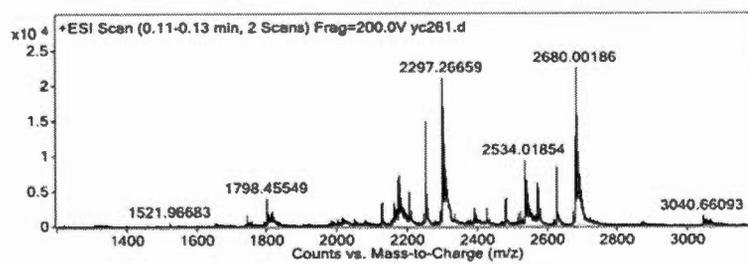
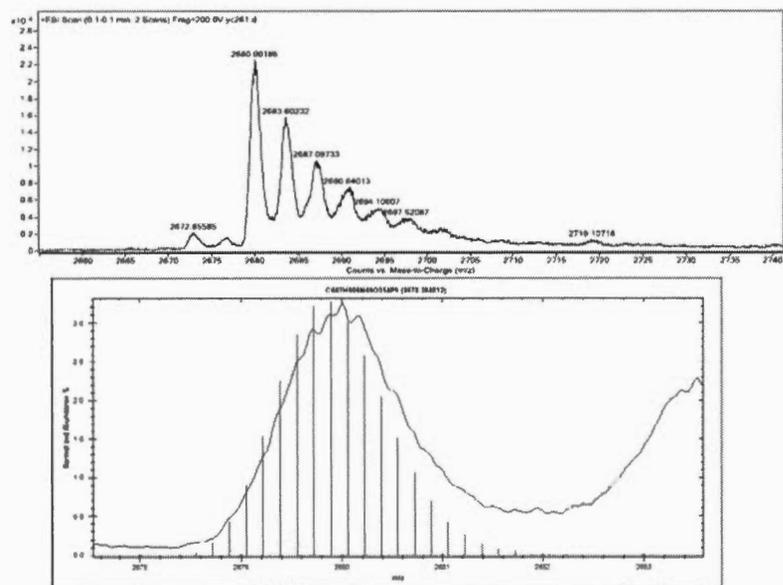
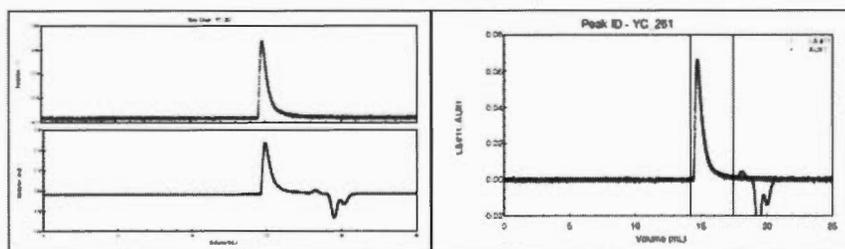


Figure S103.  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **25** ( $\text{CDCl}_3$ , 122MHz)





**Figure S104.** ESI<sup>+</sup>-MS spectra (deconvolution) of compound **25**



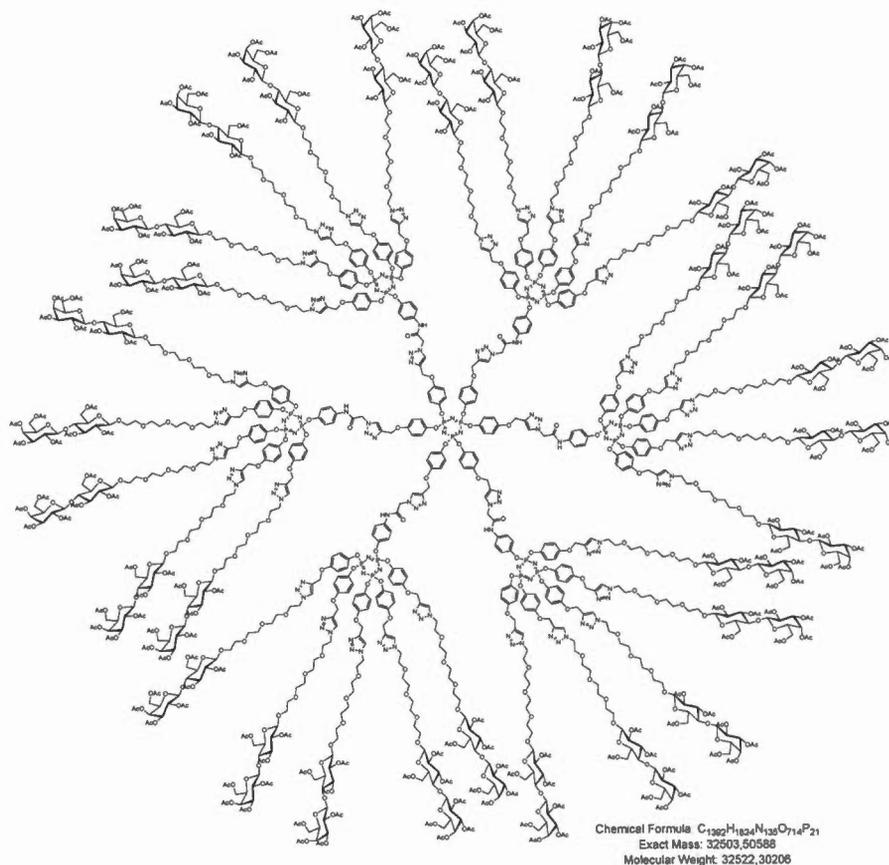
Polydispersity(Mw/Mn) : 1.008±0.126 (13%)  
 Polydispersity(Mz/Mn) : 1.014±0.221 (22%)

**Molar Mass Moments (g/mol)**

Mn : 1.882e+04 (8%)  
 Mw : 1.897e+04 (8%)  
 Mz : 1.909e+04 (19%)

**Figure S105.** GPC trace (in THF) for compound **25**

## Protected trivalent glycodendrimer 26



To a solution of hexapropargylated cyclotriphosphazene derivative **1** (2.40 mg, 2.36  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) in a 1:1 mixture of  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}_{\text{anh}}$  (5 mL), were added azido derivative **15** (100 mg, 19.0  $\mu\text{mol}$ , 8.1 eq.),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (4.71 mg, 18.8  $\mu\text{mol}$ , 8.0 eq.) and sodium ascorbate (3.74 mg, 18.8  $\mu\text{mol}$ , 8.0 eq.). While stirring, the mixture was first heated at  $50^\circ\text{C}$  for 3 hours in a 20 mL vial and at room temperature for additional 18 hours. Ethyl acetate (15 mL) was added and the solution was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate (10 mL), washed with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $2 \times 10$  mL), water (10 mL) and brine (5 mL). Organics were collected, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated to dryness *in vacuo* with rotary evaporator. Purification by flash

chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 100:0 to 85:15) afforded desired multivalent compound **26** (59 mg, 1.81  $\mu$ mol, 77%) as a white foam.

$R_f$  = 0.42, DCM/MeOH 92:8.

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 10.1 (br s, 6H, NH), 7.98 (s, 6H, *H*<sub>triazole</sub>), 7.86-7.80 (m, 30H, *H*<sub>triazole</sub>), 7.36-7.30 (m, 12H, *CH*<sub>b'</sub>), 6.97-6.54 (m, 156H, *CH*<sub>b</sub>, *CH*<sub>c</sub>, *CH*<sub>c'</sub>), 5.40 (br s, 12H, N<sub>triazole</sub>CH<sub>2</sub>CONH), 5.32 (d<sub>app</sub>, 30H, *H*<sub>4gal</sub>), 5.17-5.04 (m, 132H, *H*<sub>3glc</sub>, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>O, *H*<sub>2gal</sub>), 4.93 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> = 3.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub> = 7.1 Hz, 30H, *H*<sub>3gal</sub>), 4.87-4.82 (m, 30H, *H*<sub>2glc</sub>), 4.54-4.42 (m, 150H, CH<sub>2</sub>N, *H*<sub>1glc</sub>, *H*<sub>6aglc</sub>, *H*<sub>1gal</sub>), 4.12-4.04 (m, 90H, *H*<sub>6bglc</sub>, *H*<sub>6agal</sub>, *H*<sub>6bgal</sub>), 3.90-3.45 (510H, *H*<sub>5gal</sub>, *H*<sub>5glc</sub>, *H*<sub>4glc</sub>, OCH<sub>2</sub>), 2.11-1.92 (m, 630H, COCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 170.2, 170.2, 170.0, 169.9, 169.9, 169.7, 169.5 (7 $\times$ s, COCH<sub>3</sub>), 163.9 (C=O), 155.2 (C<sub>a</sub>), 146.5 (C<sub>d'</sub>), 144.4 (C<sub>d</sub>), 144.1 (C<sub>d</sub>), 143.4 (C<sub>triazole</sub>=CH), 143.2 (C<sub>triazole</sub>=CH), 134.8 (C<sub>a'</sub>), 125.2 (C<sub>triazole</sub>=CH), 124.6 (C<sub>triazole</sub>=CH), 124.1 (C<sub>triazole</sub>=CH), 121.9 (C<sub>c'</sub>), 121.7 (C<sub>b'</sub>), 120.9 (C<sub>c</sub>), 120.7 (C<sub>c</sub>), 115.9 (C<sub>b</sub>), 115.2 (C<sub>b</sub>), 115.1 (C<sub>b</sub>), 101.0 (C<sub>1gal</sub>), 100.5 (C<sub>1glc</sub>), 76.2 (C<sub>4glc</sub>), 72.7 (C<sub>3glc</sub>), 72.5 (C<sub>5glc</sub>), 71.5 (C<sub>2glc</sub>), 70.9 (C<sub>3gal</sub>), 70.5 (C<sub>5gal</sub>), 70.5, 70.4, 70.4, 70.3, 70.2, 70.1, 70.1, 69.3, 69.1, 69.0 (OCH<sub>2</sub>), 68.9 (C<sub>2gal</sub>), 68.9 (OCH<sub>2</sub>), 66.5 (C<sub>4gal</sub>), 62.1 (OCH<sub>2</sub>C=C), 61.9 (C<sub>6glc</sub>), 61.6 (OCH<sub>2</sub>), 60.7 (C<sub>6gal</sub>), 52.7 (N<sub>triazole</sub>CH<sub>2</sub>CONH), 50.2 (NCH<sub>2</sub>), 50.1 (NCH<sub>2</sub>), 29.6, 20.8, 20.7, 20.6, 20.5, 20.5, 20.4 (7 $\times$ s, COCH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P NMR** (122 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 10.2-9.7 (m, 21P).

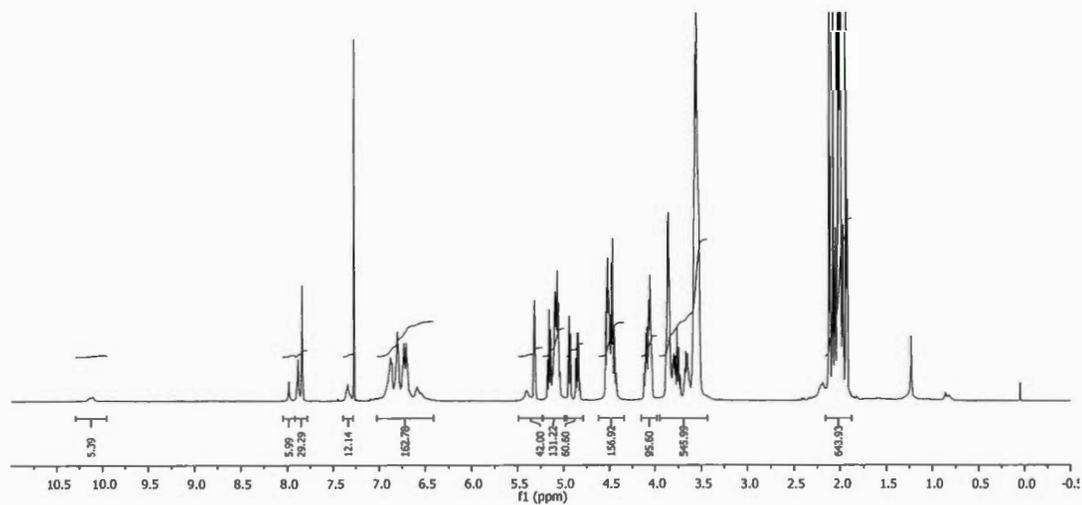
*m/z* (ESI<sup>+</sup>-MS) for C<sub>1392</sub>H<sub>1824</sub>N<sub>135</sub>O<sub>714</sub>P<sub>21</sub> = 32523.3 [*M*+H]<sup>+</sup>; found 32523.7 (After deconvolution) *with signals corresponding to losses of monomers (~876) and dendron(s) (~5290)*.

MALDI-TOF (DHB matrix): 32550.1, with signals corresponding to losses of monomers (~876) and dendron(s) (~5290).

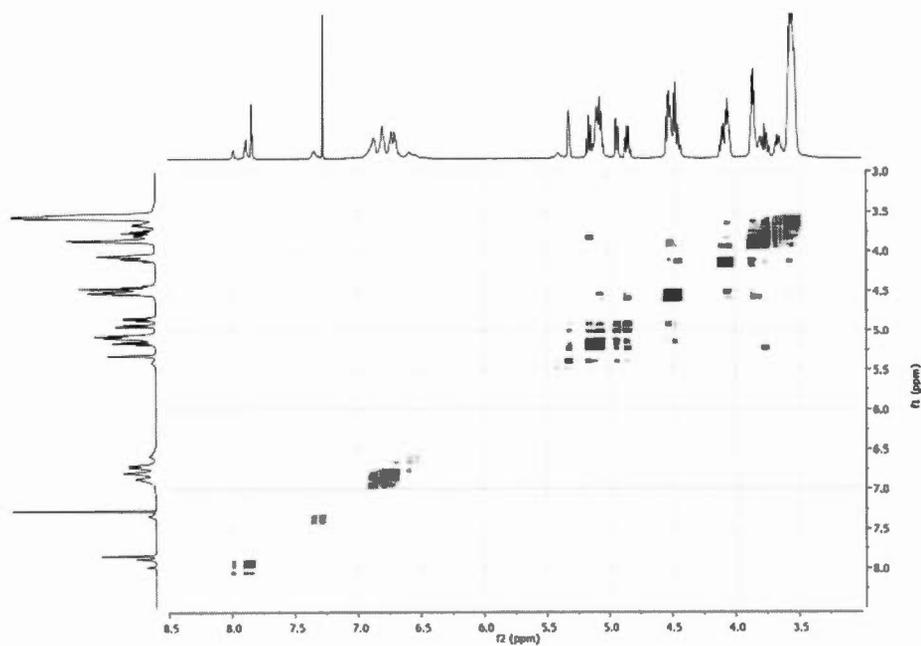
NMR diffusion studies (CDCl<sub>3</sub>):  $D = 1.08 \times 10^{-10}$  m<sup>2</sup>/s;  $d_s = 7.5$  nm.

GPC measurements (THF):  $M_w = 33560$  ;  $M_n = 33090$  , PDI ( $M_w/M_n$ ) = 1.014

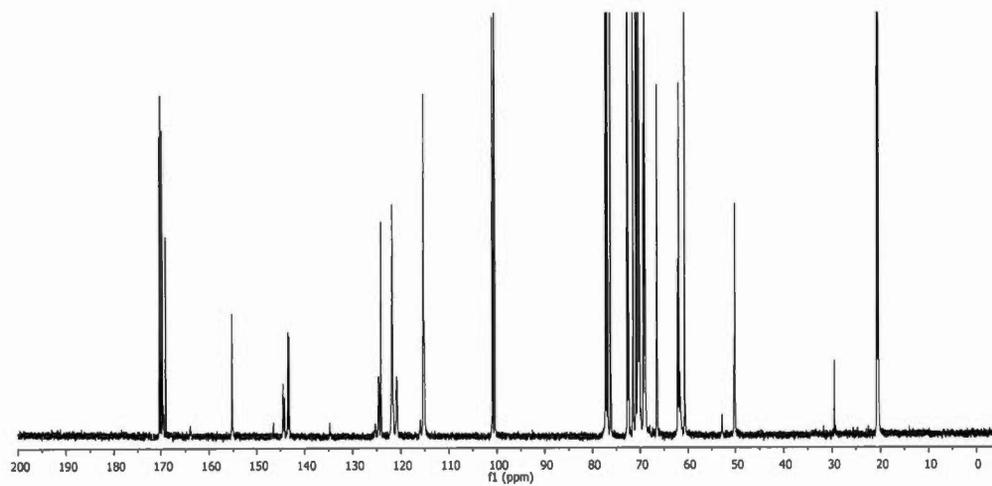
(CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N (1%)):  $M_w = 35320$  ;  $M_n = 34480$  , PDI ( $M_w/M_n$ ) = 1.025.



**Figure S106.** <sup>1</sup>H NMR spectrum of compound **26** (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz)



**Figure S107.** gCOSY spectrum of compound **26**



**Figure S108.** <sup>13</sup>C NMR spectrum of compound **26** (CDCl<sub>3</sub>, 150MHz)

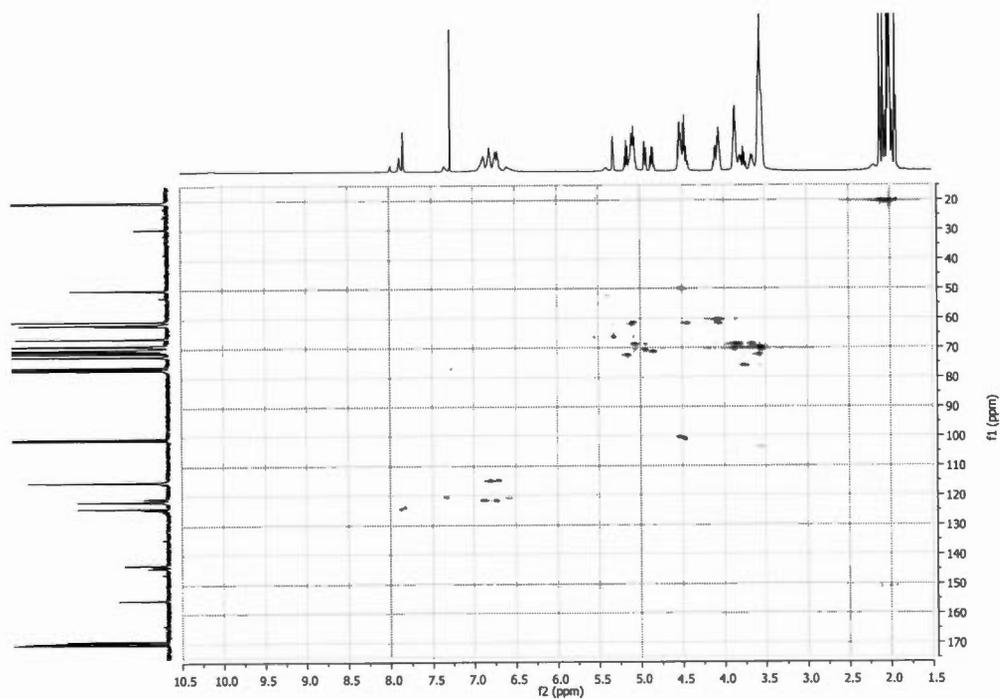


Figure S109. HMQC spectrum of compound **26**

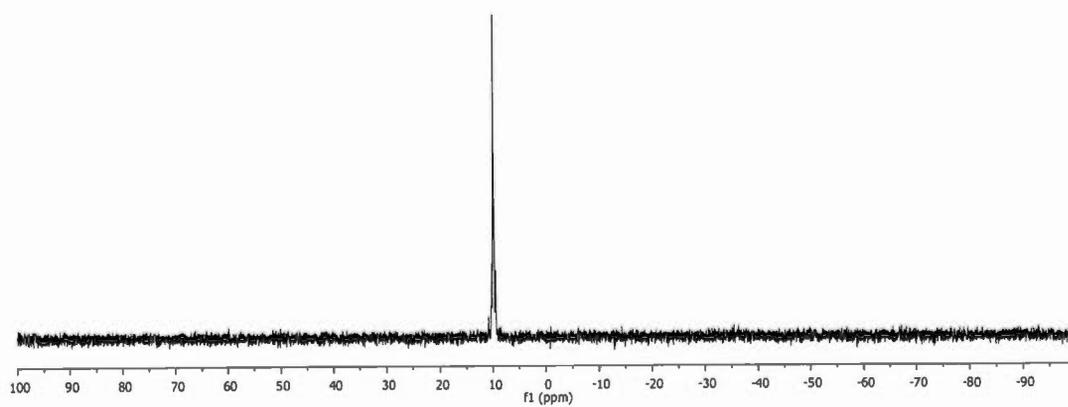


Figure S110. <sup>31</sup>P NMR spectrum of compound **26** (CDCl<sub>3</sub>, 122MHz)

## User Spectra

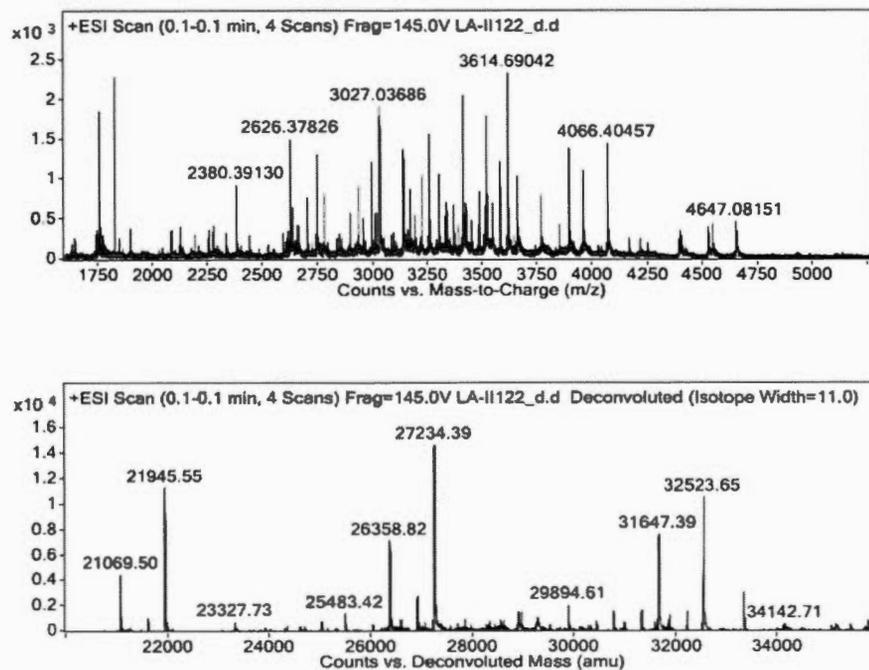
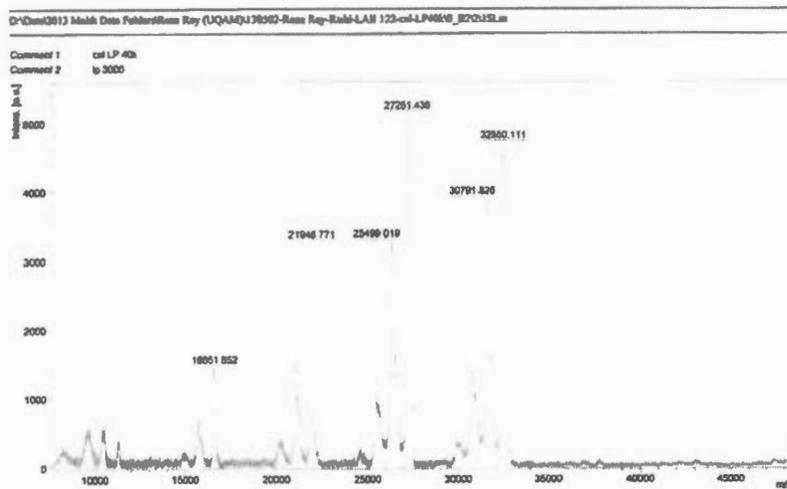
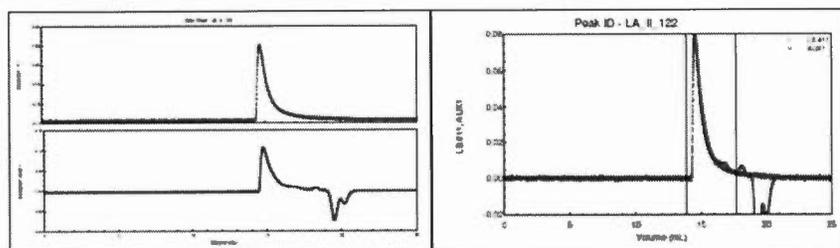
Figure S111. ESI<sup>+</sup>-MS spectrum (deconvolution) of compound 26

Figure S112. MALDI-TOF (DHB matrix) of compound 26

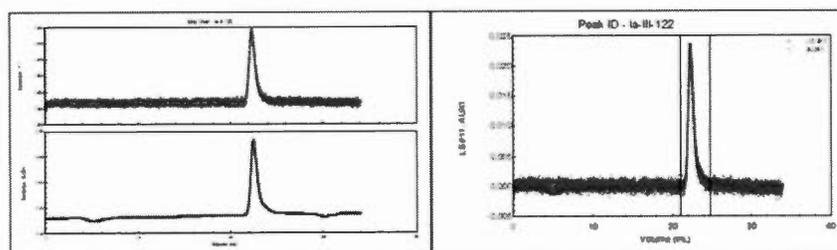


Polydispersity(Mw/Mn) : 1.014±0.126 (12%)  
 Polydispersity(Mz/Mn) : 1.031±0.231 (22%)

**Molar Mass Moments (g/mol)**

Mn : 3.309e+04 (8%)  
 Mw : 3.356e+04 (8%)  
 Mz : 3.412e+04 (20%)

**Figure S113.** GPC trace (in THF) for compound 26



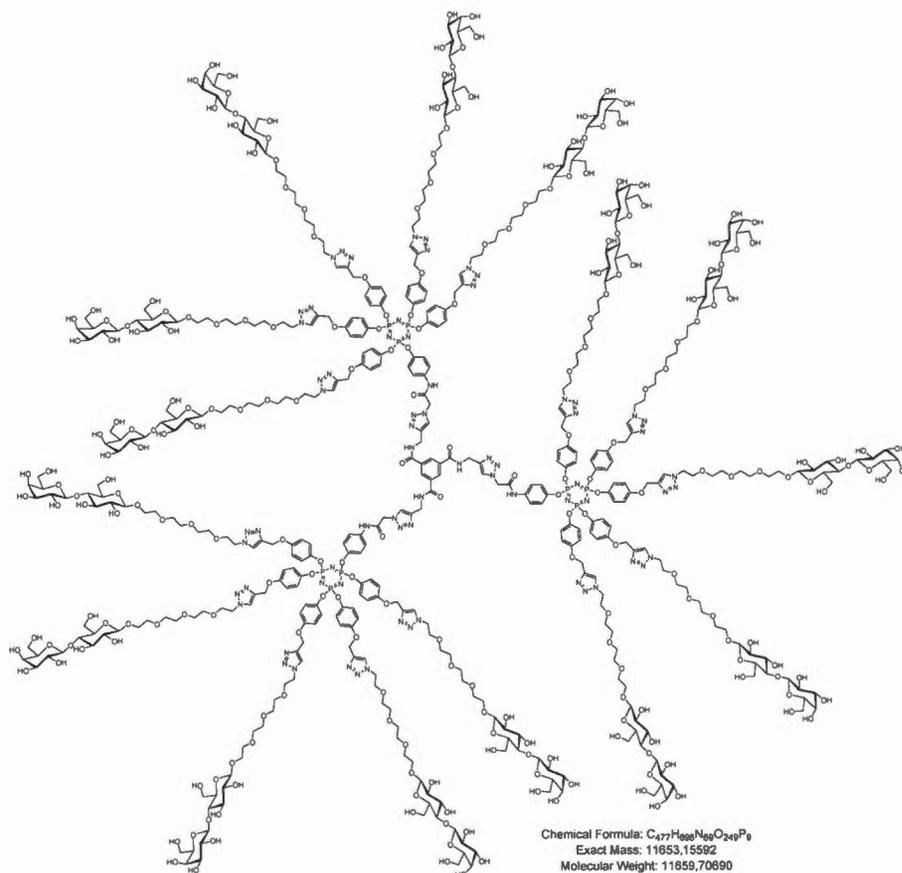
Polydispersity(Mw/Mn) : 1.025±0.176 (17%)  
 Polydispersity(Mz/Mn) : 1.049±0.304 (29%)

**Molar Mass Moments (g/mol)**

Mn : 3.448e+04 (12%)  
 Mw : 3.532e+04 (11%)  
 Mz : 3.615e+04 (26%)

**Figure S114.** GPC trace (in CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N (1%)) for compound 26

## Hydroxylated pentadecaivalent glycodendrimer **27**



Acetylated compound **25** (50.0 mg, 3.11  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in a dry mixture of MeOH/DCM (5 mL, 4:1) and a solution of sodium methoxide (1M in MeOH, 5  $\mu\text{L}$  every 20 minutes until precipitation) was added. An additional 100  $\mu\text{L}$  was then injected and the heterogeneous reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The solvent was then removed with a Pasteur pipette and another dry mixture of MeOH/DCM (5 mL, 4:1) is added to the residual oil. A vigorous agitation is maintained for an additional 15 min. period. After removal of the solvents with a Pasteur pipette, 2 mL of dry MeOH were added to the viscous residue under agitation. After 15 min., the MeOH was removed and the residue was dissolved in 3

mL of H<sub>2</sub>O, and the pH was adjusted to 7 with addition of ion-exchange resin (Amberlite IR 120 H<sup>+</sup>). After filtration, the solvent was removed under *vacuum* with rotary evaporator, lyophilized to yield the fully deprotected derivative **27** as an off-white solid (29.0 mg, 2.49 μmol, **80%**).

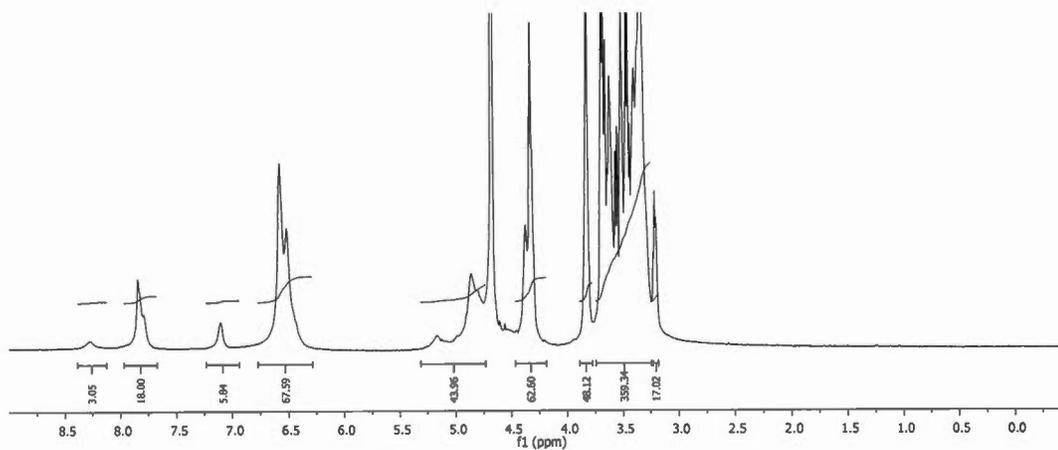
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, D<sub>2</sub>O, δ ppm): 8.27 (s, 3H, CH<sub>core</sub>), 7.86-7.75 (m, 18H, H<sub>triazole</sub>), 7.10 (br s, 6H, CH<sub>b'</sub>), 6.57-6.47 (m, 66H, CH<sub>b</sub>, CH<sub>c</sub>, CH<sub>c'</sub>), 5.17 (br s, 6H, N<sub>triazole</sub>CH<sub>2</sub>CO), 4.96-4.82 (br s, 36H, C<sub>q-triazole</sub>CH<sub>2</sub>O + CONHCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 4.40-4.30 (m, 60H, N<sub>triazole</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, H<sub>1glc</sub>, H<sub>1gal</sub>), 3.82 (m, 45H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, LacOCHHCH<sub>2</sub>), 3.75-3.27 (m, 330H, H<sub>3glc</sub>, H<sub>2gal</sub>, H<sub>3gal</sub>, H<sub>6bglc</sub>, H<sub>4gal</sub>, H<sub>6agal</sub>, H<sub>6bgal</sub>, H<sub>6aglc</sub>, H<sub>5gal</sub>, H<sub>5glc</sub>, H<sub>4glc</sub>, LacOCHHCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>), 3.33 (t<sub>app</sub>, 15H, H<sub>2glc</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, D<sub>2</sub>O, δ ppm): 167.1 (C=O), 165.2 (C=O), 156.6 (C<sub>a</sub>), 146.8 (C<sub>d'</sub>), 145.5 (C<sub>d</sub>), 144.5 (C<sub>d</sub>), 143.6 (C<sub>triazole</sub>=CH), 143.7 (C<sub>triazole</sub>=CH), 133.8 (C<sub>q-core</sub>), 129.9 (CH<sub>core</sub>), 125.9 (C<sub>triazole</sub>=CH), 125.4 (C<sub>a'</sub>), 122.4 (C<sub>triazole</sub>=CH), 121.7 (C<sub>c</sub> + C<sub>b'</sub> + C<sub>c'</sub>), 116.2 (C<sub>b</sub>), 103.7 (C<sub>1gal</sub>), 102.8 (C<sub>1glc</sub>), 79.1 (C<sub>4glc</sub>), 76.0 (C<sub>3glc</sub>), 75.4 (C<sub>5glc</sub>), 75.0 (C<sub>5gal</sub>), 73.5 (C<sub>2glc</sub>), 73.2 (C<sub>3gal</sub>), 71.6 (C<sub>2gal</sub>), 70.3, 70.2, 70.0, 69.4, (OCH<sub>2</sub>), 69.4 (C<sub>4gal</sub>), 69.2 (OCH<sub>2</sub>), 62.0 (OCH<sub>2</sub>C=C), 61.7 (C<sub>6glc</sub>), 60.7 (C<sub>6gal</sub>), 53.2 (N<sub>triazole</sub>CH<sub>2</sub>CO), 50.7 (NCH<sub>2</sub>), 36.8 (C<sub>core</sub>CONHCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>).

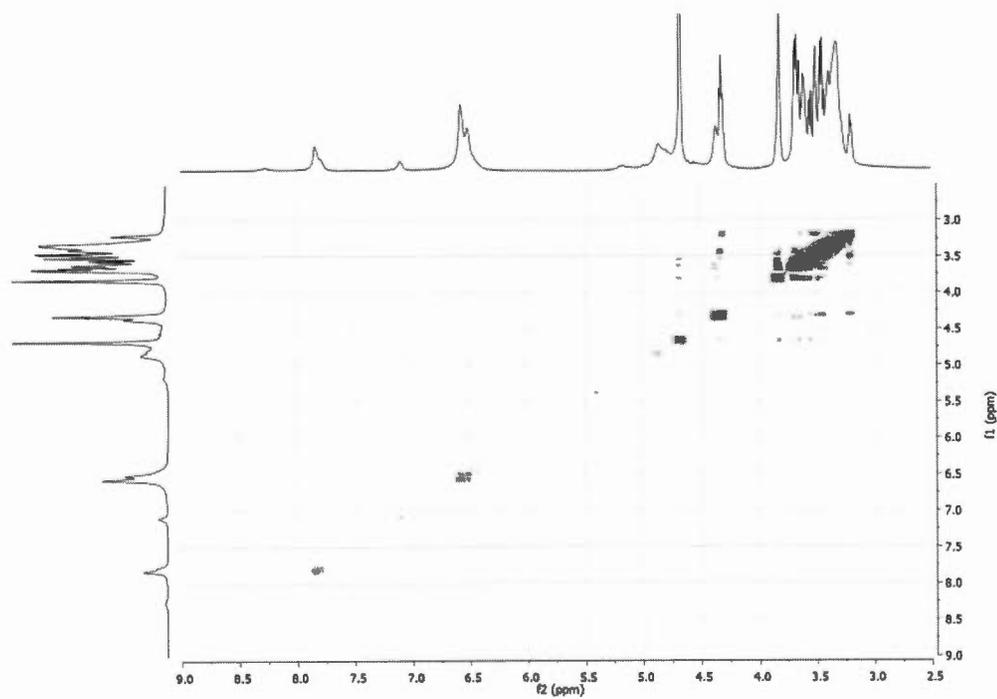
**<sup>31</sup>P NMR** (122 MHz, D<sub>2</sub>O, δ ppm): 10.2 (s, 9P).

*m/z* (ESI<sup>+</sup>-HRMS) for C<sub>477</sub>H<sub>696</sub>N<sub>69</sub>O<sub>249</sub>P<sub>9</sub> = 11660.7 [M+H]<sup>+</sup>, found 11660.6 (After deconvolution).

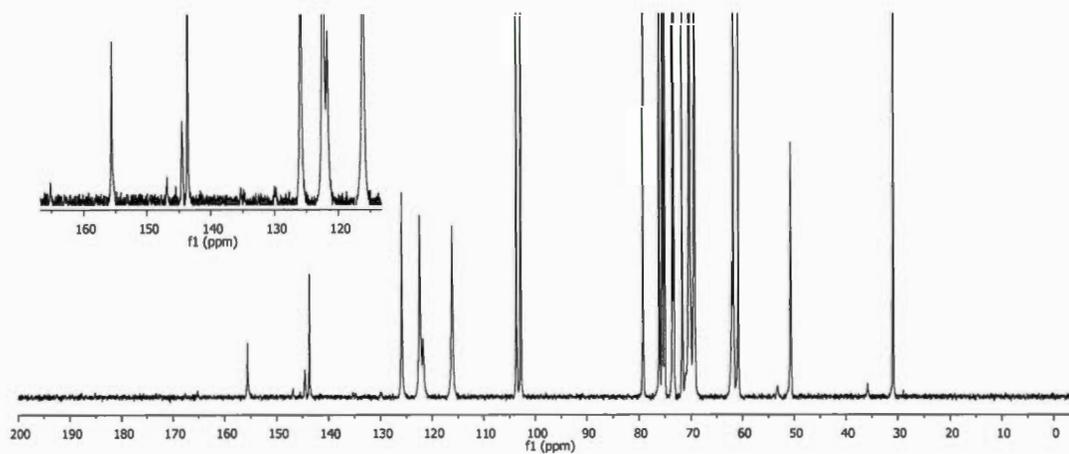
**NMR diffusion studies** (D<sub>2</sub>O):  $D = 0.70 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ ;  $d_s = 5.7 \text{ nm}$ .



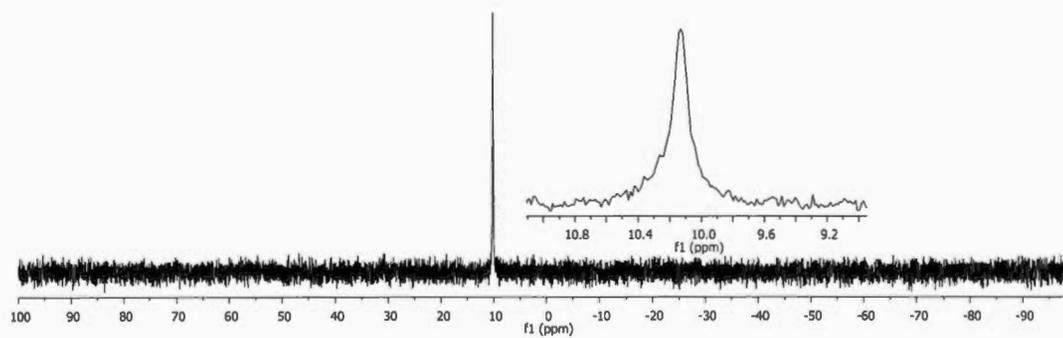
**Figure S115.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound 27 ( $\text{D}_2\text{O}$ , 600MHz)



**Figure S116.** gCOSY spectrum of compound 27



**Figure S117.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **27** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 150MHz, acetone as reference) (*insert*: Zoom of the aromatic section)



**Figure S118.**  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **27** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 122MHz)

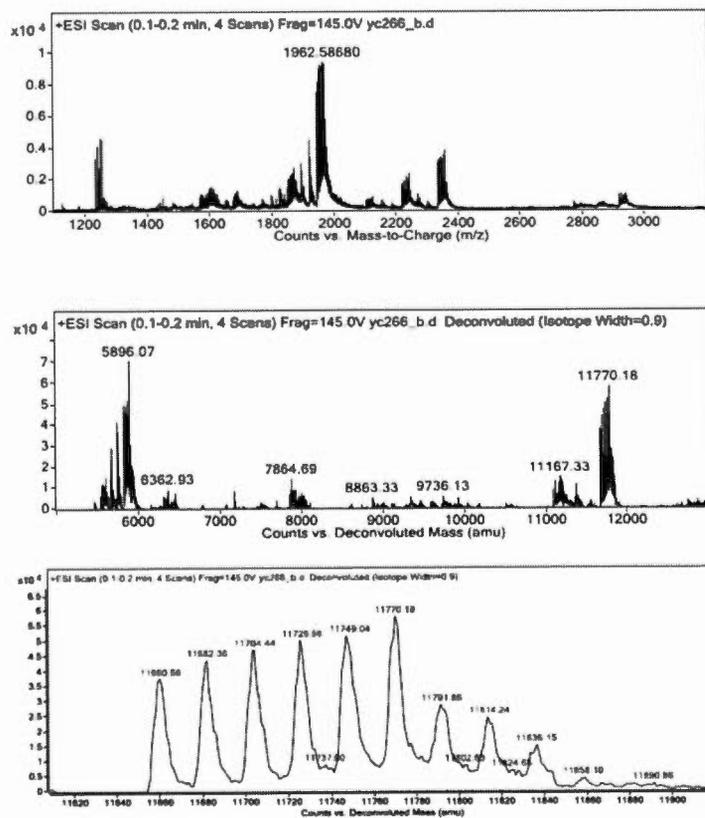
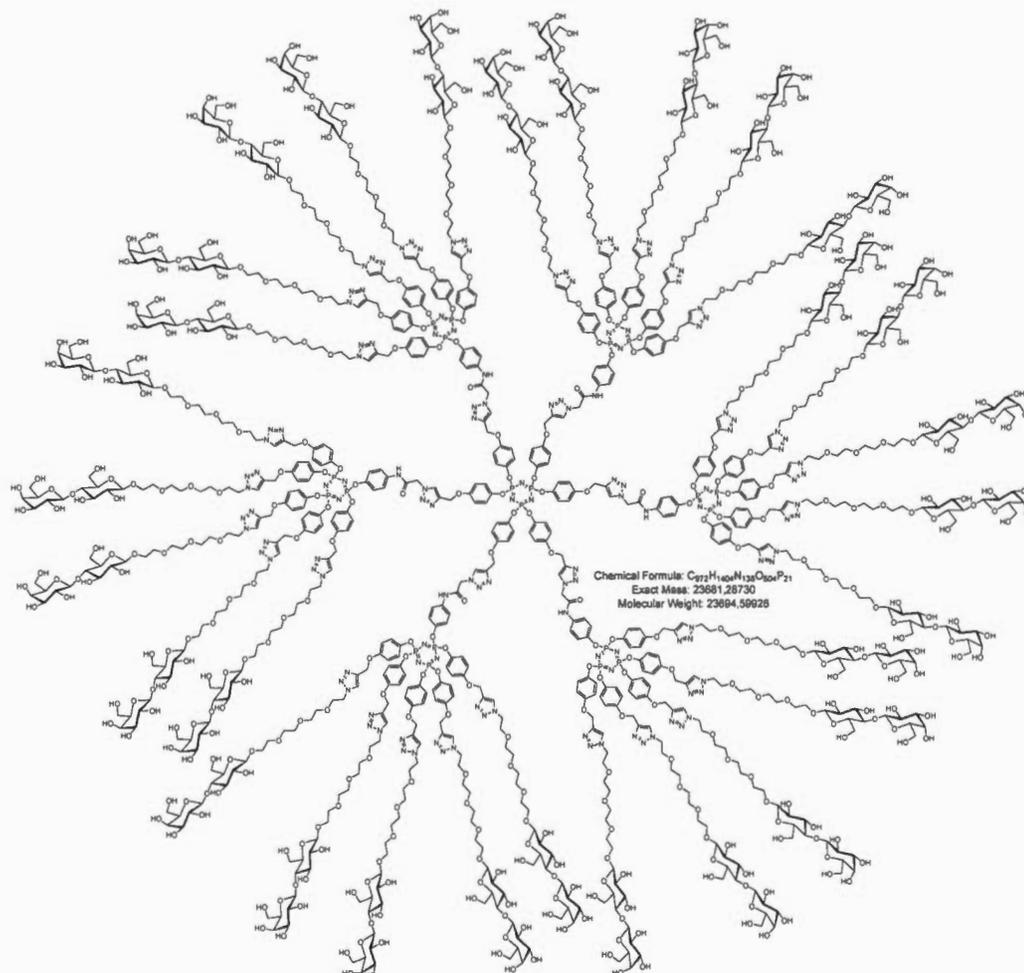


Figure S119. ESI<sup>+</sup>-MS spectrum of compound 27

## Hydroxylated tricontavalent glycodendrimer 28



Acetylated compound **26** (50.0 mg, 1.54  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in a dry mixture of MeOH/DCM (5 mL, 4:1) and a solution of sodium methoxide (1M in MeOH, 5  $\mu\text{L}$  every 20 minutes until precipitation) was added. An additional 100  $\mu\text{L}$  was then injected and the heterogeneous reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The solvent was then removed with a Pasteur pipette and another dry mixture of MeOH/DCM (5 mL, 4:1) is added to the residual oil. A vigorous agitation is maintained for an additional 15 min. period. After removal of the solvents with a

Pasteur pipette, 2 mL of dry MeOH were added to the viscous residue under agitation. After 15 min., the MeOH was removed and the residue was dissolved in 3 mL of H<sub>2</sub>O, and the pH was adjusted to 7 with addition of ion-exchange resin (Amberlite IR 120 H<sup>+</sup>). After filtration, the solvent was removed under *vacuum* with rotary evaporator, lyophilized to yield the fully deprotected derivative **28** as an off-white solid (29.0 mg, 1.22 μmol, **93%**).

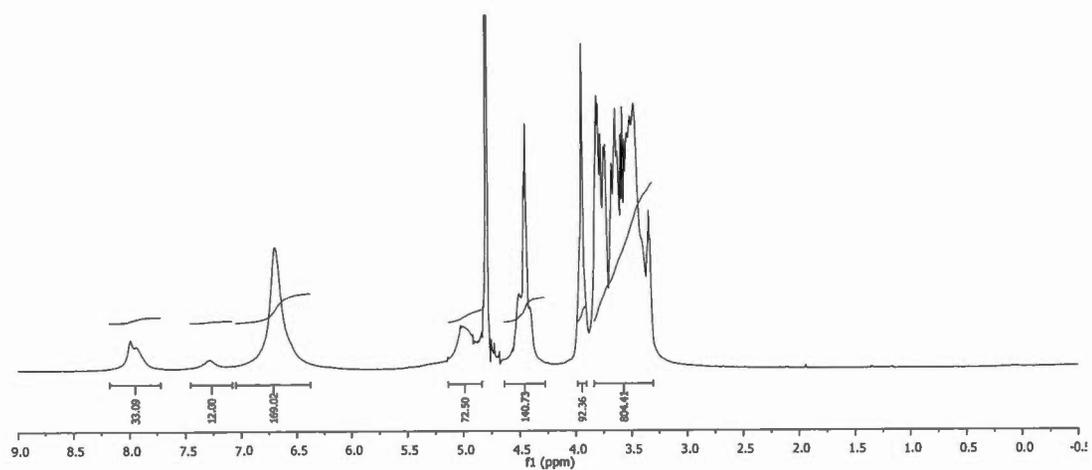
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, D<sub>2</sub>O, δ ppm): 7.99 (m, 36H, *H*<sub>triazole</sub>), 7.28 (br s, 12H, *CH*<sub>b'</sub>), 6.99 (m, 156H, *CH*<sub>b</sub>, *CH*<sub>c</sub>, *CH*<sub>c'</sub>, *CH*<sub>ar-core</sub>), 5.10-4.90 (br s, 72H, *C*<sub>q</sub>-triazole*CH*<sub>2</sub>O), 4.56-4.41 (m, 132H, *N*<sub>triazole</sub>*CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>2</sub>, *N*<sub>triazole</sub>*CH*<sub>2</sub>CO, *H*<sub>1glc</sub>, *H*<sub>1gal</sub>), 3.93 (m, 90H, *OCH*<sub>2</sub>*CH*<sub>2</sub>N, Lac*OCHHCH*<sub>2</sub>), 3.81-3.34 (m, 690H, *H*<sub>3glc</sub>, *H*<sub>2gal</sub>, *H*<sub>3gal</sub>, *H*<sub>6bglc</sub>, *H*<sub>4gal</sub>, *H*<sub>6agal</sub>, *H*<sub>6bgal</sub>, *H*<sub>6aglc</sub>, *H*<sub>5gal</sub>, *H*<sub>5glc</sub>, *H*<sub>4glc</sub>, Lac*OCHHCH*<sub>2</sub>, *OCH*<sub>2</sub>, *H*<sub>2glc</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, D<sub>2</sub>O, δ ppm): 167.1 (*C=O*) *not visible*, 165.2 (*C=O*) *not visible*, 156.6 (*C*<sub>a</sub>), 154.3 (*C*<sub>a-core</sub>), 146.8 (*C*<sub>d'</sub>), 145.5 (*C*<sub>d</sub>), 144.6 (*C*<sub>d</sub>), 143.7 (*C*<sub>triazole=CH</sub>), 143.7 (*C*<sub>triazole=CH</sub>), 136.5 (*C*<sub>a'</sub>), 125.9 (*C*<sub>triazole=CH</sub>), 122.4 (*C*<sub>triazole=CH</sub>), 121.0, 120.7 (*C*<sub>c</sub> + *C*<sub>b'</sub> + *C*<sub>c'</sub>), 116.2 (*C*<sub>b</sub>, *C*<sub>b-core</sub>), 103.7 (*C*<sub>1gal</sub>), 102.8 (*C*<sub>1glc</sub>), 79.1 (*C*<sub>4glc</sub>), 76.0 (*C*<sub>3glc</sub>), 75.4 (*C*<sub>5glc</sub>), 75.0 (*C*<sub>5gal</sub>), 73.5 (*C*<sub>2glc</sub>), 73.2 (*C*<sub>3gal</sub>), 71.6 (*C*<sub>2gal</sub>), 70.3, 70.2, (*OCH*<sub>2</sub>), 69.4 (*C*<sub>4gal</sub>), 69.2 (*OCH*<sub>2</sub>), 62.1 (*OCH*<sub>2</sub>*C=C*), 61.7 (*C*<sub>6glc</sub>), 60.8 (*C*<sub>6gal</sub>), 53.2 (*N*<sub>triazole</sub>*CH*<sub>2</sub>CO), 50.7 (*NCH*<sub>2</sub>).

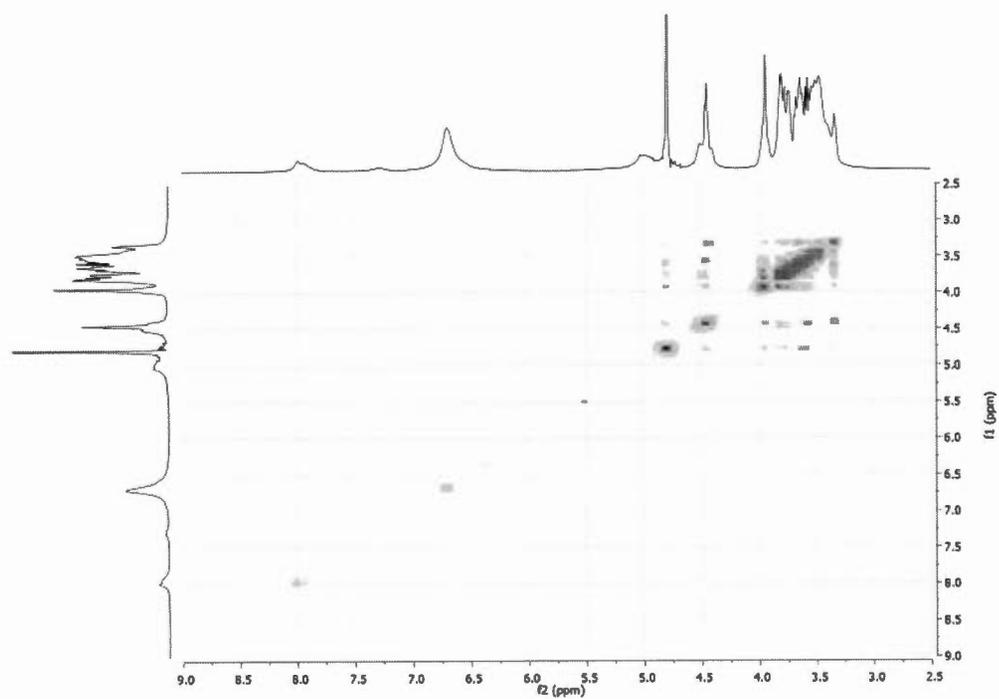
**<sup>31</sup>P NMR** (122 MHz, D<sub>2</sub>O, δ ppm): 10.2 (s, 21P).

*m/z* (MALDI-TOF) for C<sub>972</sub>H<sub>1404</sub>N<sub>135</sub>O<sub>504</sub>P<sub>21</sub> = 23694.6, found 23755.9 (*with signals corresponding to losses of dendron(s)*).

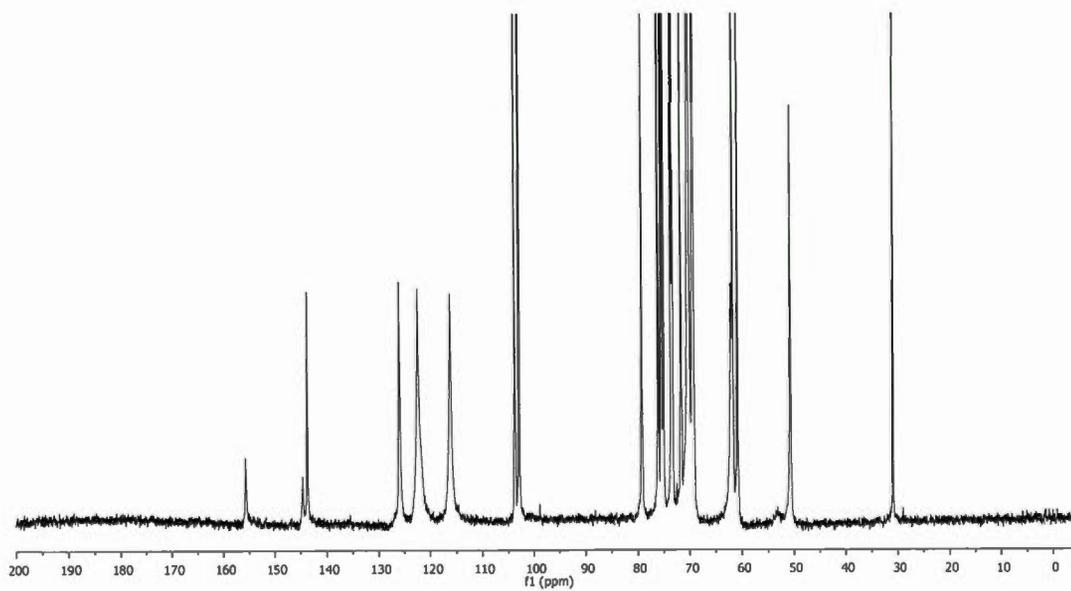
**NMR diffusion studies** (D<sub>2</sub>O): *D* = 0.56 × 10<sup>-10</sup> m<sup>2</sup>/s; *d<sub>s</sub>* = 7.2 nm.



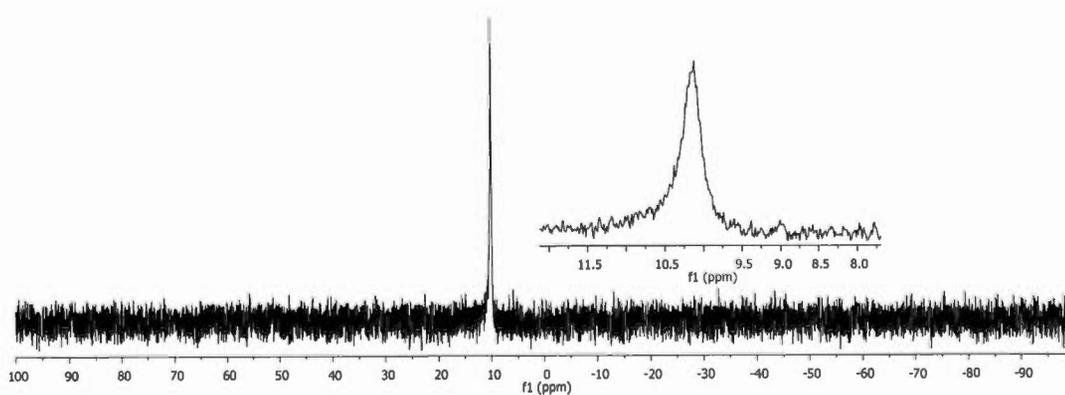
**Figure S120.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **28** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 600MHz)



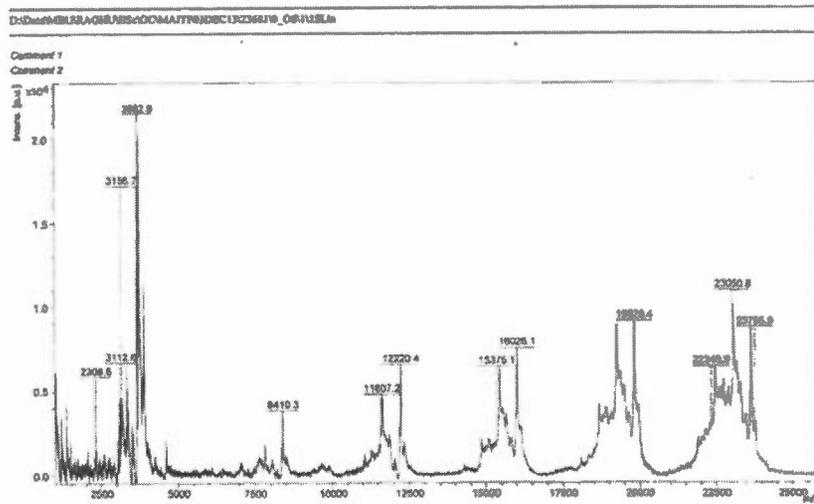
**Figure S121.** gCOSY spectrum of compound **28**



**Figure S122.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **28** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 150MHz, acetone as reference)

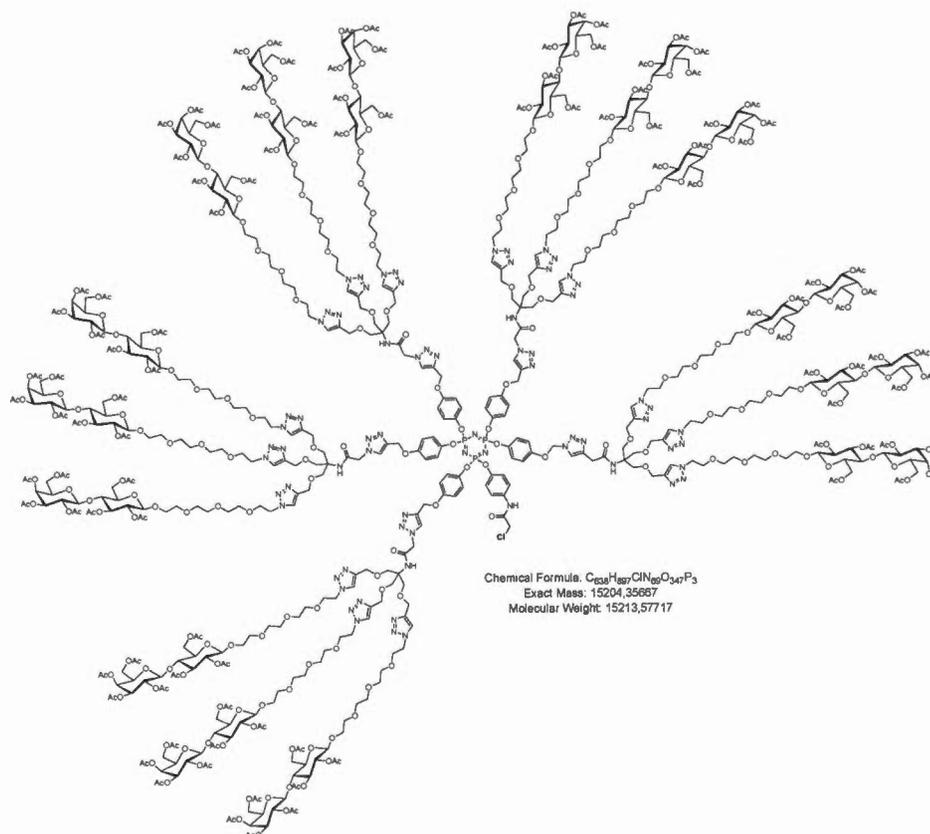


**Figure S123.**  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **28** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 122MHz)



**Figure S124.** MALDI-TOF (DHB matrix) spectrum for compound **26** ( $D_2O$ , 600MHz)

## AB<sub>15</sub> glycodendron with a focal Cl 29



To a stirring solution of **6** (9.8 mg, 9.3  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) and dendron **14** (174.2 mg, 60.7  $\mu\text{mol}$ , 6.5 eq.) in dry THF (2.5 mL) were added 2.5 mL of H<sub>2</sub>O and a mixture of CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (13.2 mg, 52.8  $\mu\text{mol}$ , 5.7 eq.) and sodium ascorbate (10.5 mg, 52.8  $\mu\text{mol}$ , 5.7 eq.). After stirring for 3 hours at 50°C in a 20 mL vial, the reaction was left stirring at room temperature for 18 hours (additional CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (7.0 mg) and sodium ascorbate (4.0 mg) were incorporated in the mixture after 5 hours of reaction). EtOAc (50 mL) was added and the solution was washed successively with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (3×25 mL), water (2×20 mL) and brine (10 mL). The organic phase was then dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure.

Column chromatography on silica (DCM/MeOH 100:0 to 93:7) afforded the desired compound **29** (103.0 mg, 6.77  $\mu$ mol, 73%) as a colorless oil.

$R_f$  = 0.18, DCM/MeOH 94:6

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 10.1 (5H, NH) *not visible*, 9.48 (br s, 1H, NH), 7.93-7.90 (m, 5H,  $H_{\text{triazole int}}$ ), 7.72-7.68 (s, 15H,  $H_{\text{triazole ext}}$ ), 7.35 (m, 2H,  $\text{CH}_b'$ ), 6.97-6.57 (m, 22H,  $\text{CH}_b$ ,  $\text{CH}_c$ ,  $\text{CH}_c'$ ), 5.30 (d<sub>app</sub>, 15H,  $H_{4\text{gal}}$ ), 5.15 (t<sub>app</sub>, 15H,  $H_{3\text{glc}}$ ), 5.08-5.05 (m, 25H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ,  $H_{2\text{gal}}$ ), 4.93 (dd,  $^3J_{2,3} = 3.4$  Hz,  $^3J_{3,4} = 7.0$  Hz, 15H,  $H_{3\text{gal}}$ ), 4.84 (t<sub>app</sub>, 15H,  $H_{2\text{glc}}$ ), 4.53-4.44 (m, 105H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $H_{1\text{glc}}$ ,  $H_{6\text{aglc}}$ ,  $H_{1\text{gal}}$ ), 4.17 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 4.11-4.03 (m, 45H,  $H_{6\text{bglc}}$ ,  $H_{6\text{agal}}$ ,  $H_{6\text{bgal}}$ ), 3.88-3.55 (m, 295H,  $\text{NHCOCH}_2\text{N}_{\text{triazole}}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $H_{5\text{gal}}$ ,  $H_{5\text{glc}}$ ,  $H_{4\text{glc}}$ ,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{HNC}_q\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.11-1.92 (m, 315H,  $\text{COCH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 170.3, 170.2, 170.0, 169.9, 169.7, 169.5, 169.0 (7 $\times$ s,  $\text{COCH}_3$ ), 167.1 (CONH), 165.1 (CONH), 155.3 ( $\text{C}_a$ ), 147.3 ( $\text{C}_d'$ ), 144.6 ( $\text{C}_d$ ), 144.3 ( $\text{C}_d$ ), 144.3, 144.2 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 143.5 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 134.6 ( $\text{C}_a'$ ), 125.4 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 125.1 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 123.7 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 121.8 ( $\text{C}_c$ ), 120.9 ( $\text{C}_b'$ ), 120.8 ( $\text{C}_c'$ ), 115.9, 115.1 ( $\text{C}_b$ ), 100.9 ( $\text{C}_{1\text{gal}}$ ), 100.5 ( $\text{C}_{1\text{glc}}$ ), 76.1 ( $\text{C}_{4\text{glc}}$ ), 72.7 ( $\text{C}_{3\text{glc}}$ ), 72.5 ( $\text{C}_{5\text{glc}}$ ), 71.5 ( $\text{C}_{2\text{glc}}$ ), 70.9 ( $\text{C}_{3\text{gal}}$ ), 70.5 ( $\text{C}_{5\text{gal}}$ ), 70.5, 70.4, 70.3, 70.1, 69.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 68.9 ( $\text{C}_{2\text{gal}}$ ), 68.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 68.5 ( $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.5 ( $\text{C}_{4\text{gal}}$ ), 64.5 ( $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 62.0 ( $\text{C}_q$ ), 61.9 ( $\text{C}_{6\text{glc}} + \text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ), 60.7 ( $\text{C}_{6\text{gal}}$ ), 60.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 52.5 ( $\text{N}_{\text{triazole}}\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 49.9 ( $\text{NCH}_2$ ), 43.5 ( $\text{COCH}_2\text{Cl}$ ), 20.7, 20.7, 20.6, 20.5, 20.5, 20.4 (7 $\times$ s,  $\text{COCH}_3$ ).

$^{31}\text{P NMR}$  (122 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9.8 (m, 3P).

$m/z$  (ESI<sup>+</sup> MS) for  $\text{C}_{638}\text{H}_{897}\text{ClN}_{69}\text{O}_{347}\text{P}_3 = 15214.6 [M+H]^+$ , found 15214.3 (After deconvolution).

NMR diffusion studies (CDCl<sub>3</sub>):  $D = 1.57 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ ;  $d_s = 5.1 \text{ nm}$ .

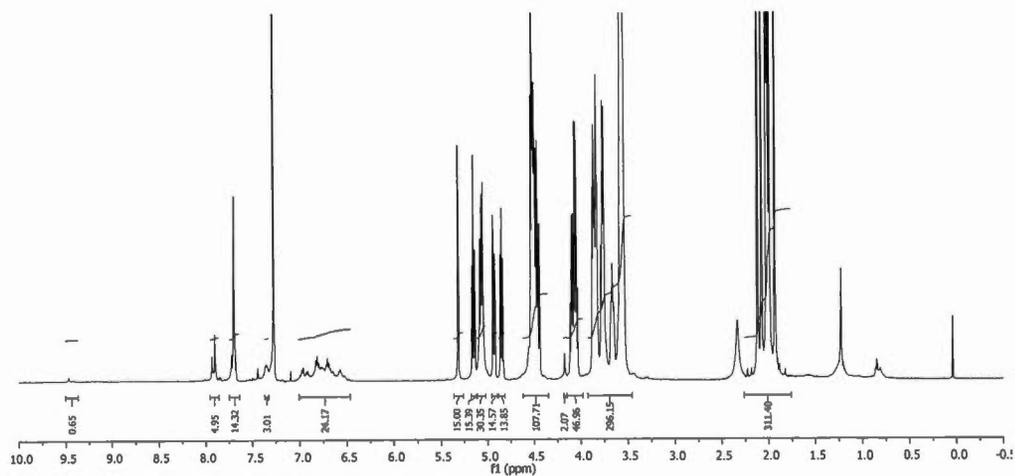


Figure S125. <sup>1</sup>H NMR spectrum of compound **29** (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz)

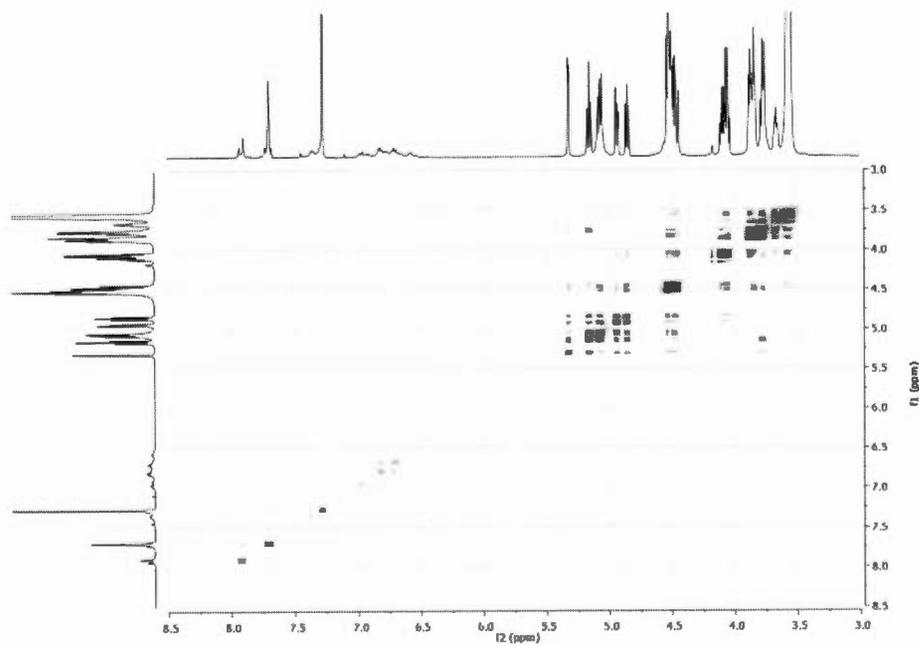


Figure S126. gCOSY spectrum of compound **29**

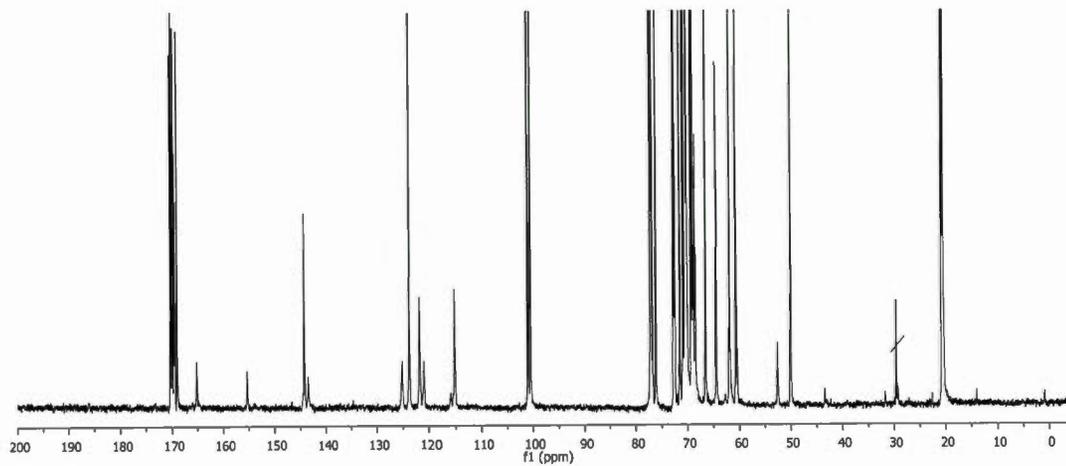


Figure S127.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound 29 ( $\text{CDCl}_3$ , 150MHz)

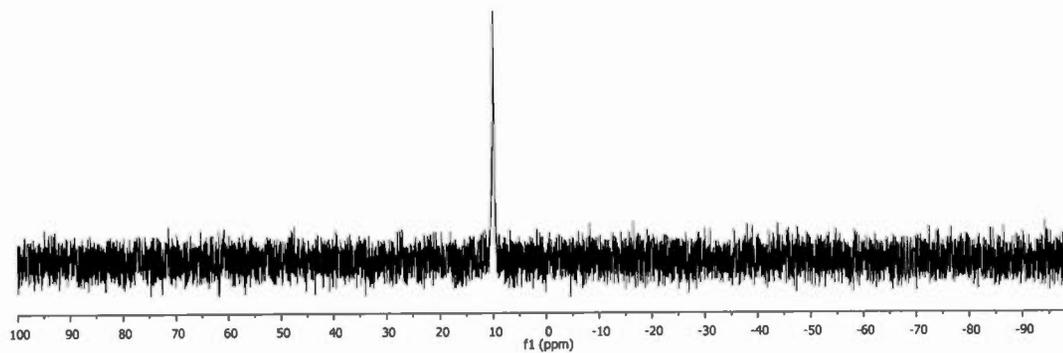


Figure S128.  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound 29 ( $\text{CDCl}_3$ , 122MHz)

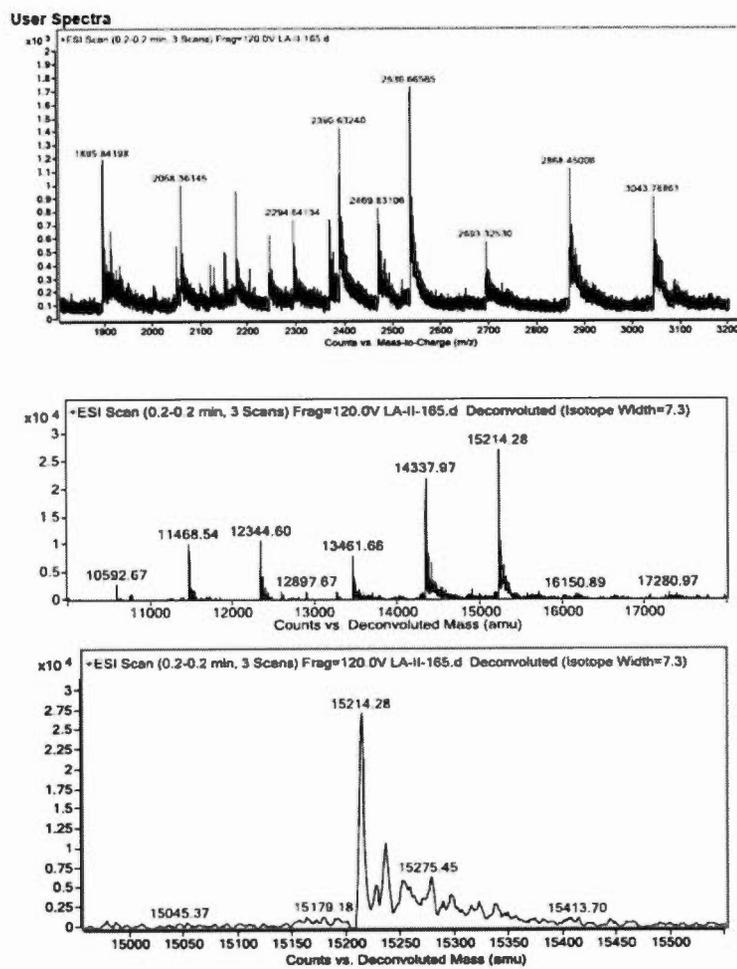
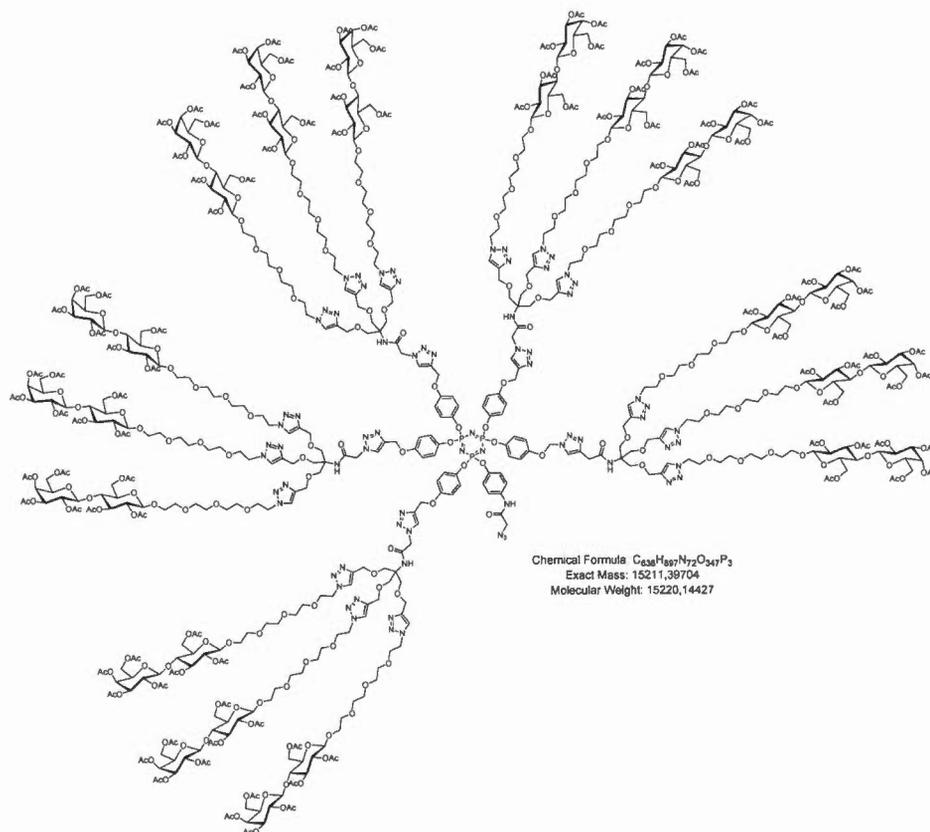


Figure S129. ESI<sup>+</sup>-MS spectrum (deconvolution) of compound 29

### AB<sub>15</sub> glycodendron with a focal N<sub>3</sub> **30**



To a stirring solution of **29** (129 mg, 8.48  $\mu$ mol, 1.0 eq) in dry DMF (2 mL) under a nitrogen atmosphere were added sodium azide (5.0 mg, 76  $\mu$ mol, 9.0 eq.) and sodium iodide (1.0 mg, 1.7  $\mu$ mol, 0.2 eq.). After stirring at 70°C for 5 hours under a nitrogen atmosphere, the mixture was stirred at room temperature for additional 15 hours. The solvent was removed under reduced pressure and EtOAc was added. Then the organic was washed successively with water (4 $\times$ 20 mL) and brine (3 $\times$ 10 mL). The organic phase was then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica (DCM/MeOH 100:0 to 90:10) afforded the desired compound **30** (98.0 mg, 6.44  $\mu$ mol, **76%**) as a colorless oil.

$R_f = 0.18$ , DCM/MeOH 94:6

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 10.1 (5H, NH) *not visible*, 9.48 (br s, 1H, NH), 7.93-7.90 (m, 5H,  $H_{\text{triazole int}}$ ), 7.73-7.67 (s, 15H,  $H_{\text{triazole ext}}$ ), 7.33 (m, 2H,  $\text{CH}_b'$ ), 6.99-6.57 (m, 22H,  $\text{CH}_b$ ,  $\text{CH}_c$ ,  $\text{CH}_c'$ ), 5.30 ( $d_{\text{app}}$ , 15H,  $H_{4\text{gal}}$ ), 5.16 ( $t_{\text{app}}$ , 15H,  $H_{3\text{glc}}$ ), 5.09-5.04 (m, 25H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ,  $H_{2\text{gal}}$ ), 4.92 (dd,  $^3J_{2,3} = 3.4$  Hz,  $^3J_{3,4} = 7.0$  Hz, 15H,  $H_{3\text{gal}}$ ), 4.84 ( $t_{\text{app}}$ , 15H,  $H_{2\text{glc}}$ ), 4.53-4.44 (m, 105H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $H_{1\text{glc}}$ ,  $H_{6\text{aglc}}$ ,  $H_{1\text{gal}}$ ), 4.11-4.03 (m, 47H,  $H_{6\text{bglc}}$ ,  $H_{6\text{agal}}$ ,  $H_{6\text{bgal}}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 3.84-3.52 (m, 295H,  $\text{NHCOCH}_2\text{N}_{\text{triazole}}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $H_{5\text{gal}}$ ,  $H_{5\text{glc}}$ ,  $H_{4\text{glc}}$ ,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{HNCOCH}_2\text{O}$ ), 2.11-1.92 (m, 315H,  $\text{COCH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 170.2, 170.2, 170.0, 169.9, 169.6, 169.5, 168.9 (7 $\times$ s,  $\text{COCH}_3$ ), 166.0 (CONH), 165.0 (CONH), 155.2 ( $\text{C}_a$ ), 147.3 ( $\text{C}_d'$ ), 144.6 ( $\text{C}_d$ ), 144.5 ( $\text{C}_d$ ), 144.3, 144.2 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 143.4 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 134.6 ( $\text{C}_a'$ ), 125.3 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 125.1 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 123.7 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 121.7 ( $\text{C}_c$ ), 120.8 ( $\text{C}_b'$ ), 120.8 ( $\text{C}_c'$ ), 115.8, 115.1 ( $\text{C}_b$ ), 100.9 ( $\text{C}_{1\text{gal}}$ ), 100.4 ( $\text{C}_{1\text{glc}}$ ), 76.1 ( $\text{C}_{4\text{glc}}$ ), 72.6 ( $\text{C}_{3\text{glc}}$ ), 72.4 ( $\text{C}_{5\text{glc}}$ ), 71.4 ( $\text{C}_{2\text{glc}}$ ), 70.8 ( $\text{C}_{3\text{gal}}$ ), 70.4 ( $\text{C}_{5\text{gal}}$ ), 70.4, 70.3, 70.2, 69.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 68.9 ( $\text{C}_{2\text{gal}}$ ), 68.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 68.4 ( $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.4 ( $\text{C}_{4\text{gal}}$ ), 64.4 ( $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 62.0 ( $\text{C}_q$ ), 61.9 ( $\text{C}_{6\text{glc}} + \text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ), 60.7 ( $\text{C}_{6\text{gal}}$ ), 60.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 52.5 ( $\text{N}_{\text{triazole}}\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 52.1 ( $\text{COCH}_2\text{N}_3$ ), 49.9 ( $\text{NCH}_2$ ), 20.7, 20.7, 20.6, 20.5, 20.5, 20.4 (7 $\times$ s,  $\text{COCH}_3$ ).

$^{31}\text{P NMR}$  (122 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9.8 (m, 3P).

$m/z$  (ESI $^+$  MS) for  $\text{C}_{638}\text{H}_{897}\text{ClN}_{69}\text{O}_{347}\text{P}_3 = 15221.1$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ , found 15220.6 (After deconvolution).

**GPC measurements** (THF):  $M_w = 16580$  ;  $M_n = 15400$  , PDI ( $M_w/M_n$ ) = 1.077.

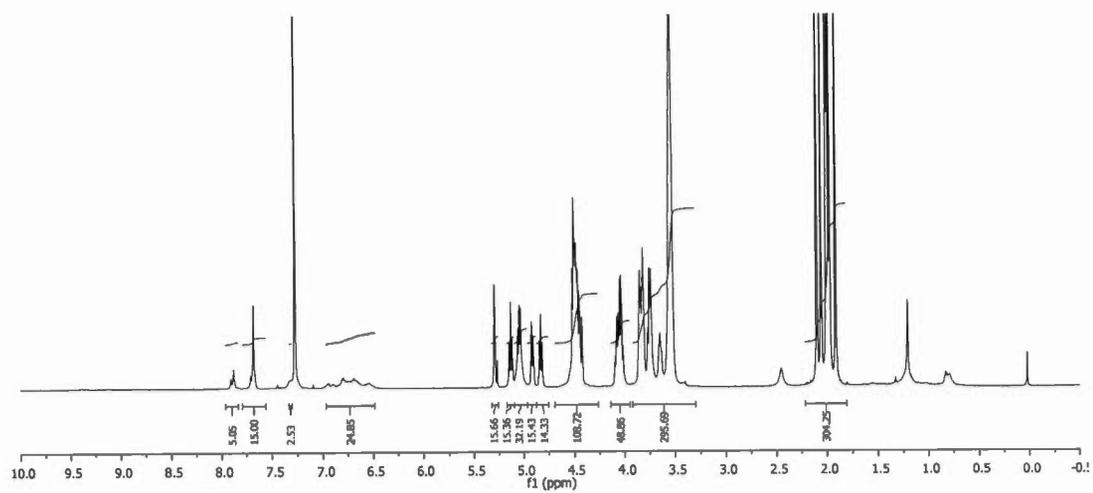


Figure S130.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **30** ( $\text{CDCl}_3$ , 600MHz)

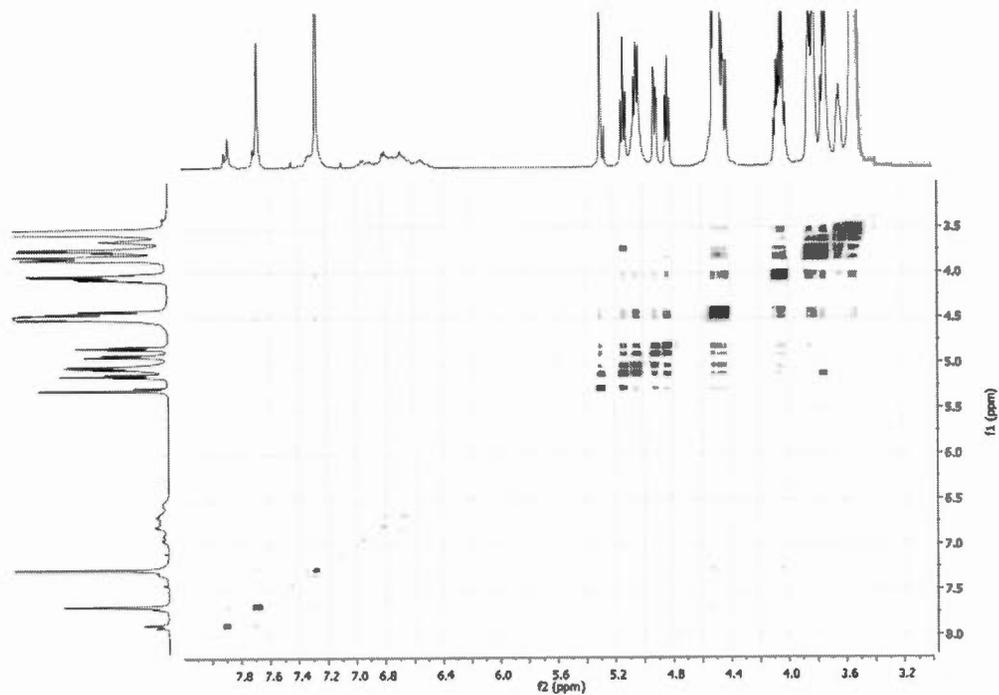
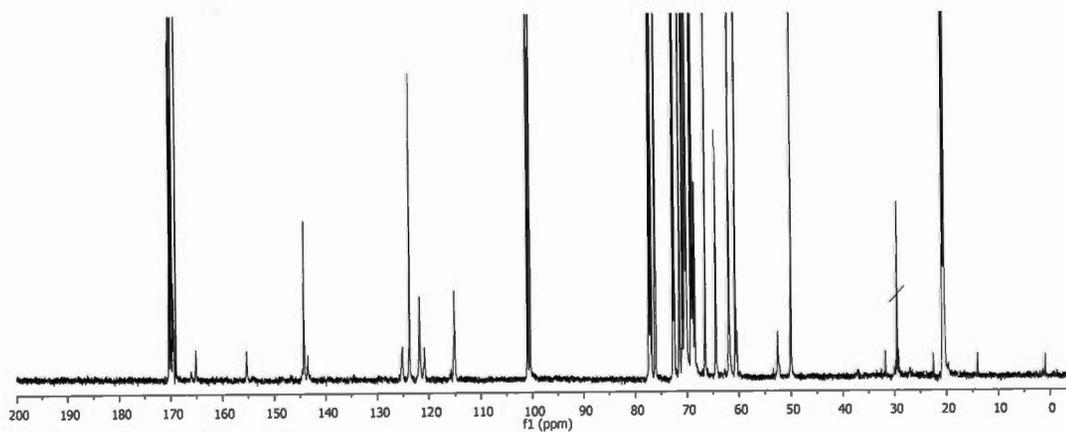
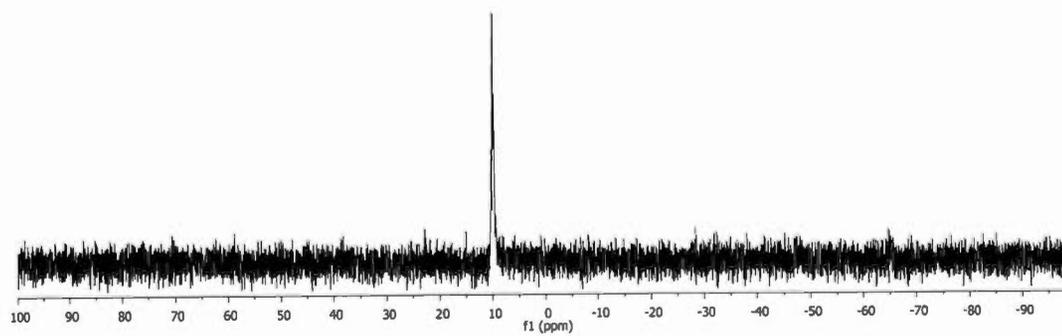


Figure S131. gCOSY spectrum of compound **30**



**Figure S132.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **30** ( $\text{CDCl}_3$ , 150MHz)



**Figure S133.**  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **30** ( $\text{CDCl}_3$ , 122MHz)

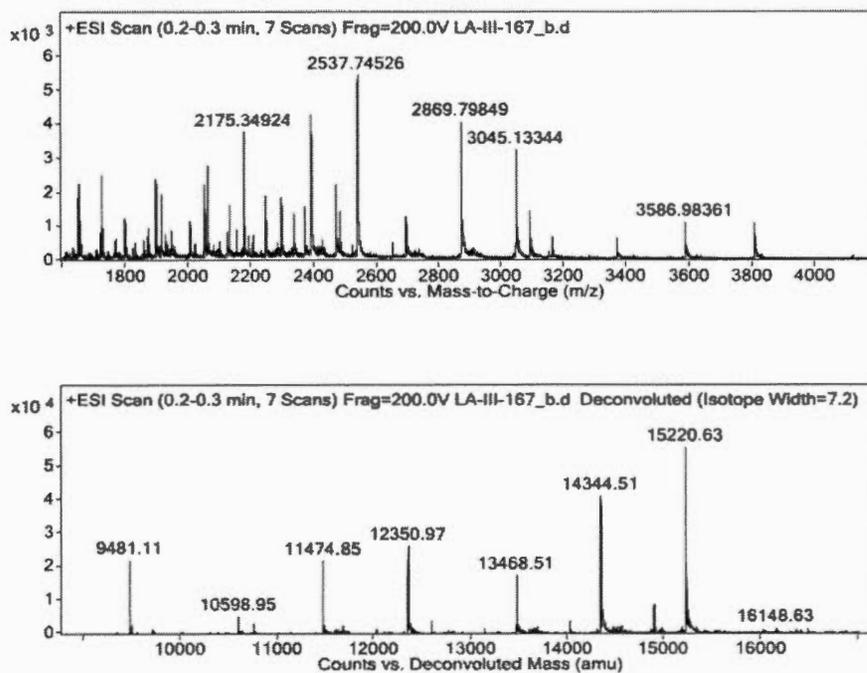
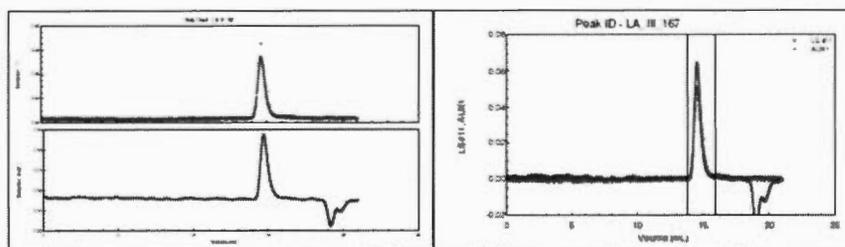


Figure S134. ESI+-MS spectrum (deconvolution) of compound 30



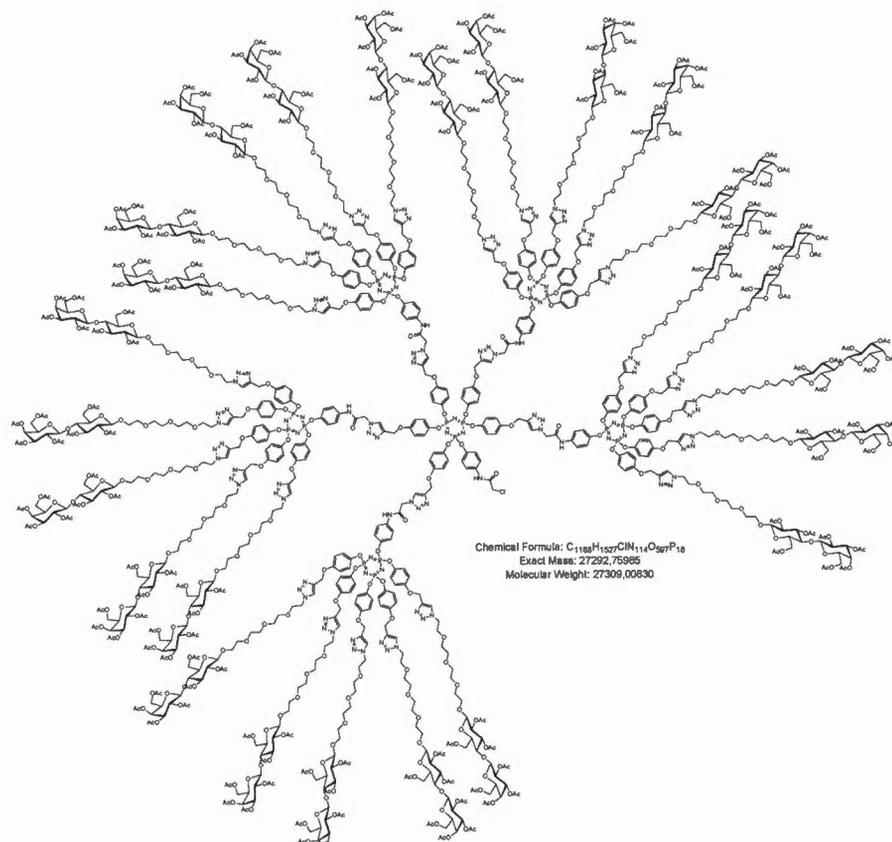
Polydispersity(Mw/Mn) : 1.077 $\pm$ 0.160 (15%)  
 Polydispersity(Mz/Mn) : 2.004 $\pm$ 0.576 (29%)

Molar Mass Moments (g/mol)

Mn : 1.540e+04 (10%)  
 Mw : 1.658e+04 (10%)  
 Mz : 3.087e+04 (26%)

Figure S135. GPC trace (in THF) for compound 30

## AB<sub>25</sub> glycodendron with a focal N<sub>3</sub> 31



To a solution of cyclotriphosphazene core **6** (1.86 mg, 1.76  $\mu$ mol, 1.0 eq.) in a 1:1 mixture of H<sub>2</sub>O/THF<sub>anh</sub> (5 mL), were added azido derivative **15** (60 mg, 11.4  $\mu$ mol, 6.5 eq.), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (2.86 mg, 11.4  $\mu$ mol, 6.5 eq.) and sodium ascorbate (2.23 mg, 11.4  $\mu$ mol, 6.5 eq.). While stirring, the mixture was first heated at 50°C for 3 hours in a 20 mL vial and at room temperature for additional 18 hours. Ethyl acetate (15 mL) was added and the solution was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate (10 mL), washed with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (2×10 mL), water (10 mL) and brine (5 mL). Organics were collected, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to dryness *in vacuo* with rotary evaporator. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>,

DCM/MeOH 100:0 to 85:15) afforded desired multivalent compound **31** (40.0 mg, 1.46  $\mu\text{mol}$ , **83%**) as a yellowish foam.

$R_f = 0.32$ , DCM/MeOH 92:8.

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 10.15 (br s, 5H, NH), 9.45 (br s, 1H,  $\text{NHCOCH}_2\text{Cl}$ ), 8.03 + 7.98 (2 $\times$ s, 5H,  $H_{\text{int.triazole}}$ ), 7.89-7.83 (m, 25H,  $H_{\text{ext.triazole}}$ ), 7.35-7.30 (m, 12H,  $\text{CH}_b$ ), 6.97-6.54 (m, 132H,  $\text{CH}_b$ ,  $\text{CH}_c$ ,  $\text{CH}_c'$ ), 5.40 (br s, 10H,  $\text{N}_{\text{triazole}}\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 5.32 (d<sub>app</sub>, 25H,  $H_{4\text{gal}}$ ), 5.17-5.04 (m, 110H,  $H_{3\text{glc}}$ ,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ,  $H_{2\text{gal}}$ ), 4.93 (dd,  $^3J_{2,3} = 3.3$  Hz,  $^3J_{3,4} = 7.1$  Hz, 25H,  $H_{3\text{gal}}$ ), 4.87-4.82 (m, 25H,  $H_{2\text{glc}}$ ), 4.54-4.42 (m, 125H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $H_{1\text{glc}}$ ,  $H_{6\text{aglc}}$ ,  $H_{1\text{gal}}$ ), 4.22 (br s, 2H,  $\text{NHCOCH}_2\text{Cl}$ ), 4.11-4.02 (m, 75H,  $H_{6\text{bglc}}$ ,  $H_{6\text{agal}}$ ,  $H_{6\text{bgal}}$ ), 3.92-3.44 (m, 425H,  $H_{5\text{gal}}$ ,  $H_{5\text{glc}}$ ,  $H_{4\text{glc}}$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 2.11-1.92 (m, 525H,  $\text{COCH}_3$ ).

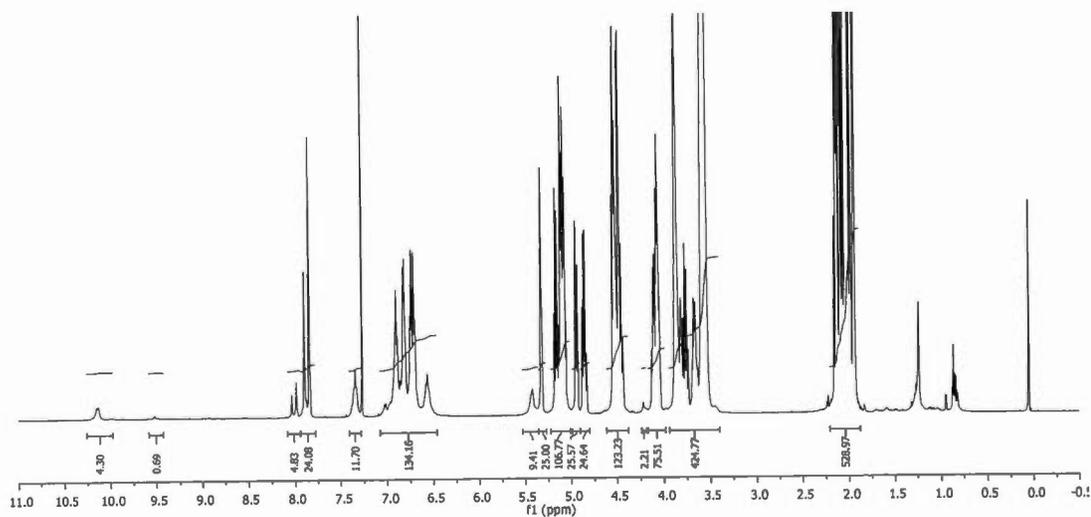
$^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 170.3, 170.2, 170.0, 169.9, 169.7, 169.5, 169.0 (7 $\times$ s,  $\text{COCH}_3$ ), 164.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 163.9 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 155.2 ( $\text{C}_a$ ), 146.6 ( $\text{C}_d'$ ), 144.5 ( $\text{C}_d$ ), 144.2 ( $\text{C}_d$ ), 143.5 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 143.3 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 134.8 ( $\text{C}_a'$ ), 125.3 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 124.6 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 124.1 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 121.9 ( $\text{C}_c'$ ), 121.8 ( $\text{C}_b'$ ), 120.9 ( $\text{C}_c$ ), 120.8 ( $\text{C}_c$ ), 116.0 ( $\text{C}_b$ ), 115.3 ( $\text{C}_b$ ), 115.1 ( $\text{C}_b$ ), 101.0 ( $\text{C}_{1\text{gal}}$ ), 100.5 ( $\text{C}_{1\text{glc}}$ ), 76.2 ( $\text{C}_{4\text{glc}}$ ), 72.7 ( $\text{C}_{3\text{glc}}$ ), 72.5 ( $\text{C}_{5\text{glc}}$ ), 71.5 ( $\text{C}_{2\text{glc}}$ ), 70.9 ( $\text{C}_{3\text{gal}}$ ), 70.5 ( $\text{C}_{5\text{gal}}$ ), 70.5, 70.4, 70.4, 70.3, 70.2, 70.1, 70.1, 69.3, 69.1, 69.0 ( $\text{OCH}_2$ ), 68.9 ( $\text{C}_{2\text{gal}}$ ), 68.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 66.5 ( $\text{C}_{4\text{gal}}$ ), 62.1 ( $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 61.9 ( $\text{C}_{6\text{glc}}$ ), 61.6 ( $\text{OCH}_2$ ), 60.7 ( $\text{C}_{6\text{gal}}$ ), 52.7 ( $\text{N}_{\text{triazole}}\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 50.3 ( $\text{NCH}_2$ ), 50.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 43.5 ( $\text{NHCOCH}_2\text{Cl}$ ), 20.8, 20.7, 20.6, 20.5, 20.5, 20.4 (7 $\times$ s,  $\text{COCH}_3$ ).

$^{31}\text{P NMR}$  (122 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 10.2-9.7 (m, 18P).

$m/z$  MALDI-TOF (DHB matrix) for  $C_{1168}H_{1527}ClN_{114}O_{597}P_{18}$  = 27309.0 ; found 27241.4.

NMR diffusion studies ( $CDCl_3$ ):  $D = 1.19 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ ;  $d_s = 6.8 \text{ nm}$ .

GPC measurements ( $CHCl_3/Et_3N$  (1%)):  $M_w = 26040$  ;  $M_n = 25230$  , PDI ( $M_w/M_n$ ) = 1.032.



**Figure S136.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **31** ( $CDCl_3$ , 600MHz)

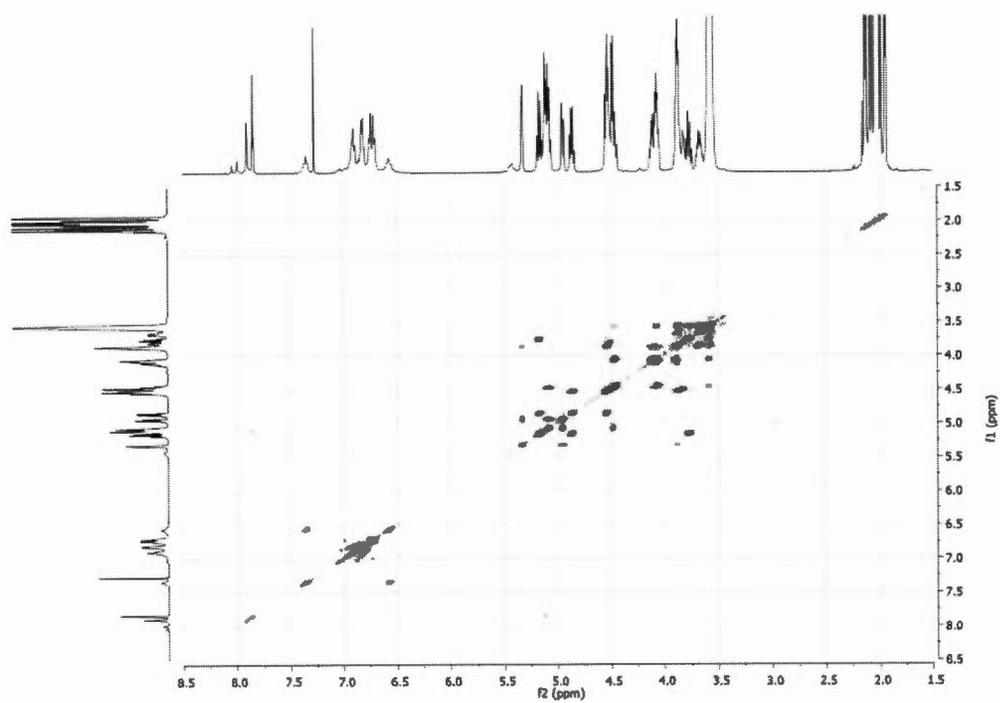


Figure S137. gCOSY spectrum of compound 31

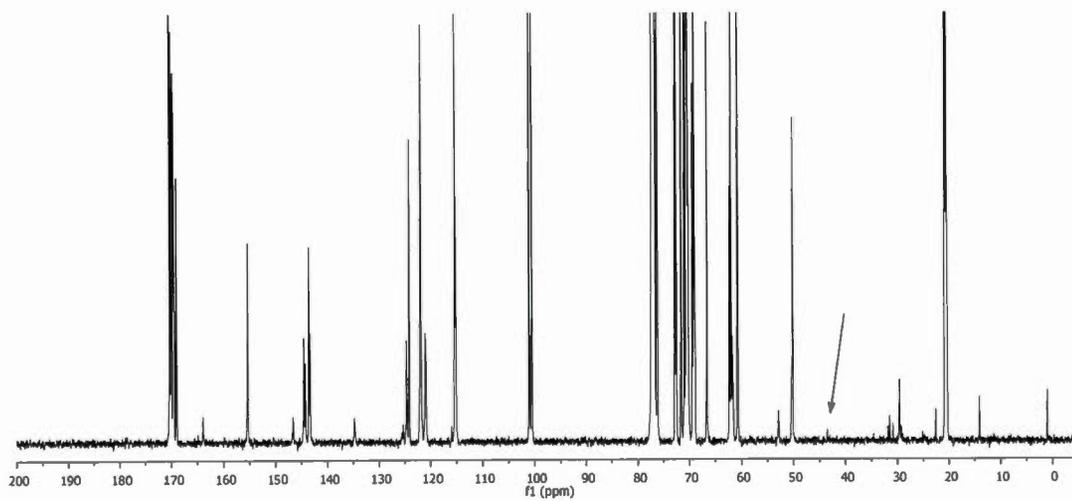
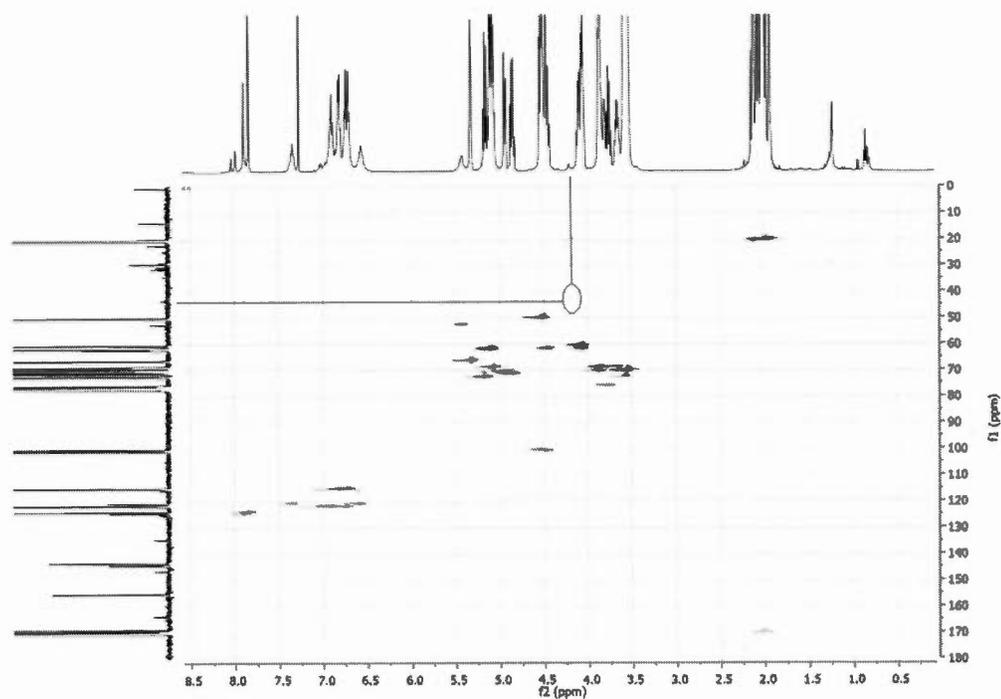
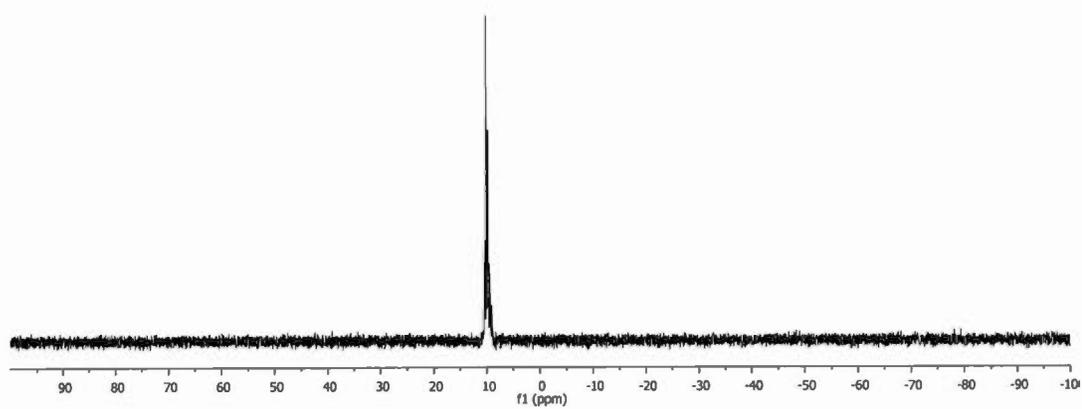


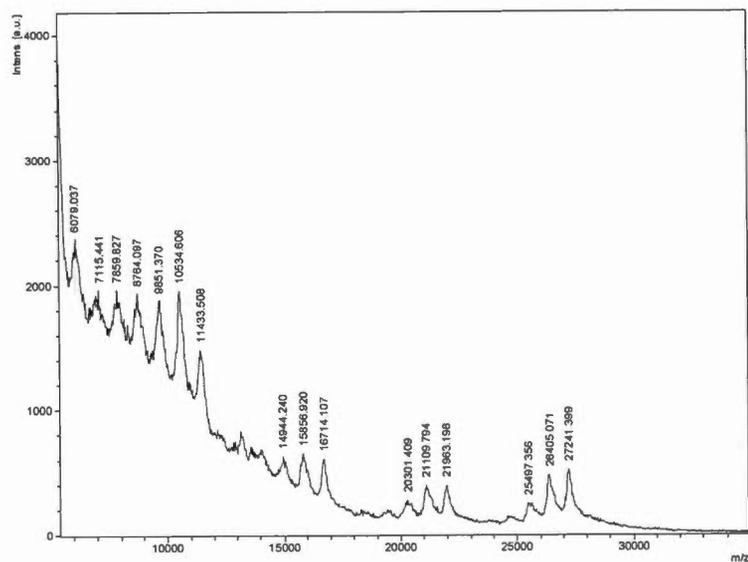
Figure S138. <sup>13</sup>C NMR spectrum of compound 31 (CDCl<sub>3</sub>, 150MHz)



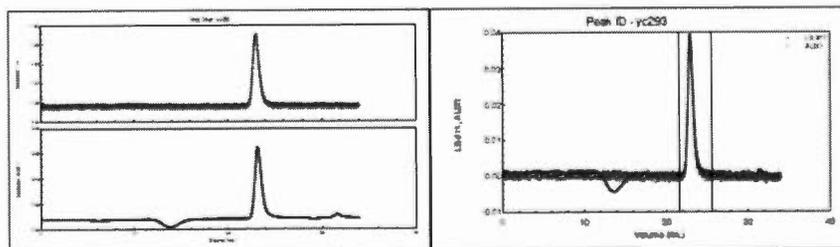
**Figure S139.** HETCOR spectrum of compound **31**



**Figure S140.**  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **31** ( $\text{CDCl}_3$ , 122MHz)



**Figure S141.** MALDI-TOF spectrum (DHB matrix) of compound **31**



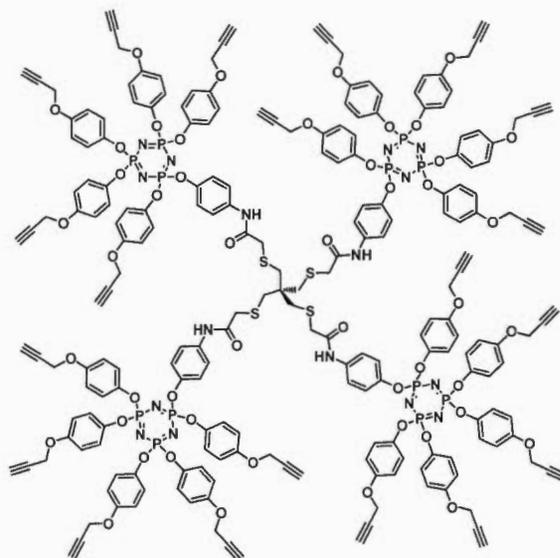
Polydispersity(Mw/Mn) : 1.032±0.146 (14%)  
 Polydispersity(Mz/Mn) : 1.176±0.431 (37%)

**Molar Mass Moments (g/mol)**  
 Mn : 2.523e+04 (9%)  
 Mw : 2.604e+04 (10%)  
 Mz : 2.967e+04 (35%)

**Figure S142.** GPC trace (CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N (1%)) for compound **31**



### Hypercore with 20 peripheral propargylic functions **34**



To a solution of tetrathioacetylated pentaerythritol core **32** (3.42 mg, 9.28  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) and chloroacetamide dendron **6** (51.0 mg, 48.3  $\mu\text{mol}$ , 5.2 eq.) in dry EtOH (1.5 mL) were added at room temperature finely ground NaOH (2.97 mg, 74.3  $\mu\text{mol}$ , 8.0 eq.) and NaBH<sub>4</sub> (3.00 mg, 74.4  $\mu\text{mol}$ , 8.0 eq.) under a nitrogen atmosphere. The white solution was warmed up to 35°C for 3 h.. Insoluble brown oil quickly formed corresponding to the desired compound. The solvent was then removed *via* syringe and the residual oil was rinsed once with cold EtOH while stirring (2×2.5 mL). Finally, the oil was solubilized in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100:0 to 99:1) to afford desired icosapropargylated core **34** (31.0 mg, 7.71  $\mu\text{mol}$ , **83%**) as an off-white foam.

$R_f$  = 0.29, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2

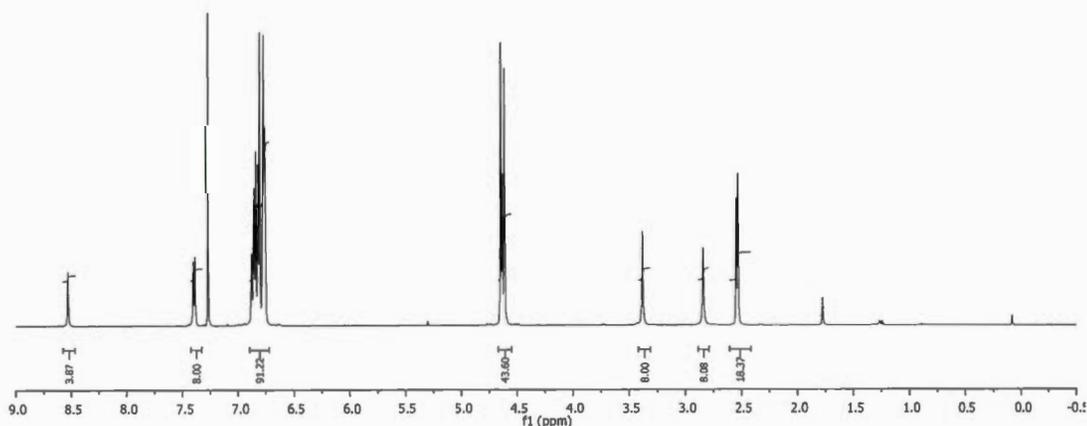
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.53 (br s, 4H, NH), 7.39 (d, 8H,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{CH}_{b'}$ ), 6.88-6.76 (m, 88H,  $\text{CH}_b$ ,  $\text{CH}_c$ ,  $\text{CH}_{c'}$ ), 4.63 (m, 40H,  $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3.39 (br s, 8H,  $\text{SCH}_2\text{CONH}$ ), 2.84 (br s, 8H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{S}$ ), 2.54 (m, 20H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 166.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 154.5 ( $\text{C}_a$ ), 147.1 ( $\text{C}_{d'}$ ), 144.7 ( $\text{C}_d$  ( $\times 2$ )), 134.3 ( $\text{C}_{a'}$ ), 121.8 ( $\text{C}_c$  ( $\times 2$ )), 121.4 ( $\text{C}_{b'}$ ), 121.0 ( $\text{C}_{c'}$ ), 115.4 ( $\text{C}_b$  ( $\times 2$ )), 78.6 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 78.4 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 76.0 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 75.8 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$  ( $\times 2$ )), 56.2 ( $\text{OCH}_2$  ( $\times 3$ )), 44.0 ( $\text{C}_q$ ), 38.5 ( $\text{SCH}_2\text{CONH}$ ), 37.4 ( $\text{C}_q\text{CH}_2\text{S}$ ).

$^{31}\text{P}$  NMR (122 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9.71 ( $t_{\text{app}}$ , 12P).

$m/z$  (ESI $^+$ -MS) for  $\text{C}_{217}\text{H}_{176}\text{N}_{16}\text{O}_{48}\text{P}_{12}\text{S}_4 = 2137.3851$  [ $M+2\text{H}$ ] $^{2+}$ ; found 2137.3857; 1425.2592 [ $M+3\text{H}$ ] $^{3+}$ ; found 1425.2595.

GPC measurements ( $\text{CHCl}_3$ ):  $M_w = 4625$ ;  $M_n = 4540$ , PDI ( $M_w/M_n$ ) = 1.019.



**Figure S143.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **34** ( $\text{CDCl}_3$ , 600MHz)

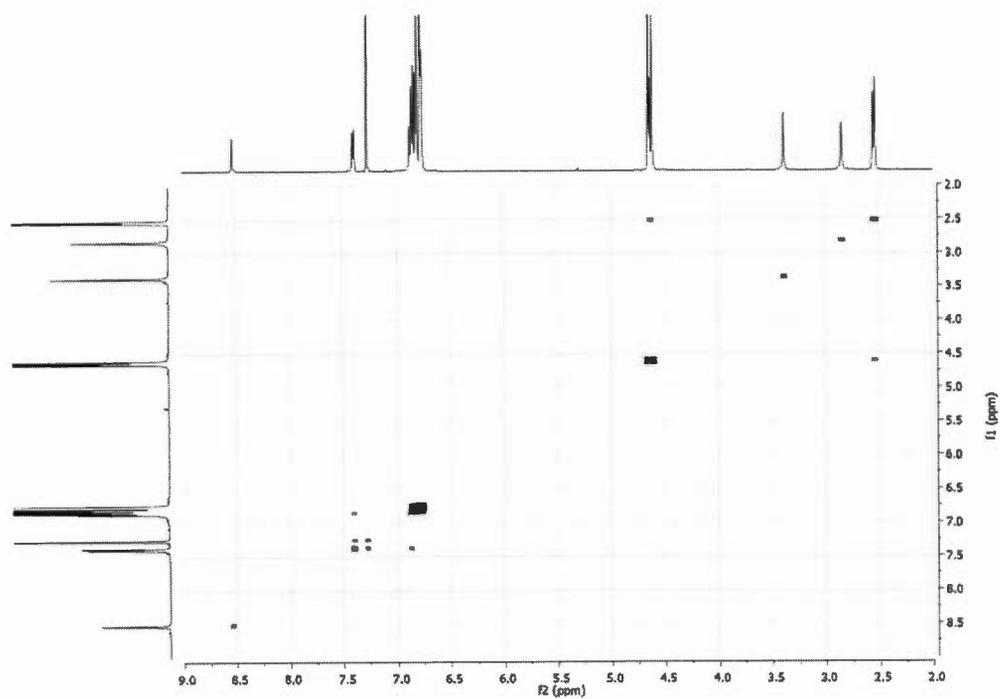


Figure S144. gCOSY spectrum of compound 34

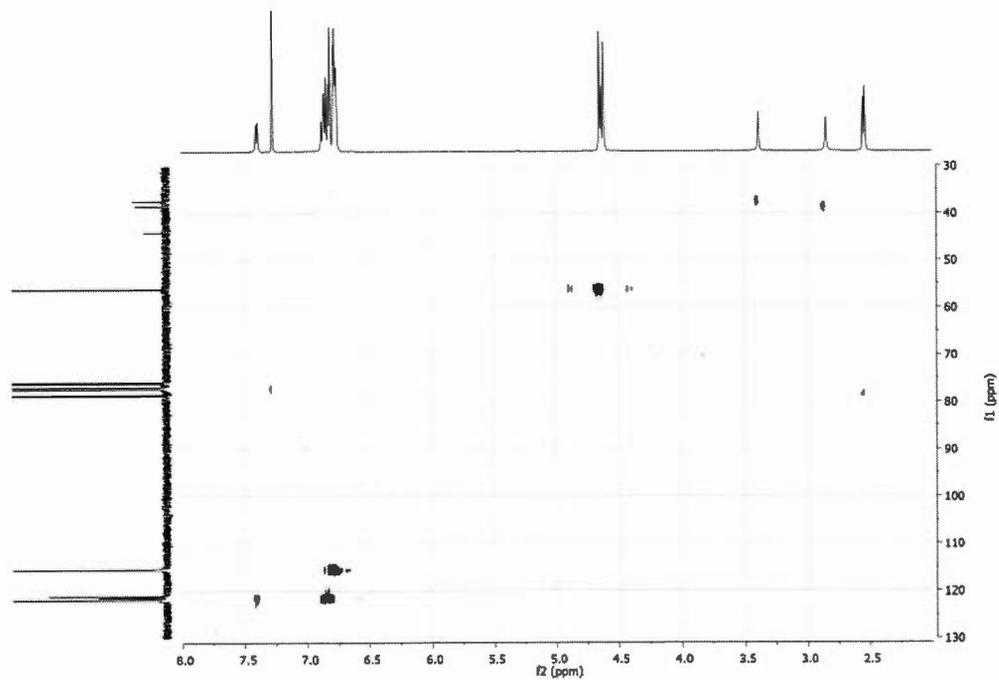


Figure S145. HETCOR spectrum of compound **34**

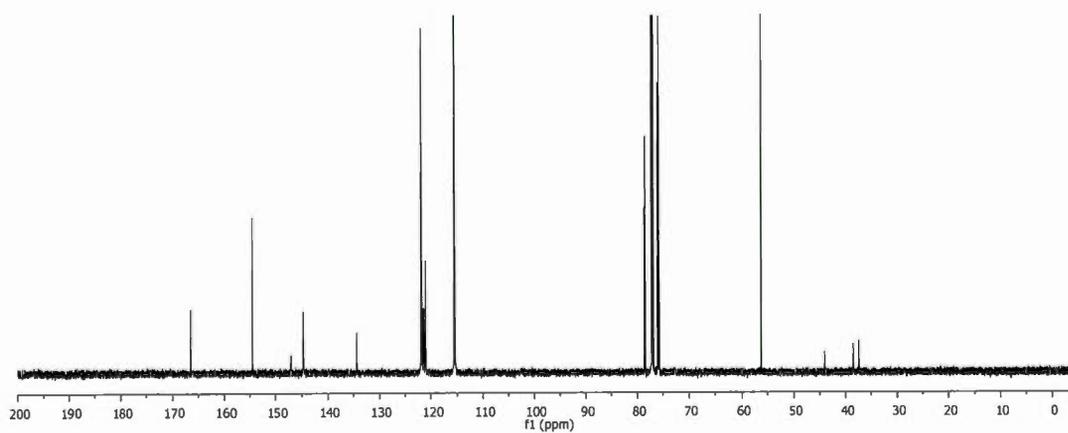


Figure S146.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **34** ( $\text{CDCl}_3$ , 150MHz)

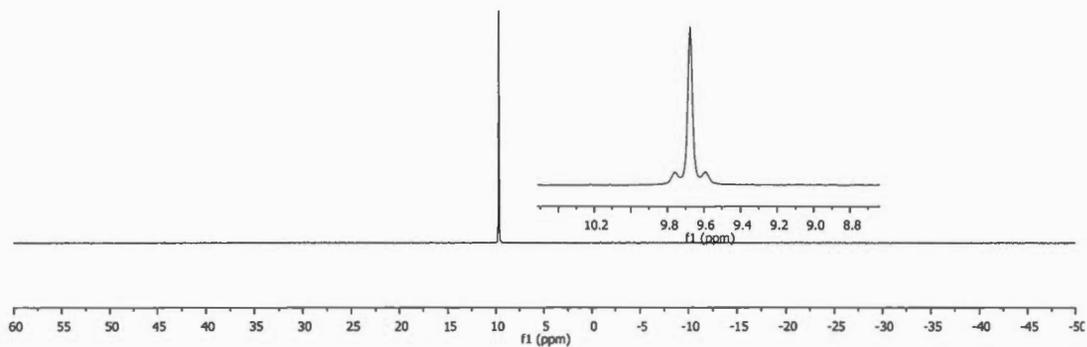
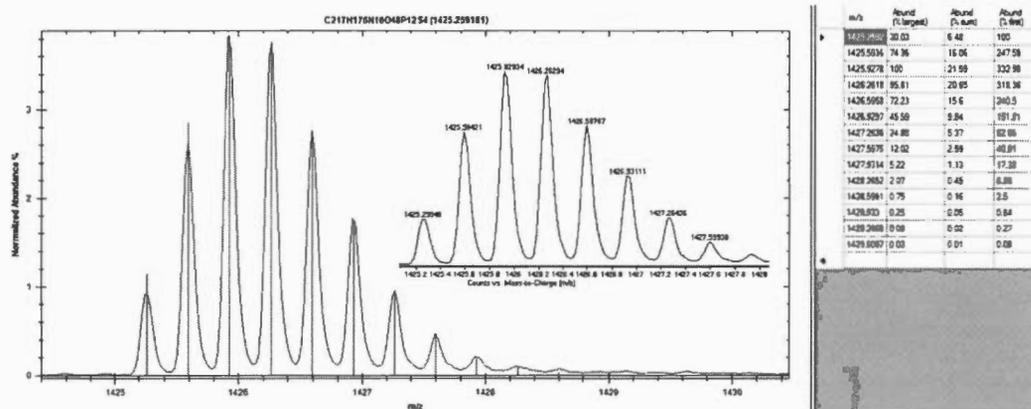
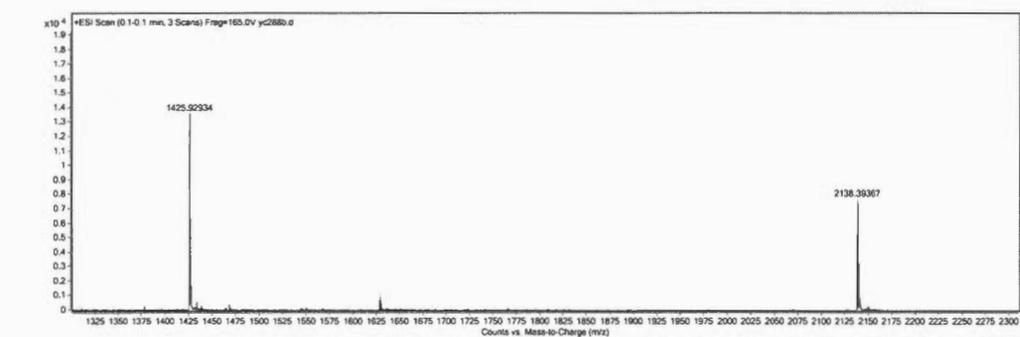


Figure S147.  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **34** ( $\text{CDCl}_3$ , 122MHz)



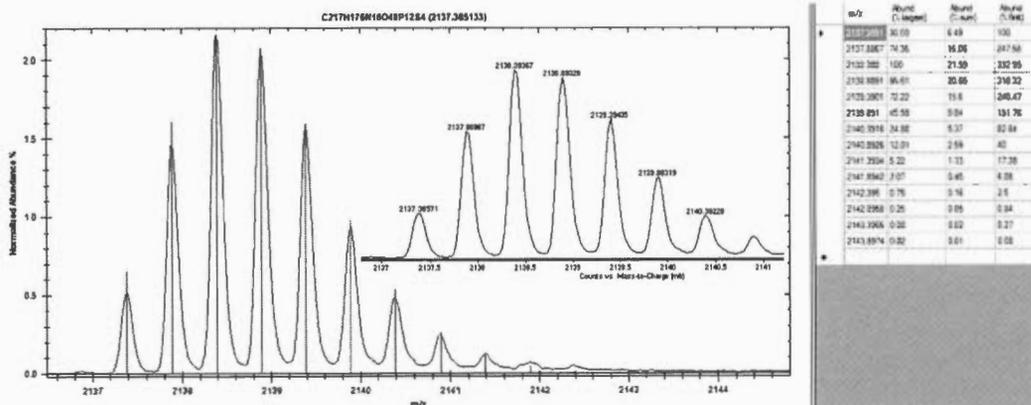


Figure S148. ESI<sup>+</sup>-HRMS spectrum of compound 34

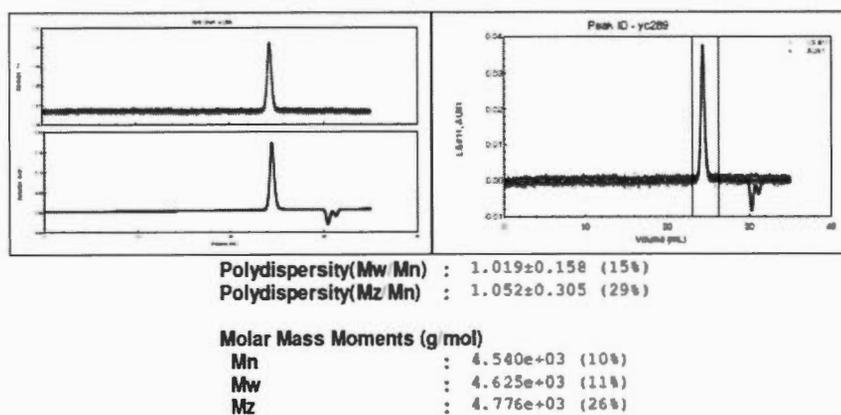
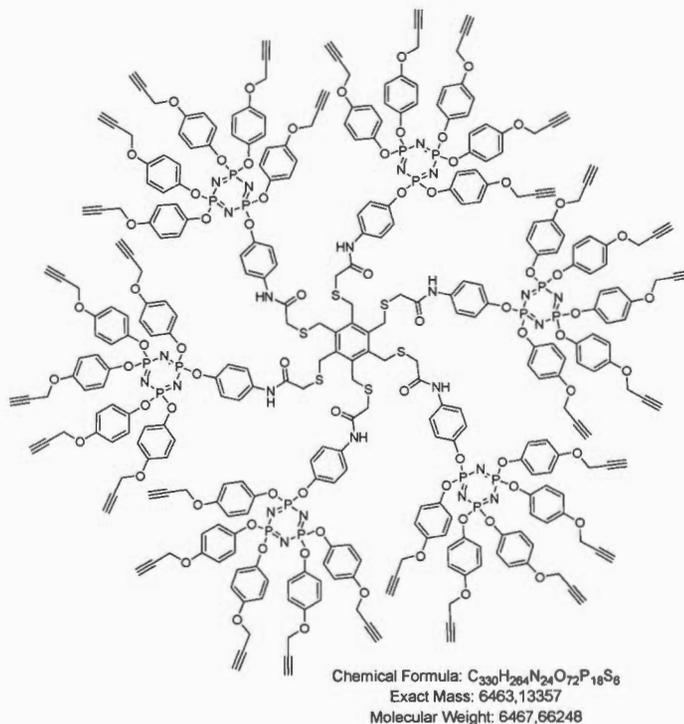


Figure S149. GPC trace (in CHCl<sub>3</sub>) of compound 34

### Hypercore with 30 peripheral propargylic functions 35



To a solution of hexakis(thioacetyl)benzene core **335** (3.67 mg, 6.02  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) and chloroacetamide dendron **6** (50.0 mg, 47.4  $\mu\text{mol}$ , 7.9 eq.) in dry EtOH (2.0 mL) were added at room temperature finely ground NaOH (3.50 mg, 87.5  $\mu\text{mol}$ , 14.5 eq.) and  $\text{NaBH}_4$  (3.50 mg, 92.5  $\mu\text{mol}$ , 15.3 eq.) under a nitrogen atmosphere. The white solution was warmed up to 35°C for 3 h. and an insoluble oil quickly formed. The solvent was removed *via* syringe and the residual oil was rinsed with EtOAc while stirring (3 $\times$ 10 mL). Finally, the oil was solubilized in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  100:0 to 99.5:0.5) to afford desired tricontapropargylated core **35** (29 mg, 4.48  $\mu\text{mol}$ , 74%) as an off-white foam. *Degradation occurs after 3 days at -20°C.*

$R_f = 0.11$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98:2

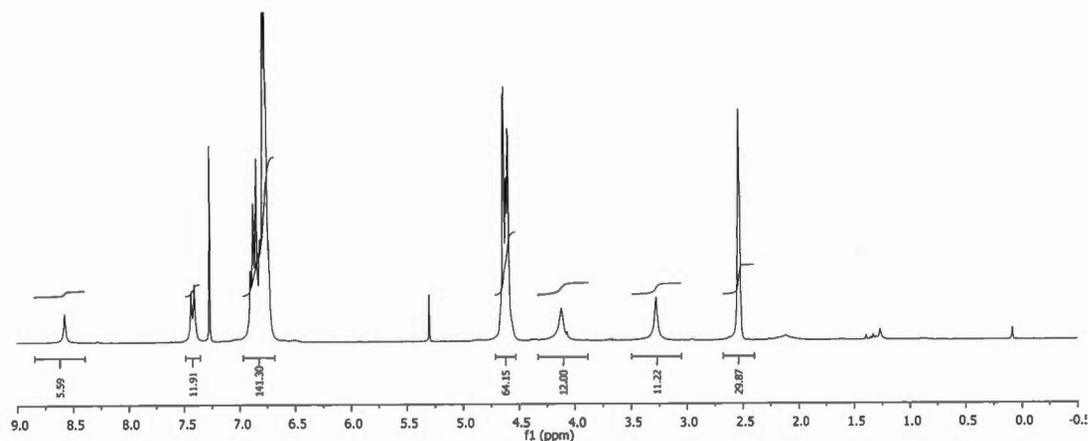
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.58 (br s, 6H, NH), 7.42 (d, 12H,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{CH}_b'$ ), 6.90-6.73 (m, 132H,  $\text{CH}_b$ ,  $\text{CH}_c$ ,  $\text{CH}_c'$ ), 4.60 (m, 60H,  $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 4.12 (br s, 12H,  $\text{C}_{\text{core}}\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.28 (br s, 12H,  $\text{SCH}_2\text{CONH}$ ), 2.53 (m, 30H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 167.7 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 154.6 ( $\text{C}_a$ ), 147.2 ( $\text{C}_d'$ ), 144.7 ( $\text{C}_d$ ), 136.2 ( $\text{C}_q$  core), 134.6 ( $\text{C}_a'$ ), 121.7 ( $\text{C}_c$ ), 121.5 ( $\text{C}_b'$ ), 121.2 ( $\text{C}_c'$ ), 115.4 ( $\text{C}_b$ ), 78.7 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 78.6 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 75.9 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 75.9 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 56.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 56.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 37.8 ( $\text{SCH}_2\text{CONH}$ ), 31.2 ( $\text{C}_{\text{core}}\text{CH}_2\text{S}$ ).

$^{31}\text{P}$  NMR (122 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9.69 ( $s_{\text{app}}$ , 18P).

$m/z$  (MALDI-TOF/DHB matrix) for  $\text{C}_{330}\text{H}_{264}\text{N}_{24}\text{O}_{72}\text{P}_{18}\text{S}_6 = 6467.6$ ; found 6468.9.

GPC measurements (THF):  $M_w = 7152$ ;  $M_n = 6399$ , PDI ( $M_w/M_n$ ) = 1.12.



**Figure S150.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **35** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)

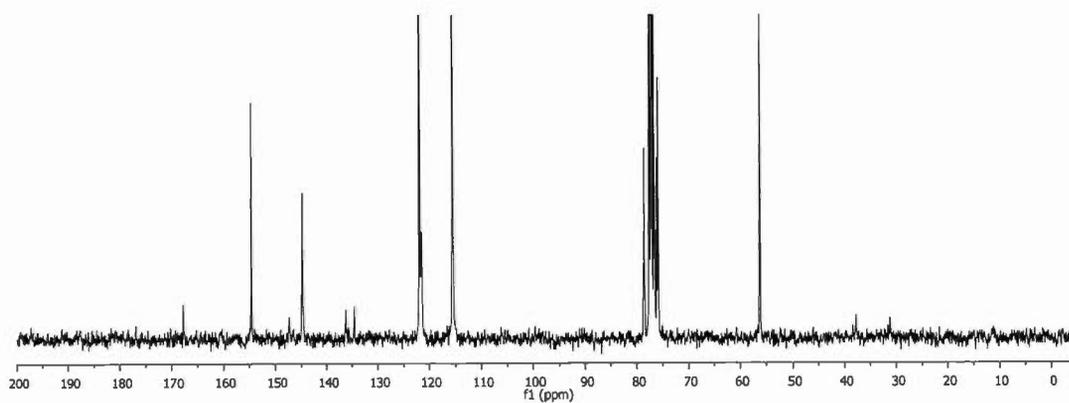


Figure S151.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound 35 ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)

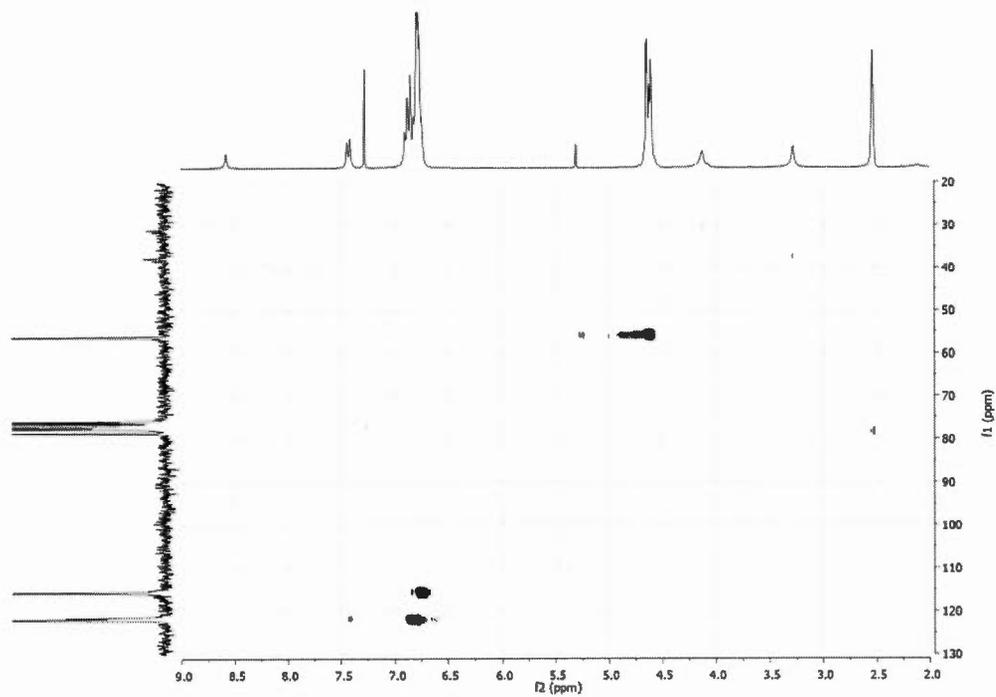
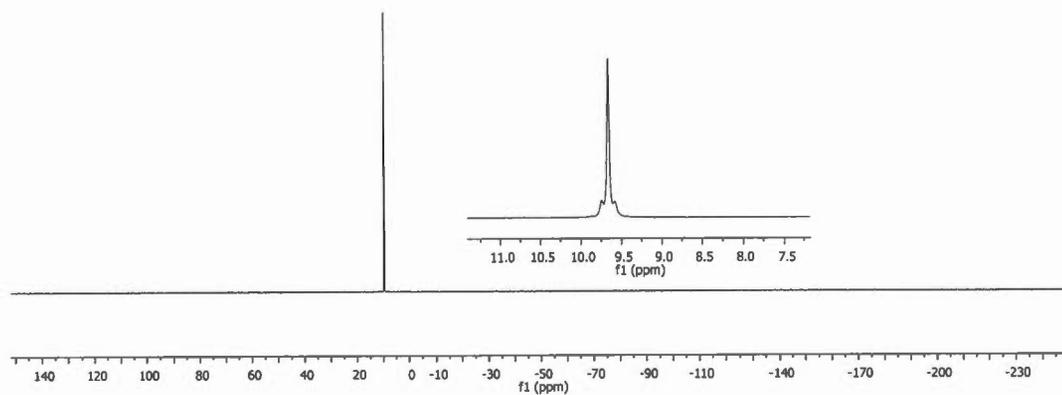
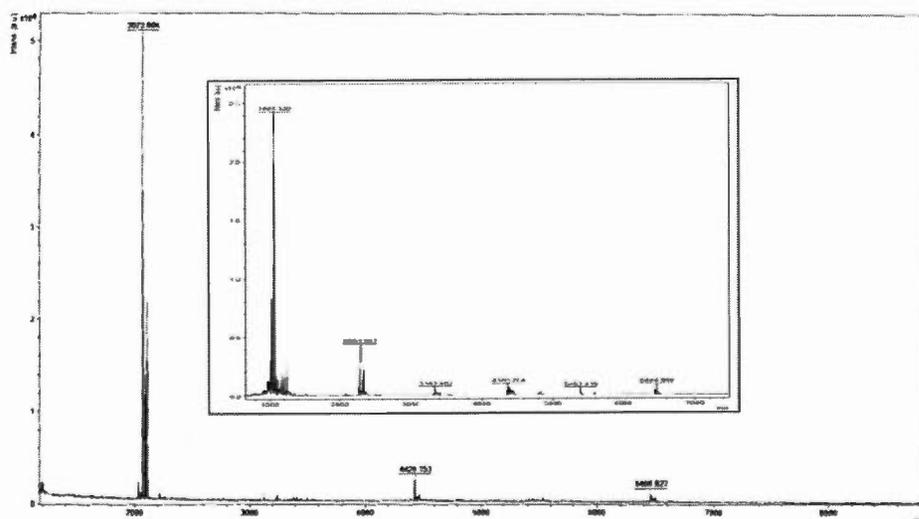


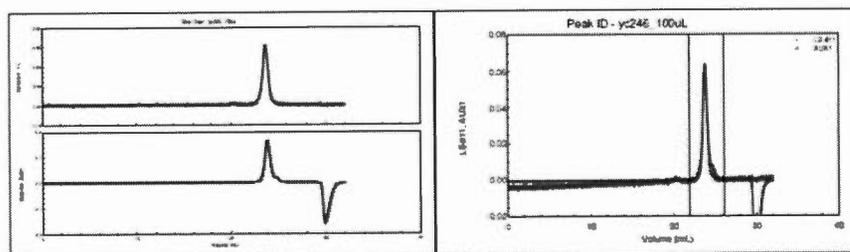
Figure S152. HETCOR spectrum of compound 35



**Figure S153.**  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **35** ( $\text{CDCl}_3$ , 122MHz)



**Figure S154.** MALDI-TOF (DHB matrix) spectrum of compound **35** (*insert:* MALDI-TOF of **35**, 3 days after synthesis)

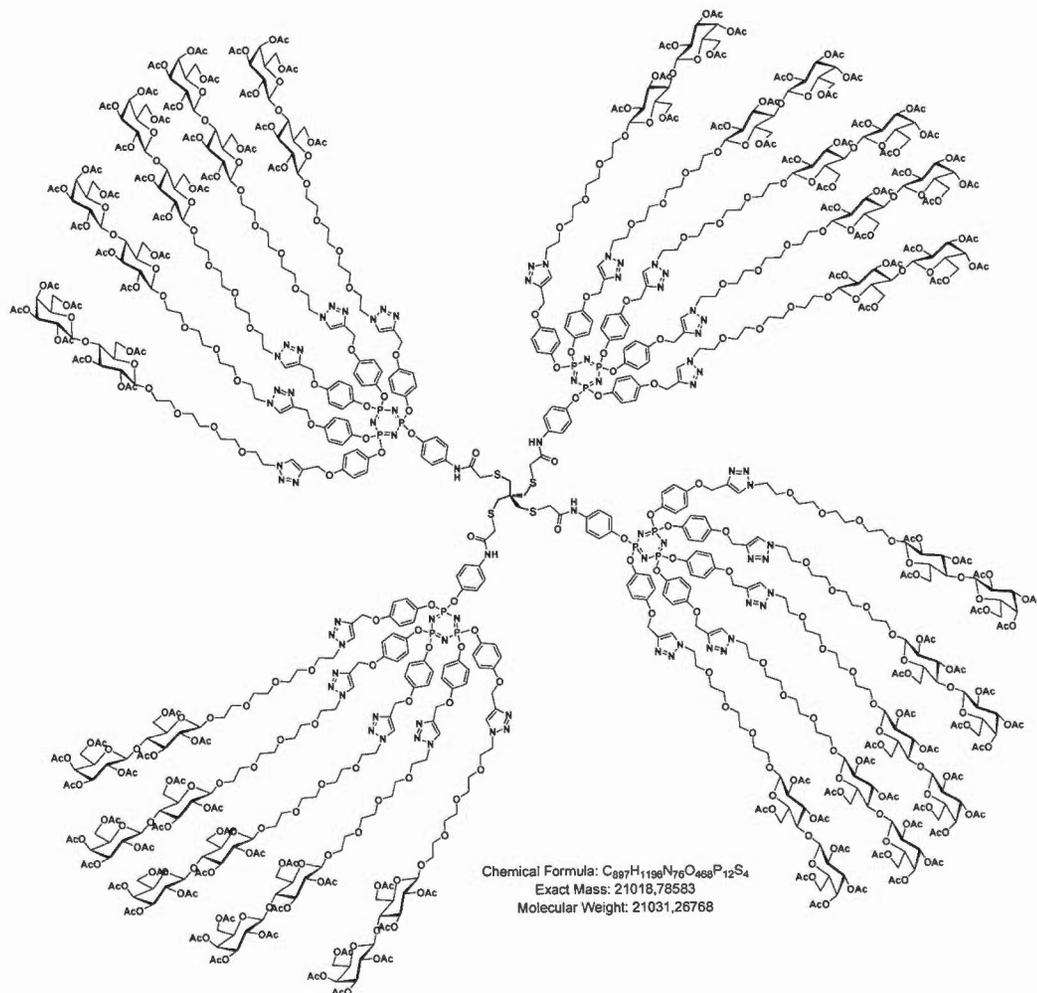


Polydispersity( $M_w/M_n$ ) :  $1.118 \pm 0.150$  (13%)  
Polydispersity( $M_z/M_n$ ) :  $1.248 \pm 0.326$  (26%)

Molar Mass Moments (g/mol)  
 $M_n$  :  $6.399 \times 10^3$  (9%)  
 $M_w$  :  $7.152 \times 10^3$  (9%)  
 $M_z$  :  $7.985 \times 10^3$  (24%)

Figure S155. GPC trace (in THF) for compound 35

### Icosavalent glycodendrimer 36



To a solution of icosapropargylated core **34** (11.0 mg, 2.58  $\mu$ mol, 1.0 eq.) in a 1:1 mixture of H<sub>2</sub>O/THF (4.0 mL) were added azido derivative **10** (72.0 mg, 0.086 mmol, 33.3 eq.), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (17.4 mg, 0.069 mmol, 27.0 eq.) and sodium ascorbate (13.7 mg, 0.069 mmol, 27.0 eq.). While stirring, the mixture was first heated at 50°C for 3 hours in a 20 mL vial and at room temperature for additional 18 hours. Noteworthy is the fact that 5 mg of CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O and 4 mg of sodium ascorbate were added to the solution after the 3 hours of heating. Ethyl acetate (15 mL) was added and the

solution was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate (10 mL), washed with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $2 \times 10$  mL), water (10 mL) and brine (5 mL). Organics were collected, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated to dryness *in vacuo* with rotary evaporator. Purification by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 100:0 to 85:15) afforded desired multivalent compound **36** (43.0 mg, 2.00  $\mu\text{mol}$ , 74%) as a yellowish foam.

$R_f = 0.40$ , DCM/MeOH 92:8

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9.70 (br s, 4H, NH), 7.85-7.84 (2×s, 20H,  $H_{\text{triazole}}$ ), 7.44-7.40 (m, 8H,  $\text{CH}_b'$ ), 6.90-6.56 (m, 88H,  $\text{CH}_b$ ,  $\text{CH}_c$ ,  $\text{CH}_c'$ ), 5.32 ( $d_{\text{app}}$ , 20H,  $H_{4\text{gal}}$ ), 5.18-5.06 (m, 80H,  $H_{3\text{glc}}$ ,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ,  $H_{2\text{gal}}$ ), 4.95 (dd,  $^3J_{2,3} = 3.3$  Hz,  $^3J_{3,4} = 7.1$  Hz, 20H,  $H_{3\text{gal}}$ ), 4.88-4.83 (m, 20H,  $H_{2\text{glc}}$ ), 4.54-4.42 (m, 100H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $H_{1\text{glc}}$ ,  $H_{6\text{aglc}}$ ,  $H_{1\text{gal}}$ ), 4.13-4.05 (m, 60H,  $H_{6\text{bglc}}$ ,  $H_{6\text{agal}}$ ,  $H_{6\text{bgal}}$ ), 3.88-3.45 (m, 348H,  $H_{5\text{gal}}$ ,  $H_{5\text{glc}}$ ,  $H_{4\text{glc}}$ ,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{SCH}_2\text{CONH}$ ), 2.81 (br s, 8H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{S}$ ), 2.11-1.92 (m, 420H,  $\text{COCH}_3$ ).

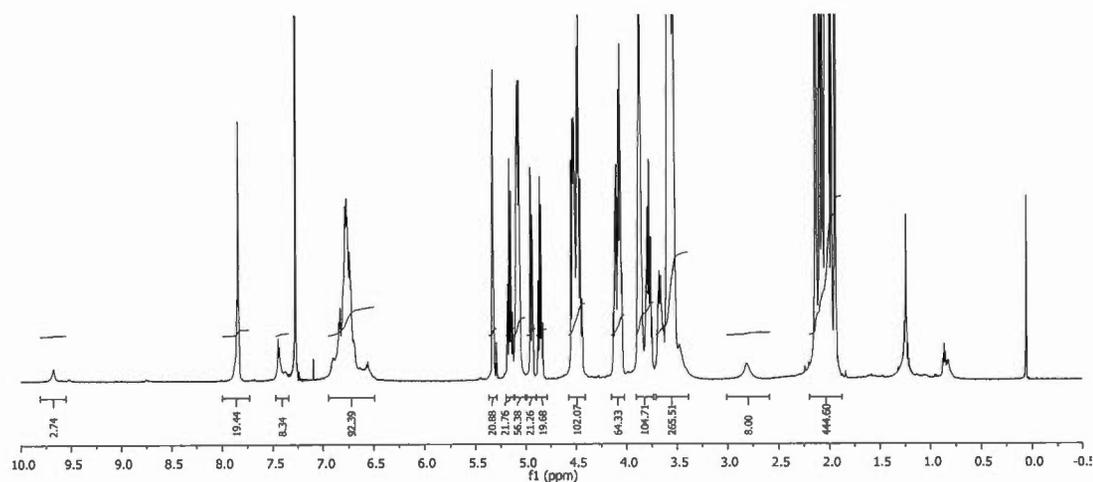
$^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 170.3, 170.2, 170.1, 170.0, 169.7, 169.5, 169.0 (7×s,  $\text{COCH}_3$ ), 167.7 (NHC=O), 155.2 ( $\text{C}_a$ ), 146.5 ( $\text{C}_d'$ ), 144.4 ( $\text{C}_d$ ), 144.3 ( $\text{C}_d$ ), 143.4 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 143.3 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 135.4 ( $\text{C}_a'$ ), 124.5 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 124.1 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 121.8 ( $\text{C}_c$ ), 121.7 ( $\text{C}_c$ ), 121.0 ( $\text{C}_c'$ ), 120.9 ( $\text{C}_b'$ ), 115.2 ( $\text{C}_b$ ), 101.0 ( $\text{C}_{1\text{gal}}$ ), 100.5 ( $\text{C}_{1\text{glc}}$ ), 76.2 ( $\text{C}_{4\text{glc}}$ ), 72.7 ( $\text{C}_{3\text{glc}}$ ), 72.5 ( $\text{C}_{5\text{glc}}$ ), 71.5 ( $\text{C}_{2\text{glc}}$ ), 70.9 ( $\text{C}_{3\text{gal}}$ ), 70.5 ( $\text{C}_{5\text{gal}}$ ), 70.5, 70.4, 70.4, 70.3, 70.2, 70.1, 70.1, 69.3, 69.1, 69.0 ( $\text{OCH}_2$ ), 68.9 ( $\text{C}_{2\text{gal}}$ ), 68.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 66.5 ( $\text{C}_{4\text{gal}}$ ), 62.2 ( $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 61.9 ( $\text{C}_{6\text{glc}}$ ), 61.8 ( $\text{OCH}_2$ ), 60.8 ( $\text{C}_{6\text{gal}}$ ), 50.2 ( $\text{NCH}_2$ ), 50.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 44.0 ( $\text{C}_q$ , not visible), 38.4 ( $\text{SCH}_2\text{CONH}$ ), 37.6 ( $\text{C}_q\text{CH}_2\text{S}$ ), 29.6, 20.8, 20.7, 20.6, 20.5, 20.5, 20.4 (7×s,  $\text{COCH}_3$ ).

$^{31}\text{P NMR}$  (122 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9.8 ( $t_{\text{app}}$ , 12P).

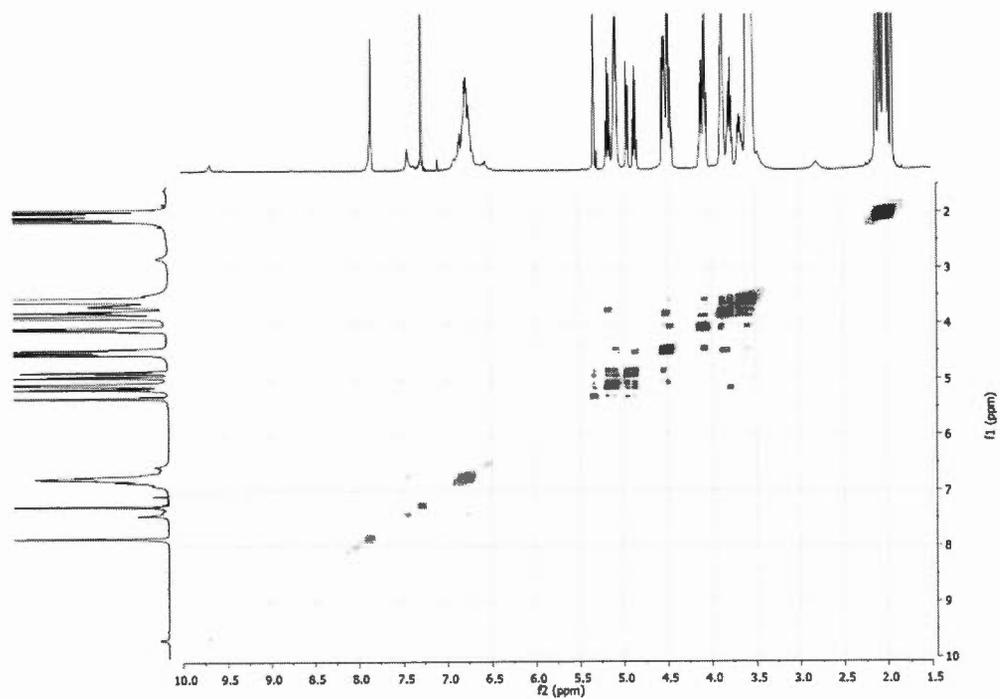
$m/z$  (MALDI-TOF-MS/DHB matrix) for  $C_{897}H_{1196}N_{76}O_{468}P_{12}S_4$  = 21031.3; found 21098.1 (*with successive losses of monomers and dendrons*).

**NMR diffusion studies** ( $CDCl_3$ ):  $D = 1.17 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ ;  $d_s = 7.0 \text{ nm}$ .

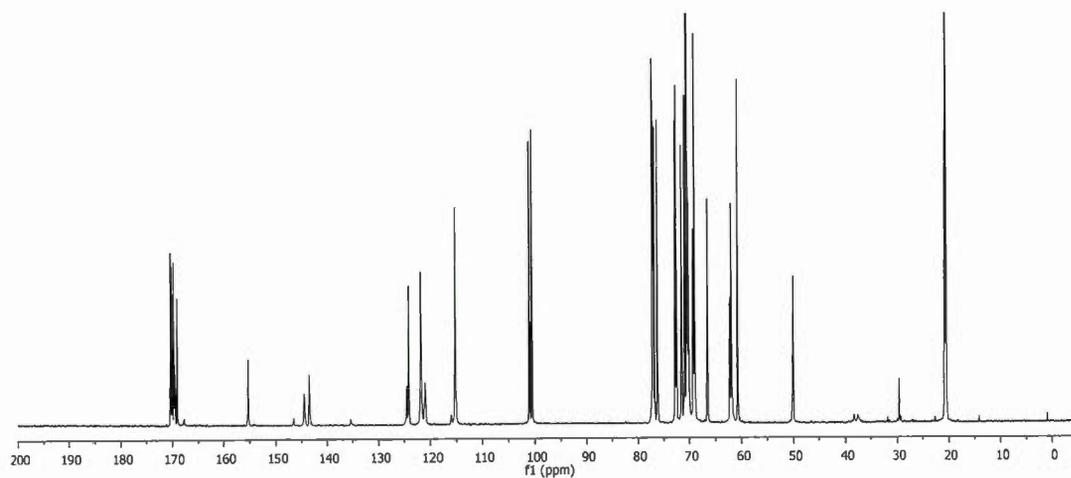
**GPC measurements** ( $CHCl_3/Et_3N$  (1%)):  $M_w = 25870$  ;  $M_n = 24610$  , PDI ( $M_w/M_n$ ) = 1.051.



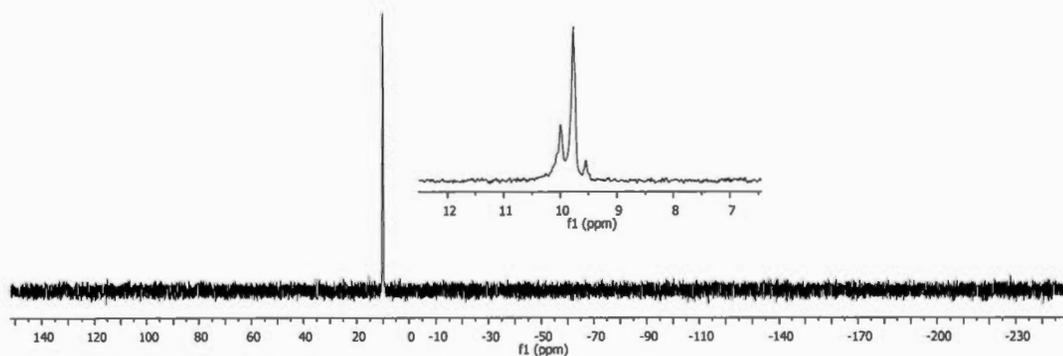
**Figure S156.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **36** ( $CDCl_3$ , 600MHz)



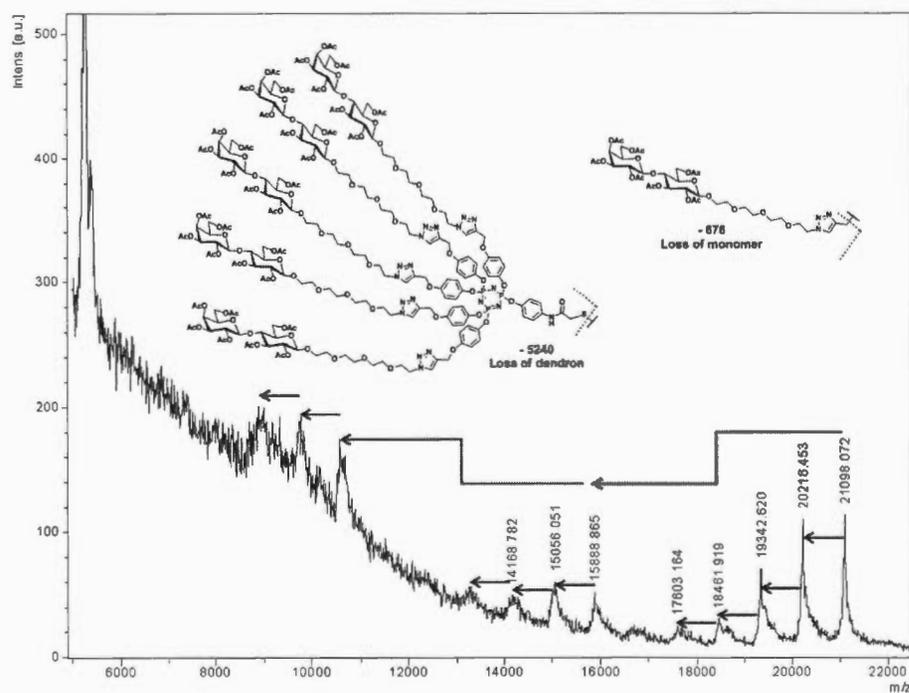
**Figure S157.** gCOSY spectrum of compound **36**



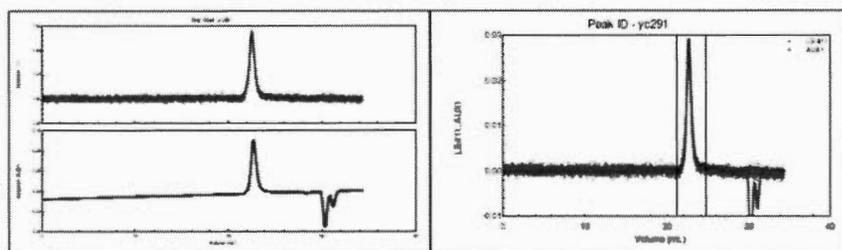
**Figure S158.** <sup>13</sup>C NMR spectrum of compound **36** (CDCl<sub>3</sub>, 150MHz)



**Figure S159.**  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **35** ( $\text{CDCl}_3$ , 122MHz)



**Figure S160.** MALDI-TOF spectrum of compound **36** with successive fragmentations.



Polydispersity( $M_w/M_n$ ) : 1.051±0.159 (15%)

Polydispersity( $M_z/M_n$ ) : 1.176±0.383 (33%)

Molar Mass Moments (g/mol)

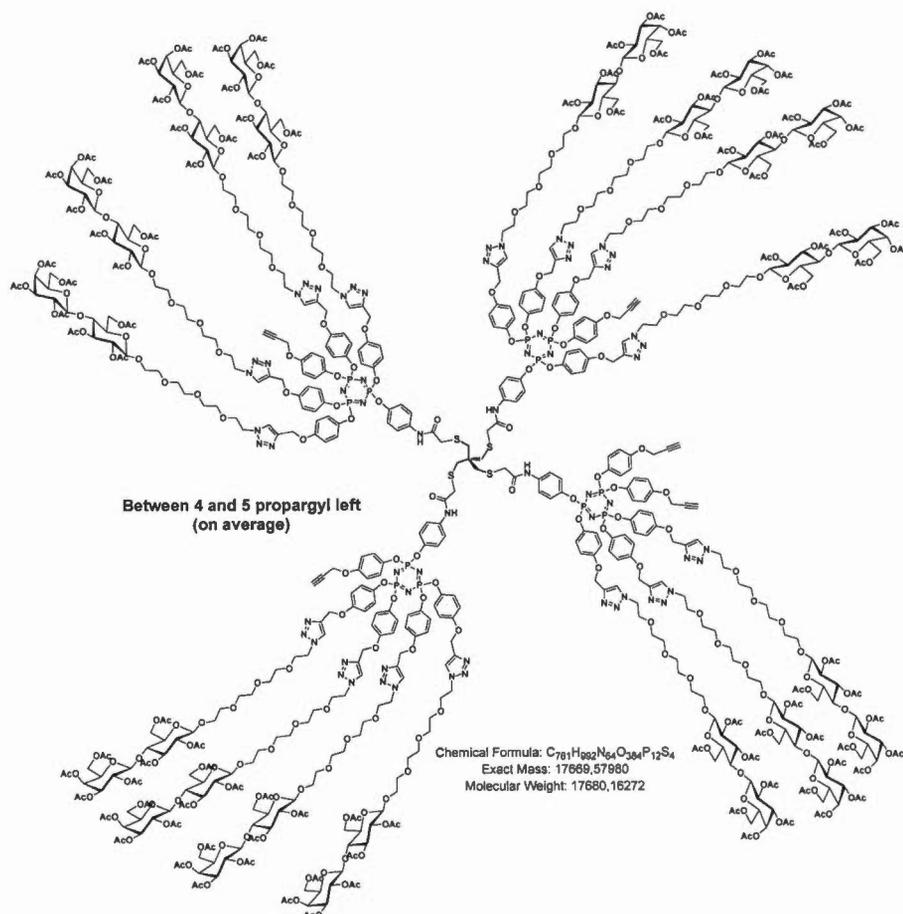
$M_n$  : 2.461e+04 (10%)

$M_w$  : 2.587e+04 (11%)

$M_z$  : 2.895e+04 (30%)

**Figure S161.** GPC trace ( $\text{CHCl}_3/\text{Et}_3\text{N}$  (1%)) for compound 36

**Defectuous glycodendrimer 36a** (*location of propargylic functions is arbitrary*)



To a solution of icosapropargylated core **34** (10.2 mg, 2.39  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) in a 1:1 mixture of  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}_{\text{anh}}$  (4.0 mL) were added azido derivative **10** (32.0 mg, 0.038 mmol, 16.0 eq.),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (12.0 mg, 0.048 mmol, 20.0 eq.) and sodium ascorbate (9.5 mg, 0.048 mmol, 20.0 eq.). While stirring, the mixture was first heated at  $50^\circ\text{C}$  for 3 hours in a 20 mL vial and at room temperature for additional 18 hours. Ethyl acetate (15 mL) was added and the solution was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate (10 mL), washed with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $2 \times 10$  mL), water (10 mL) and brine (5 mL). Organics were collected, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and

concentrated to dryness *in vacuo* with rotary evaporator. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 100:0 to 85:15) afforded desired mixture of defectuous multivalent compounds containing 4-5 propargylic functions on average **36a** (36.0 mg, 2.04 μmol, **85%**) as an off-white foam.

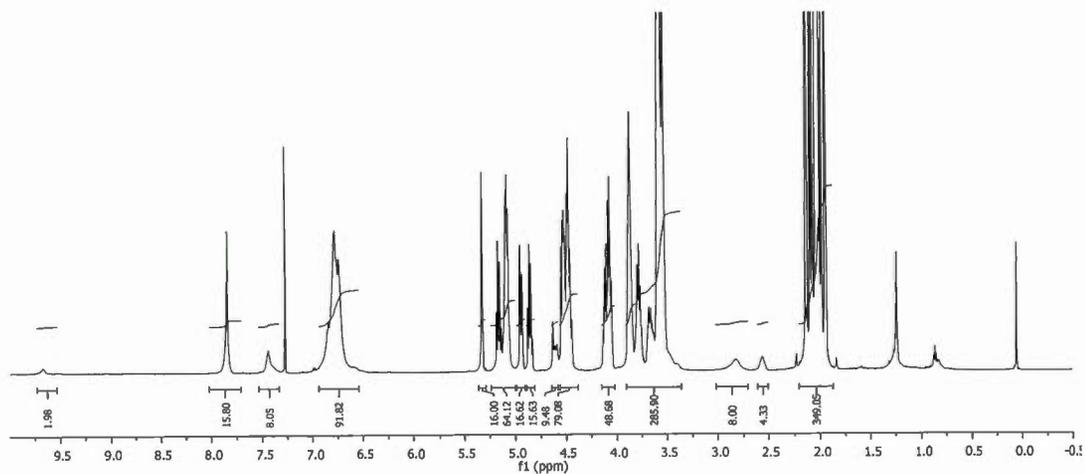
$R_f = 0.40$ , DCM/MeOH 92:8.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 9.70 (br s, 4H, NH), 7.85-7.84 (2×s, 16H, H<sub>triazole</sub>), 7.44-7.40 (m, 8H, CH<sub>b</sub>'), 6.90-6.56 (m, 88H, CH<sub>b</sub>, CH<sub>c</sub>, CH<sub>c</sub>'), 5.32 (d<sub>app</sub>, 16H, H<sub>4gal</sub>), 5.18-5.06 (m, 64H, H<sub>3glc</sub>, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>O, H<sub>2gal</sub>), 4.95 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 3.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 7.1 Hz, 16H, H<sub>3gal</sub>), 4.88-4.83 (m, 16H, H<sub>2glc</sub>), **4.65 (m, ~8H, CH<sub>2</sub>OC≡CH)**, 4.54-4.42 (m, 80H, CH<sub>2</sub>N, H<sub>1glc</sub>, H<sub>6aglc</sub>, H<sub>1gal</sub>), 4.13-4.05 (m, 48H, H<sub>6bglc</sub>, H<sub>6agal</sub>, H<sub>6bgal</sub>), 3.88-3.45 (m, 280H, H<sub>5gal</sub>, H<sub>5glc</sub>, H<sub>4glc</sub>, OCH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>CONH), 2.81 (br s, 8H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>S), **2.53 (br s, ~4H, CH<sub>2</sub>OC≡CH)**, 2.11-1.92 (m, 336H, COCH<sub>3</sub>).

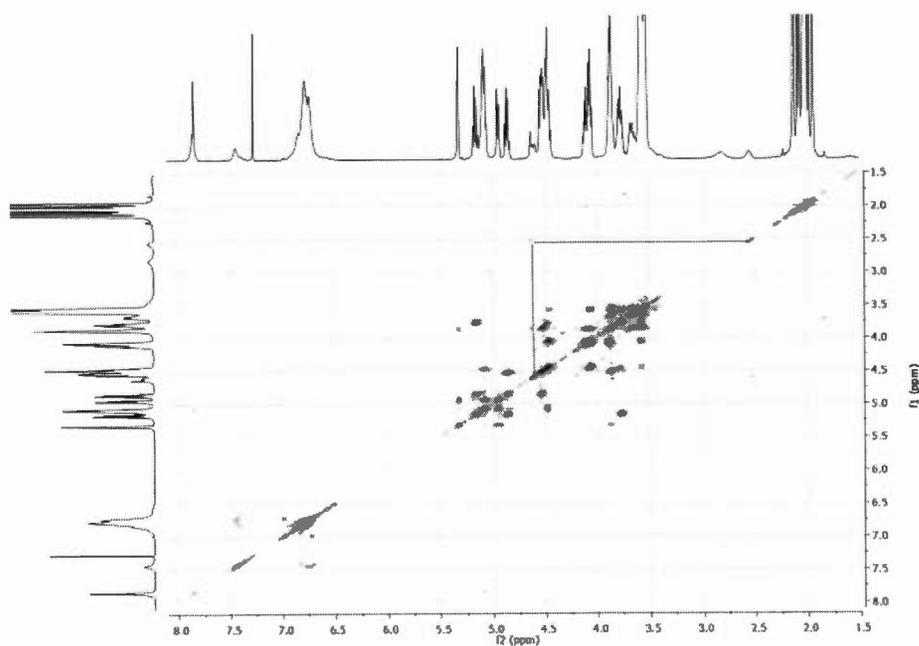
<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 170.3, 170.2, 170.1, 170.0, 169.7, 169.5, 169.0 (7×s, COCH<sub>3</sub>), 167.7 (NHC=O), 155.3 (C<sub>a</sub>), 154.4 (C<sub>a</sub>), 146.5 (C<sub>d</sub>'), 144.5 (C<sub>d</sub>), 144.3 (C<sub>d</sub>), 143.4 (C<sub>triazole</sub>=CH), 143.3 (C<sub>triazole</sub>=CH), 135.4 (C<sub>a</sub>'), 124.5 (C<sub>triazole</sub>=CH), 124.5 (C<sub>triazole</sub>=CH), 124.1 (C<sub>triazole</sub>=CH), 121.8 (C<sub>c</sub>), 121.7 (C<sub>c</sub>), 121.0 (C<sub>c</sub>'), 120.9 (C<sub>b</sub>'), 115.5 (C<sub>b</sub>), 115.2 (C<sub>b</sub>), 101.0 (C<sub>1gal</sub>), 100.5 (C<sub>1glc</sub>), **78.7 (C≡CH)**, **78.5 (C≡CH)**, 76.2 (C<sub>4glc</sub>), **76.0 (C≡CH)**, **75.8 (C≡CH)**, 72.8 (C<sub>3glc</sub>), 72.5 (C<sub>5glc</sub>), 71.6 (C<sub>2glc</sub>), 70.9 (C<sub>3gal</sub>), 70.5 (C<sub>5gal</sub>), 70.5, 70.4, 70.4, 70.3, 70.2, 70.1, 70.1, 69.3, 69.1, 69.0 (OCH<sub>2</sub>), 68.9 (C<sub>2gal</sub>), 68.9 (OCH<sub>2</sub>), 66.5 (C<sub>4gal</sub>), 62.2 (OCH<sub>2</sub>C=C), 61.9 (C<sub>6glc</sub>), 61.8 (OCH<sub>2</sub>), 60.7 (C<sub>6gal</sub>), **56.1 (OCH<sub>2</sub>C≡CH)**, 50.1 (NCH<sub>2</sub>), 50.1 (NCH<sub>2</sub>), 44.2 (C<sub>q</sub>), 38.4 (SCH<sub>2</sub>CONH), 37.4 (C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>S), 29.6, 20.8, 20.7, 20.6, 20.5, 20.5, 20.4 (7×s, COCH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P NMR (122 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 9.8 (t<sub>app</sub>, 12P).

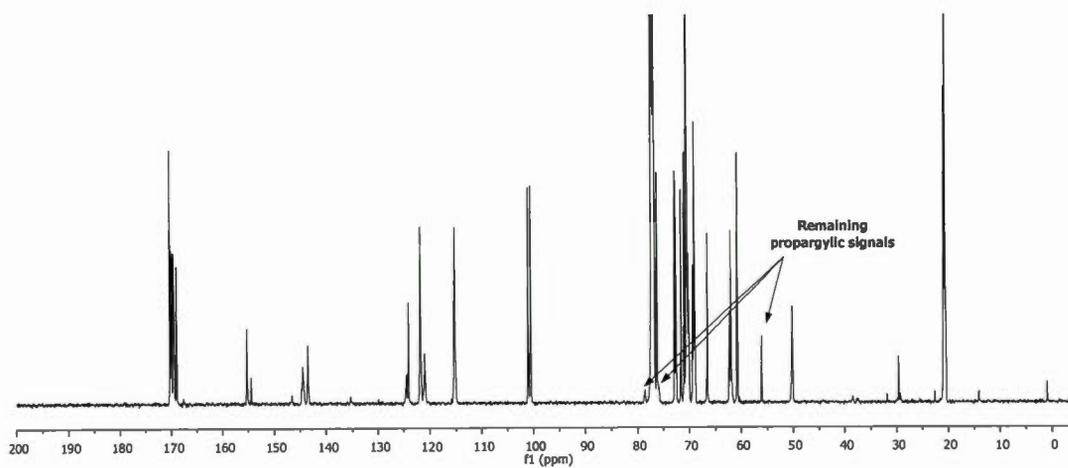
$m/z$  (MALDI-TOF-MS/DHB matrix) : From 21005.2 (click completion) to 7574 with signals corresponding to successive losses of monomers ( $\sim 876$  MW).



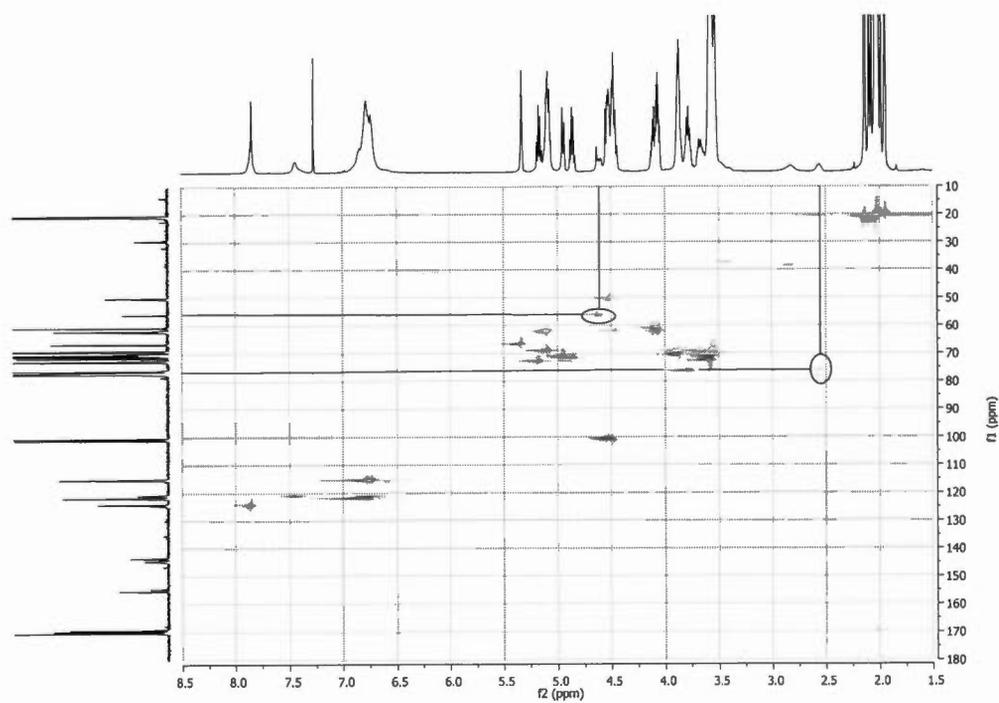
**Figure S162.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **36a** ( $\text{CDCl}_3$ , 600MHz)



**Figure S163.** gCOSY spectrum of compound **36a**



**Figure S164.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound 36a ( $\text{CDCl}_3$ , 150MHz)



**Figure S165.** HSQC spectrum of compound 36a

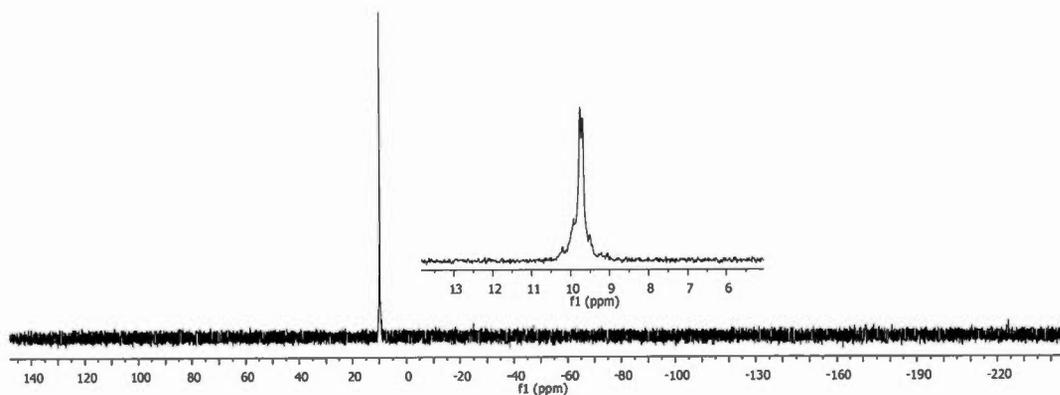


Figure S166.  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **36a** ( $\text{CDCl}_3$ , 122MHz)

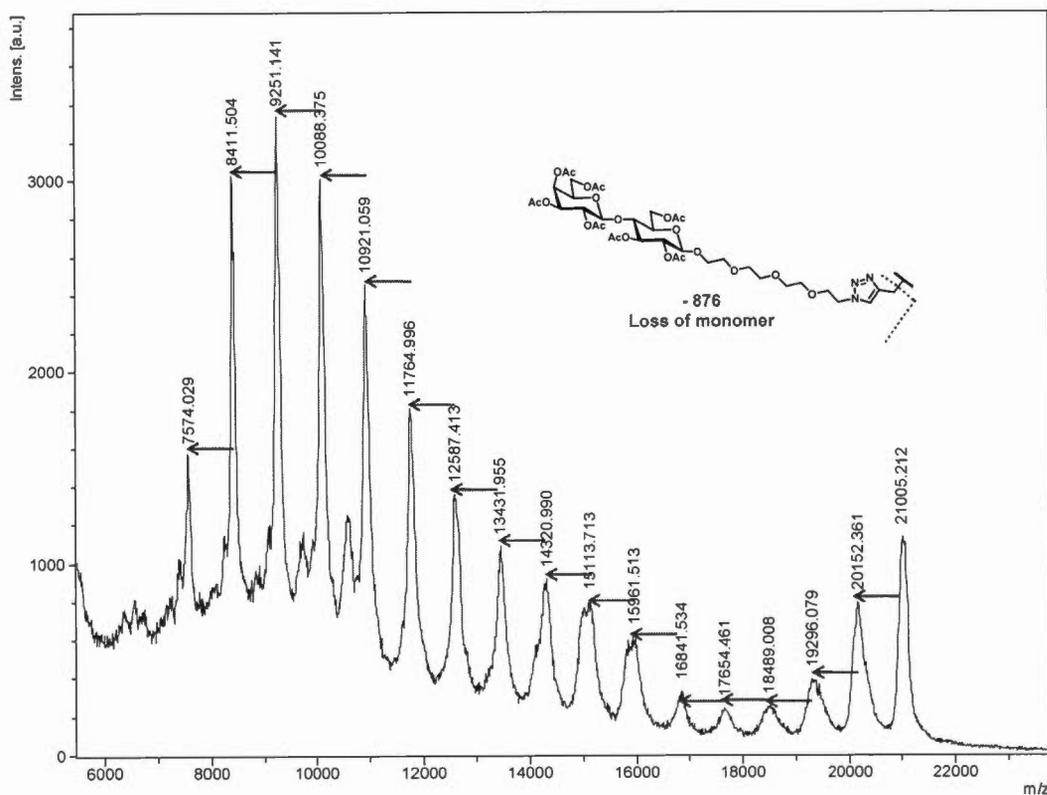
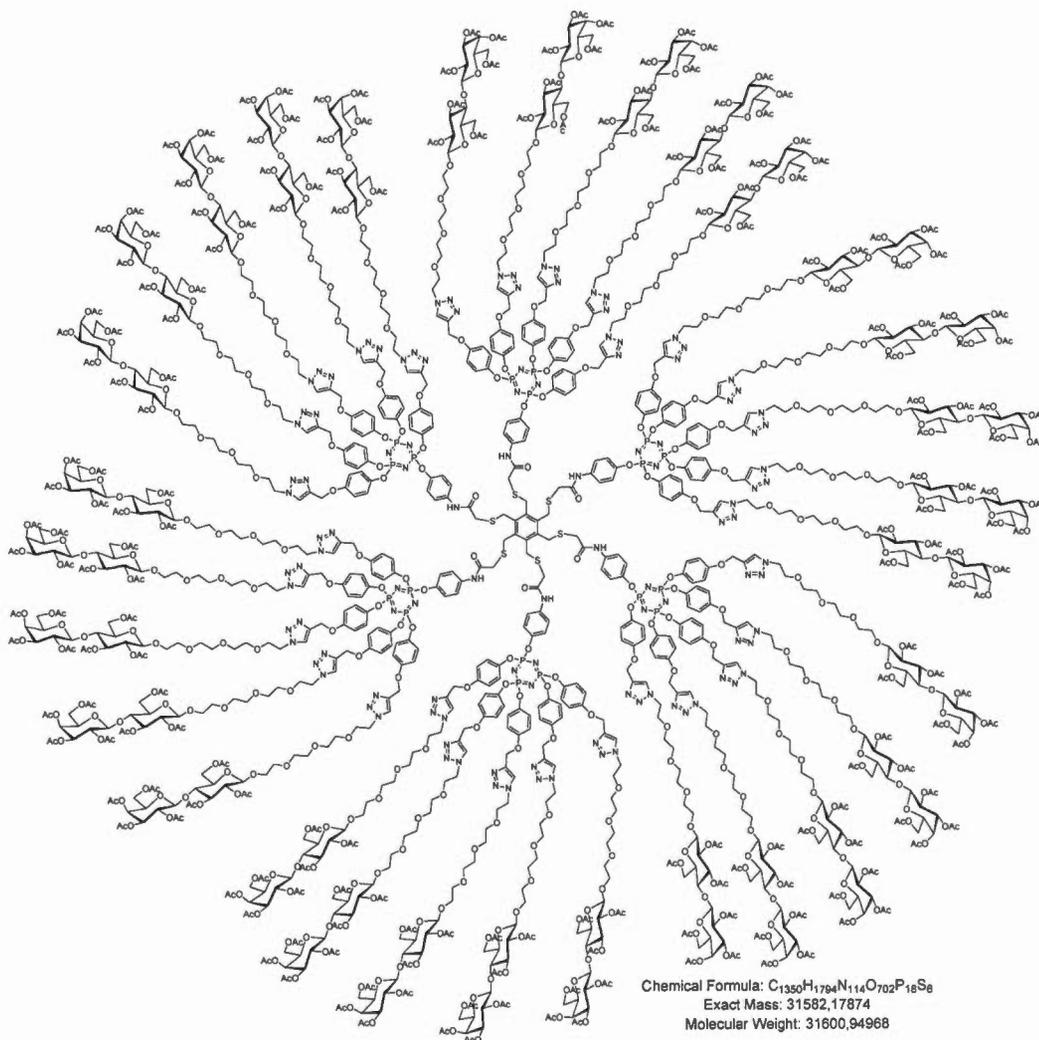


Figure S167. MALDI-TOF (DHB matrix) spectrum of compound **36a** with successive losses of monomers.



### Protected tricontavalent glycodendrimer **37**



To a solution of tricontapropargylated core **35** (11.0 mg, 1.70  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) in a 1:1 mixture of  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}_{\text{anh}}$  (4.0 mL) were added azido derivative **10** (71.2 mg, 0.085 mmol, 50.0 eq.),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (17.0 mg, 0.068 mmol, 40.0 eq.) and sodium ascorbate (13.5 mg, 0.068 mmol, 40.0 eq.). While stirring, the mixture was first heated at  $50^\circ\text{C}$  for 3 hours in a 20 mL vial and at room temperature for additional 18 hours. Noteworthy is the fact that 6mg of  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  and 4mg of sodium ascorbate were

added to the solution after the 3 hours of heating. Ethyl acetate (15 mL) was added and the solution was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate (10 mL), washed with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $2 \times 10$  mL), water (10 mL) and brine (5 mL). Organics were collected, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated to dryness *in vacuo* with rotary evaporator. Purification by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 100:0 to 85:15) afforded desired multivalent compound **37** (40.0 mg, 1.27  $\mu\text{mol}$ , 74%) as a yellowish foam.

$R_f = 0.27$ , DCM/MeOH 94:6

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9.82 (br s, 6H, NH), 7.85-7.84 (br s, 30H,  $H_{\text{triazole}}$ ), 7.46-7.40 (m, 12H,  $\text{CH}_{b'}$ ), 6.95-6.50 (m, 132H,  $\text{CH}_b$ ,  $\text{CH}_c$ ,  $\text{CH}_{c'}$ ), 5.33 (d<sub>app</sub>, 30H,  $H_{4\text{gal}}$ ), 5.19-5.07 (m, 120H,  $H_{3\text{glc}}$ ,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ,  $H_{2\text{gal}}$ ), 4.94 (dd,  $^3J_{2,3} = 3.3$  Hz,  $^3J_{3,4} = 7.1$  Hz, 30H,  $H_{3\text{gal}}$ ), 4.88-4.83 (m, 30H,  $H_{2\text{glc}}$ ), 4.55-4.46 (m, 150H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $H_{1\text{glc}}$ ,  $H_{6\text{aglc}}$ ,  $H_{1\text{gal}}$ ), 4.20 (br s, 12H,  $\text{C}_{\text{core}}\text{CH}_2\text{S}$ ), 4.13-4.05 (m, 90H,  $H_{6\text{bglc}}$ ,  $H_{6\text{agal}}$ ,  $H_{6\text{bgal}}$ ), 3.89-3.40 (m, 522H,  $H_{5\text{gal}}$ ,  $H_{5\text{glc}}$ ,  $H_{4\text{glc}}$ ,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{SCH}_2\text{CONH}$ ), 2.11-1.92 (m, 630H,  $\text{COCH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 170.3, 170.2, 170.1, 170.0, 169.7, 169.5, 169.0 (7 $\times$ s,  $\text{COCH}_3$ ), 169.3 (NHC=O), 155.2 ( $\text{C}_a$ ), 154.5 ( $\text{C}_a$ ), 146.5 ( $\text{C}_{d'}$ ) (*not visible*), 144.4 ( $\text{C}_d$ ), 144.3 ( $\text{C}_d$ ), 143.4 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 143.3 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 136.2 ( $\text{C}_q$  core), 135.4 ( $\text{C}_{a'}$ ), 124.5 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 124.1 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 121.8 ( $\text{C}_c$ ), 121.7 ( $\text{C}_c$ ), 121.0 ( $\text{C}_{c'}$ ), 120.9 ( $\text{C}_{b'}$ ), 115.2 ( $\text{C}_b$ ), 101.0 ( $\text{C}_{1\text{gal}}$ ), 100.5 ( $\text{C}_{1\text{glc}}$ ), 76.2 ( $\text{C}_{4\text{glc}}$ ), 72.7 ( $\text{C}_{3\text{glc}}$ ), 72.5 ( $\text{C}_{5\text{glc}}$ ), 71.5 ( $\text{C}_{2\text{glc}}$ ), 70.9 ( $\text{C}_{3\text{gal}}$ ), 70.5 ( $\text{C}_{5\text{gal}}$ ), 70.5, 70.4, 70.4, 70.3, 70.2, 70.1, 70.1, 69.3, 69.1, 69.0 ( $\text{OCH}_2$ ), 68.9 ( $\text{C}_{2\text{gal}}$ ), 68.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 66.5 ( $\text{C}_{4\text{gal}}$ ), 62.1 ( $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 61.9 ( $\text{C}_{6\text{glc}}$ ), 61.8 ( $\text{OCH}_2$ ), 60.7 ( $\text{C}_{6\text{gal}}$ ), 50.2 ( $\text{NCH}_2$ ), 50.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 37.8

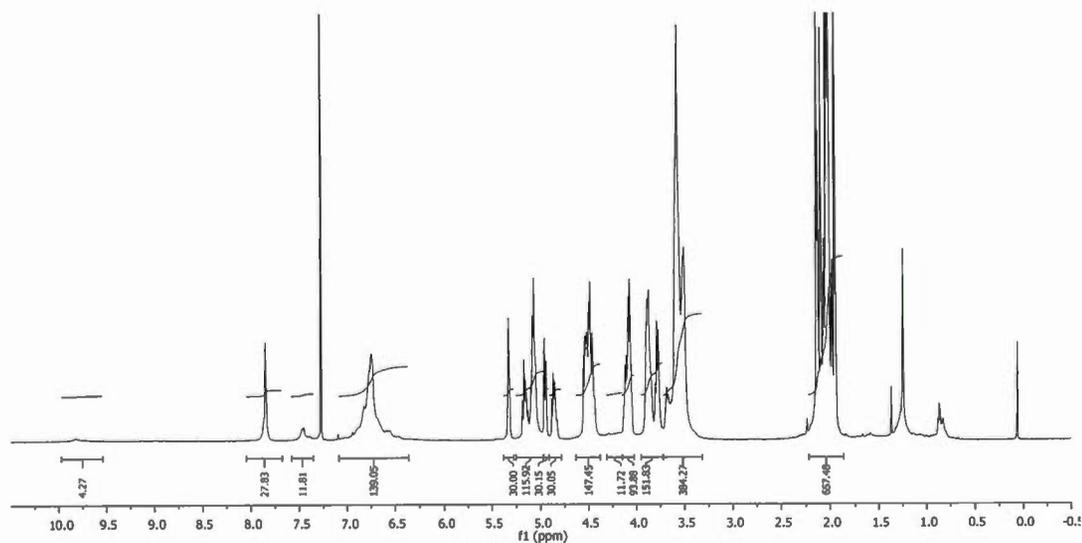
(SCH<sub>2</sub>CONH), 31.2 (C<sub>core</sub>CH<sub>2</sub>S) (*not visible*), 29.6, 20.8, 20.7, 20.6, 20.5, 20.5, 20.4 (7×s, COCH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P NMR (122 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 9.8 (m, 18P).

*m/z* (MALDI-TOF-MS/DHB matrix) for C<sub>1350</sub>H<sub>1794</sub>N<sub>114</sub>O<sub>702</sub>P<sub>18</sub>S<sub>6</sub> = 31600; found 31478 (*with signals corresponding to successive losses of monomer(s)*).

NMR diffusion studies (CDCl<sub>3</sub>):  $D = 1.34 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ ;  $d_s = 6.2 \text{ nm}$ .

GPC measurements (CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N (1%)):  $M_w = 42710$  ;  $M_n = 39580$  , PDI ( $M_w/M_n$ ) = 1.079.



**Figure S168.** <sup>1</sup>H NMR spectrum of compound **37** (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz)

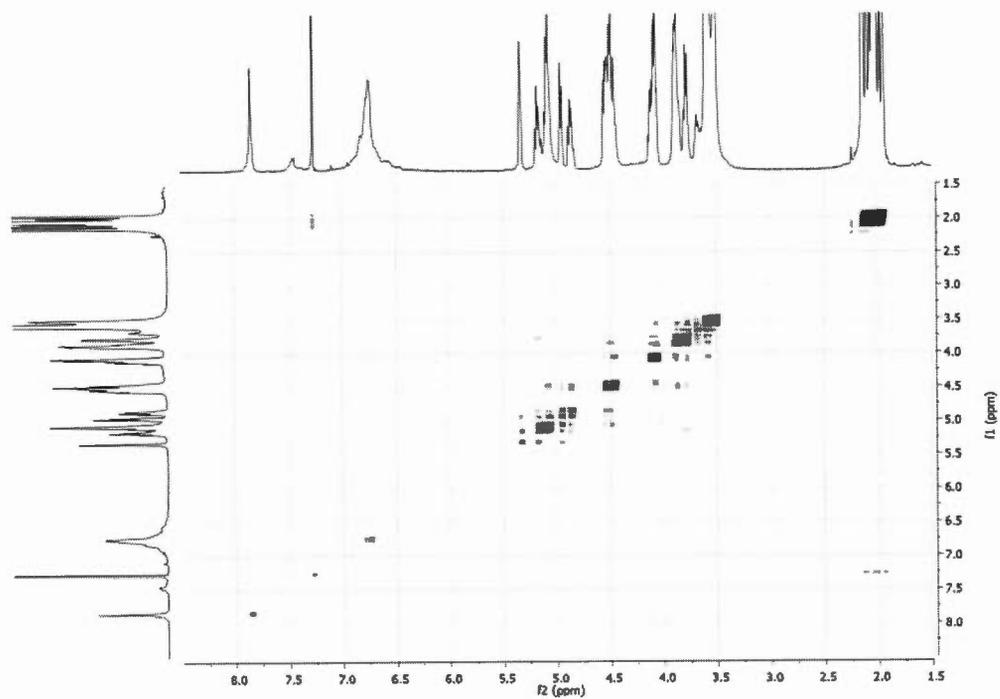
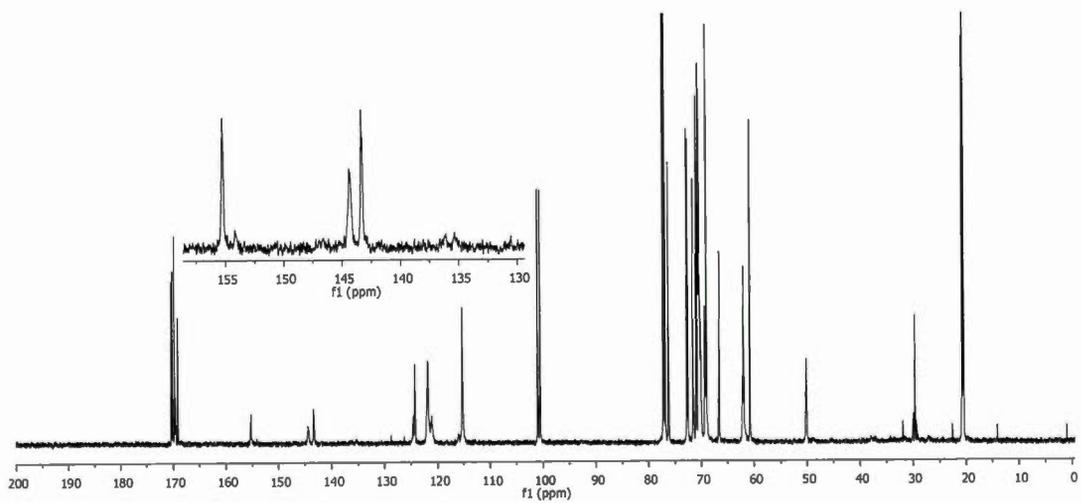
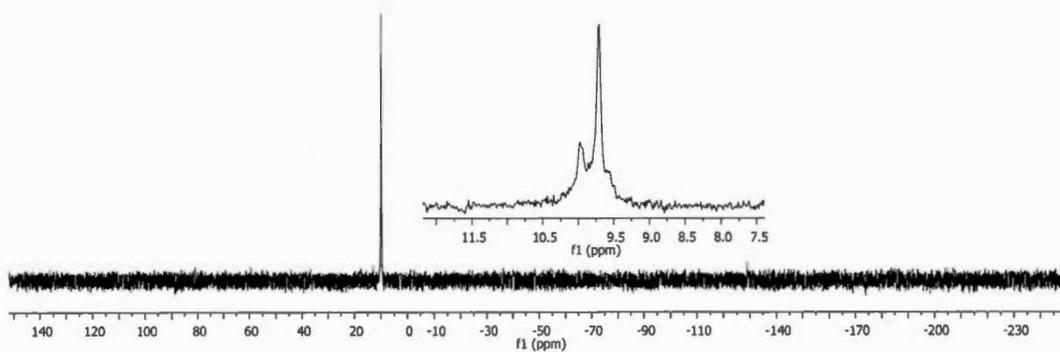


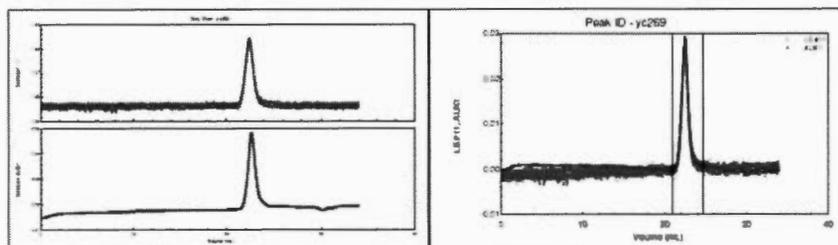
Figure S169. gCOSY spectrum of compound 37



**Figure S170.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **37** ( $\text{CDCl}_3$ , 150MHz) (*insert: zoom on aromatic section*)



**Figure S171.**  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **37** ( $\text{CDCl}_3$ , 122MHz)

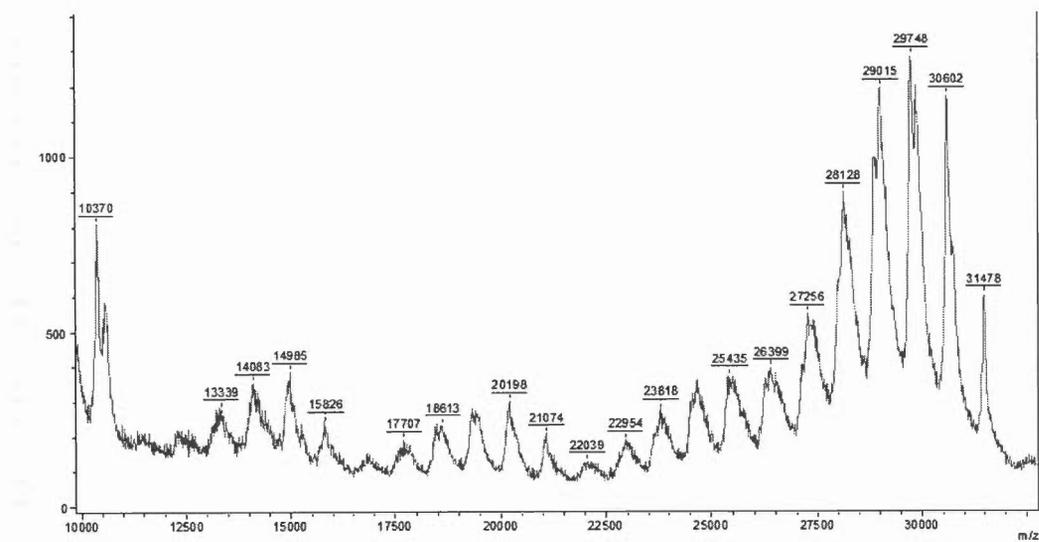


Polydispersity( $M_w/M_n$ ) : 1.079±0.170 (16%)  
 Polydispersity( $M_z/M_n$ ) : 1.193±0.320 (27%)

**Molar Mass Moments (g/mol)**

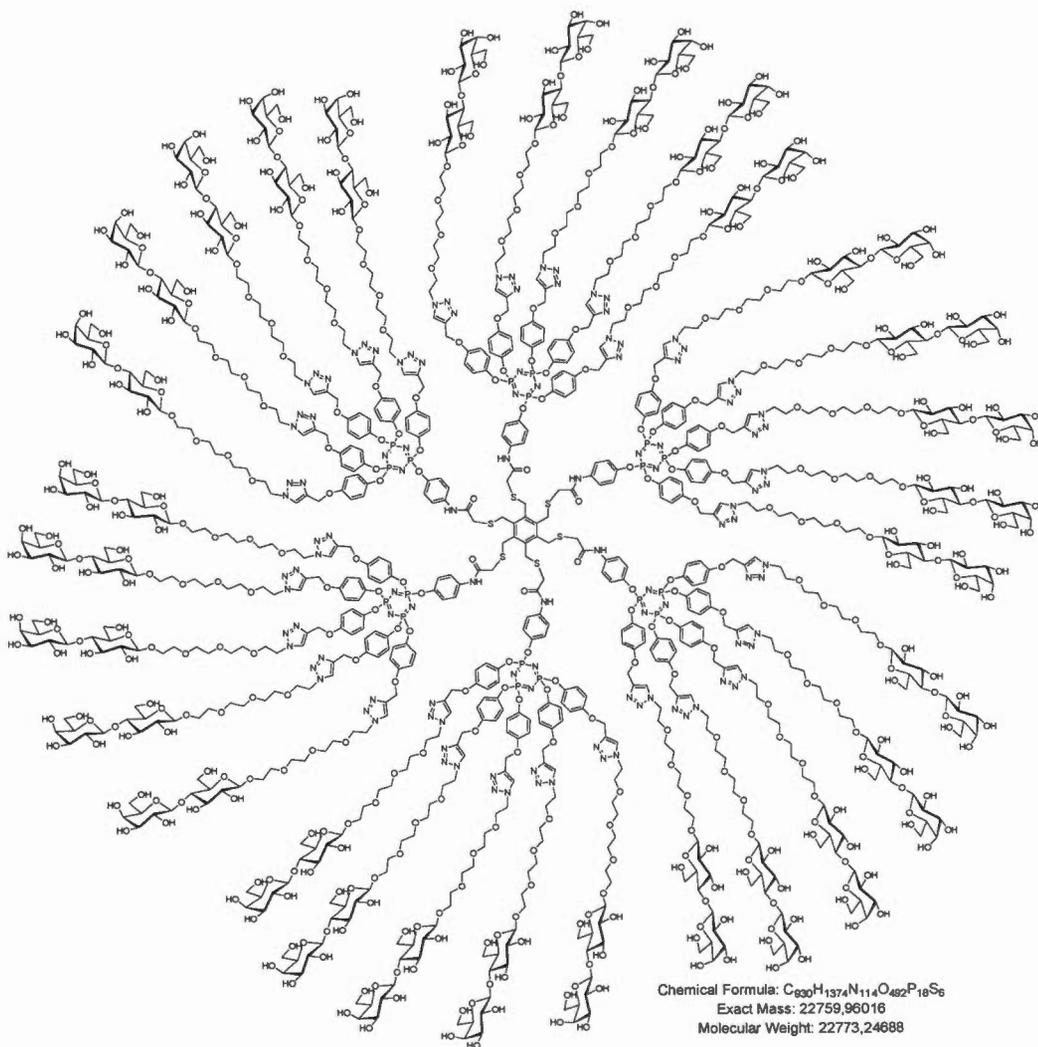
**$M_n$**  : 3.958e+04 (11%)  
 **$M_w$**  : 4.271e+04 (10%)  
 **$M_z$**  : 4.720e+04 (24%)

**Figure S172.** GPC trace ( $\text{CHCl}_3/\text{Et}_3\text{N}$  (1%)) for compound **37**



**Figure S173.** MALDI-TOF (DHB matrix) spectrum of compound **37** with successive losses of monomers

### Hydroxylated tricontavalent glycodendrimer 38



Acetylated compound **37** (34.0 mg, 1.08  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in a dry mixture of MeOH/DCM (5 mL, 4:1) and a solution of sodium methoxide (1M in MeOH, 5  $\mu\text{L}$  every 20 minutes until precipitation) was added. An additional 100  $\mu\text{L}$  was then injected and the heterogeneous reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The solvent was then removed with a Pasteur pipette and another dry mixture of MeOH/DCM (4 mL, 3:1) is added to the residual oil. A vigorous agitation

is maintained for an additional 15 min. period. After removal of the solvents with a Pasteur pipette, 2 mL of dry MeOH were added to the viscous residue under agitation. After 15 min., the MeOH was removed and the residue was dissolved in 3 mL of H<sub>2</sub>O, and the pH was adjusted to 7 with addition of ion-exchange resin (Amberlite IR 120 H<sup>+</sup>). After filtration, the solvent was removed under *vacuum* with rotary evaporator, lyophilized to yield the fully deprotected trivalent derivative **38** as an off-white solid (20.0 mg, 0.88 μmol, 83%).

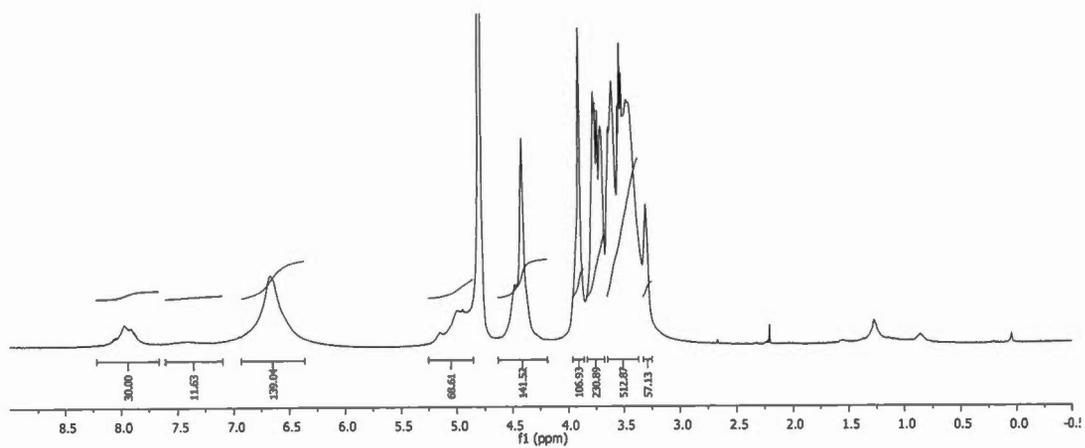
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O, δ ppm): 7.99 (m, 30H, *H*<sub>triazole</sub>), 7.28 (br s, 12H, *CH*<sub>b'</sub>), 6.99 (br s, 132H, *CH*<sub>b</sub>, *CH*<sub>c</sub>, *CH*<sub>c'</sub>), 5.10-4.90 (br s, 60H, C<sub>q-triazole</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.58-4.32 (m, 132H, N<sub>triazole</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, C<sub>core</sub>CH<sub>2</sub>S, *H*<sub>1glc</sub>, *H*<sub>1gal</sub>), 3.97-3.25 (m, 792H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, LacOCHHCH<sub>2</sub>, *H*<sub>3glc</sub>, *H*<sub>2gal</sub>, *H*<sub>3gal</sub>, *H*<sub>6bglc</sub>, *H*<sub>4gal</sub>, *H*<sub>6agal</sub>, *H*<sub>6bgal</sub>, *H*<sub>6aglc</sub>, *H*<sub>5gal</sub>, *H*<sub>5glc</sub>, *H*<sub>4glc</sub>, LacOCHHCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>, *H*<sub>2glc</sub>, SCH<sub>2</sub>CONH).

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, D<sub>2</sub>O, δ ppm): ~165.0 (C=O) (*not visible*), 155.6 (C<sub>a</sub>), 145.0 (C<sub>a'</sub>) (*not visible*), 144.6 (C<sub>d</sub>), 143.7 (C<sub>triazole</sub>=CH), 136.2 (C<sub>q</sub> core) (*not visible*), 130.7 (C<sub>a'</sub>) (*not visible*), 126.0 (C<sub>triazole</sub>=CH), 122.4 (C<sub>c</sub> + C<sub>b'</sub> + C<sub>c'</sub>), 116.2 (C<sub>b</sub>), 103.7 (C<sub>1gal</sub>), 102.8 (C<sub>1glc</sub>), 79.1 (C<sub>4glc</sub>), 76.0 (C<sub>3glc</sub>), 75.4 (C<sub>5glc</sub>), 75.0 (C<sub>5gal</sub>), 73.5 (C<sub>2glc</sub>), 73.2 (C<sub>3gal</sub>), 71.6 (C<sub>2gal</sub>), 70.3, 70.2, (OCH<sub>2</sub>), 69.4 (C<sub>4gal</sub>), 69.2 (OCH<sub>2</sub>), 62.1 (OCH<sub>2</sub>C=C), 61.7 (C<sub>6glc</sub>), 60.8 (C<sub>6gal</sub>), 50.7 (NCH<sub>2</sub>), 37.8 (SCH<sub>2</sub>CONH) (*not visible*), 31.2 (C<sub>core</sub>CH<sub>2</sub>S) (*not visible*).

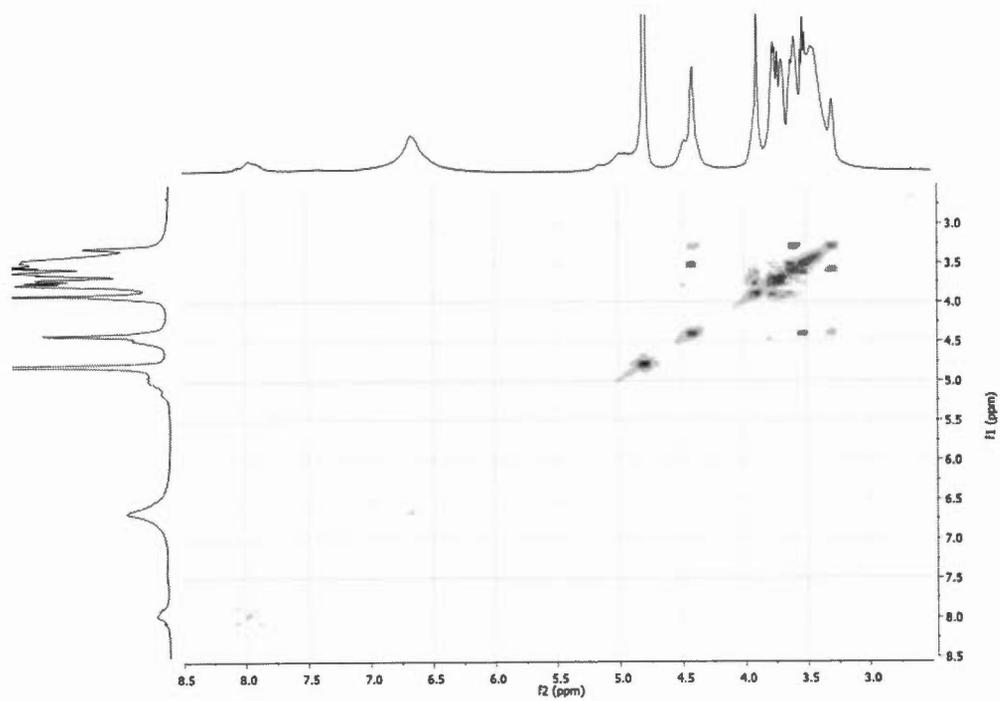
<sup>31</sup>P NMR (122 MHz, D<sub>2</sub>O, δ ppm): 10.1 (br s, 18P).

*m/z* (MALDI-TOF/ DHB matrix) for C<sub>930</sub>H<sub>1374</sub>N<sub>114</sub>O<sub>492</sub>P<sub>18</sub>S<sub>6</sub> = 22773.2, found 22862.0.

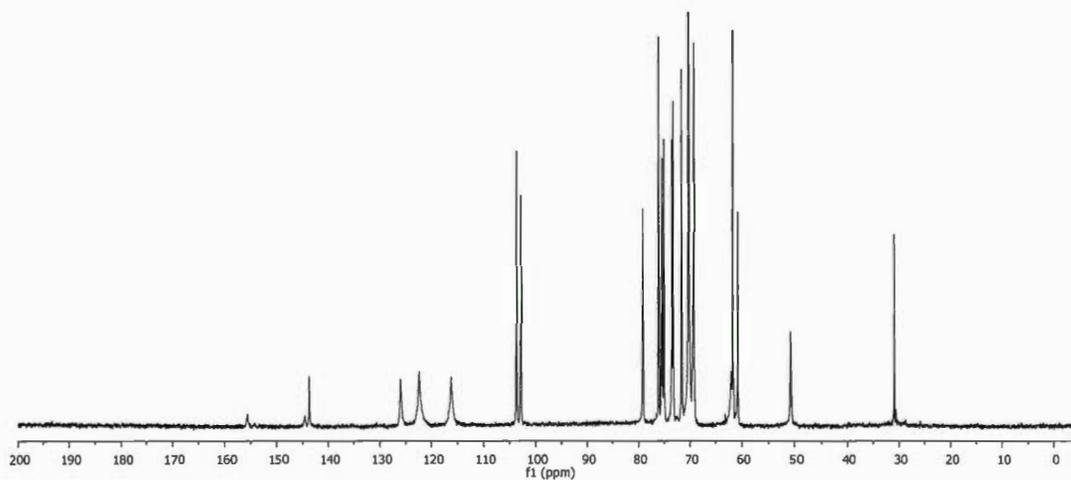
NMR diffusion studies (D<sub>2</sub>O): *D* = 0.65 × 10<sup>-10</sup> m<sup>2</sup>/s; *d<sub>s</sub>* = 6.2 nm.



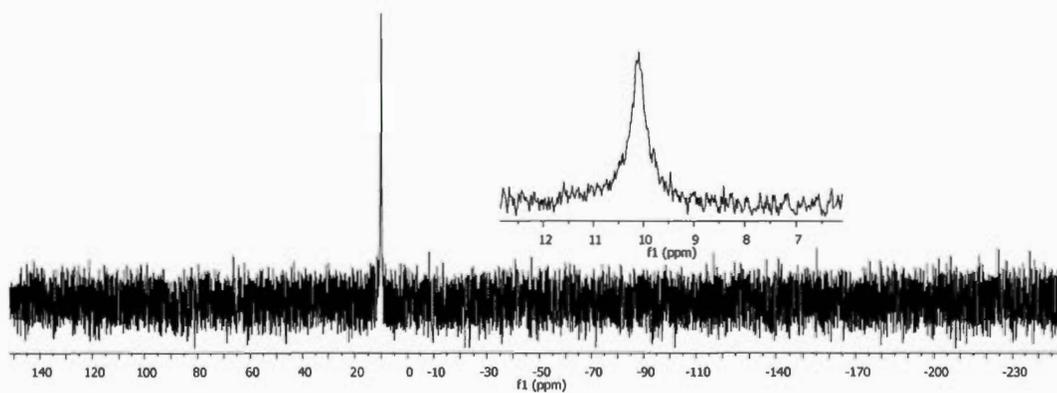
**Figure S174.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **38** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 600MHz)



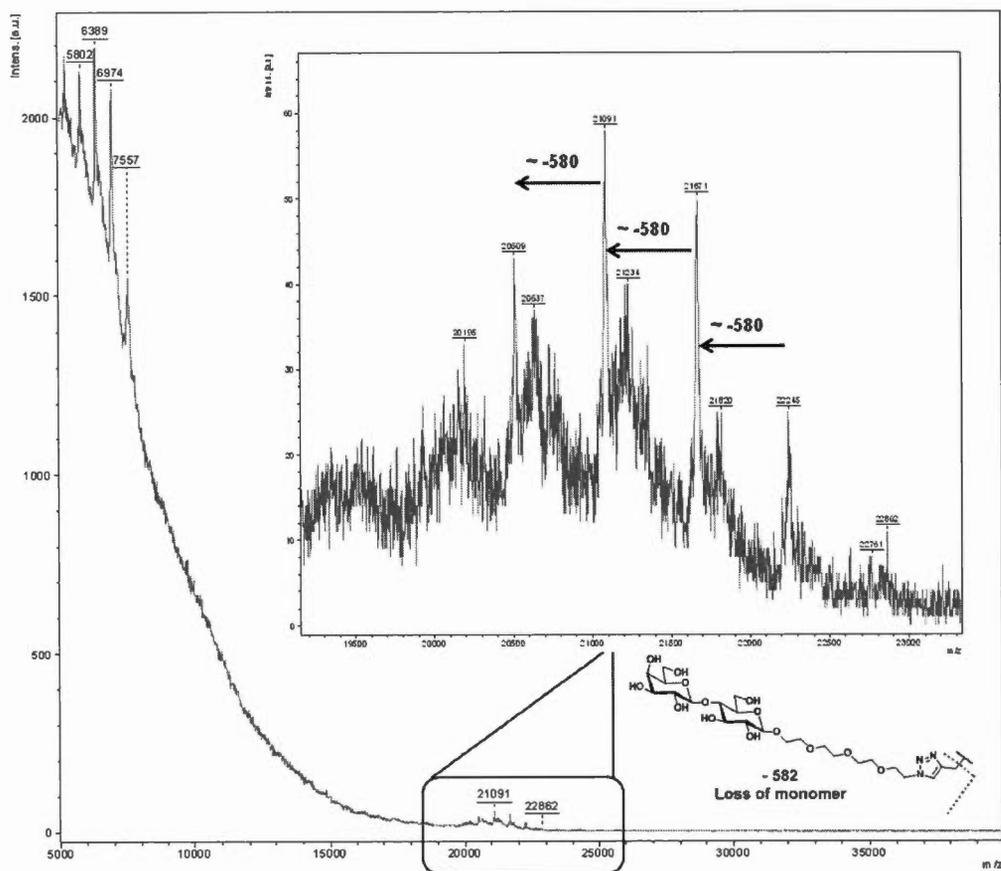
**Figure S175.** gCOSY spectrum of compound **38**



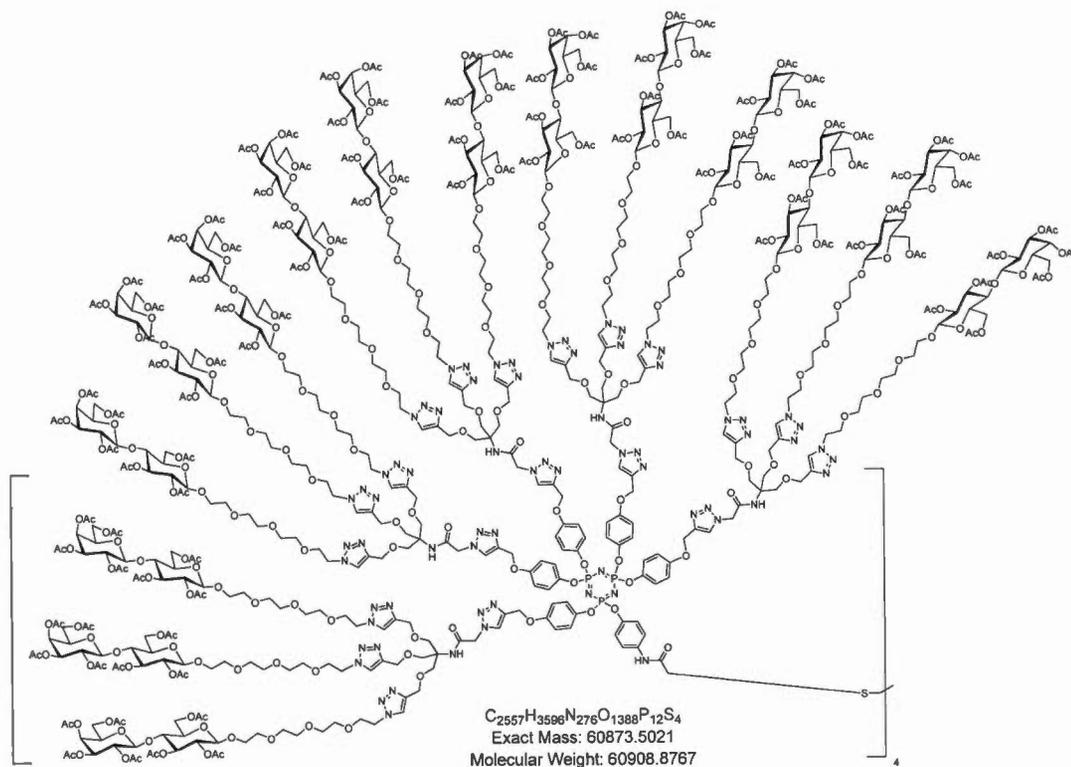
**Figure S176.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **38** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 150MHz, acetone as reference)



**Figure S177.**  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **38** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 122MHz)



**Figure S178.** MALDI-TOF (DHB matrix) spectrum of compound **38** with successive losses of monomers

Hexacontavalent glycodendrimer **39**

To a solution of icosapropargylated cyclotriphosphazene derivative **34** (2.35 mg, 0.55  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) in a 1:1 mixture of  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}_{\text{anh}}$  (3 mL), were added azido derivative **14** (51.8 mg, 18.3  $\mu\text{mol}$ , 33.3 eq.),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (4.7 mg, 18.6  $\mu\text{mol}$ , 34.0 eq.) and sodium ascorbate (3.7 mg, 18.6  $\mu\text{mol}$ , 34.0 eq.). While stirring, the mixture was first heated at  $50^\circ\text{C}$  for 3 hours in a 20 mL vial and at room temperature for additional 18 hours. Noteworthy is the fact that 2.5 mg of  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  and 2mg of sodium ascorbate were added to the solution after the 3 hours of heating. Ethyl acetate (30 mL) was added and the solution was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate (20 mL), washed with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $2 \times 20$  mL), water (20 mL) and brine (10 mL). Organics were collected, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated to

dryness *in vacuo* with rotary evaporator. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 100:0 to 90:10) afforded desired multivalent compound **39** (26.0 mg, 0.43 μmol, 74%) as a yellowish oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.15, DCM/MeOH 94:6.

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.93 (s, 20H, *H*<sub>int-triazole</sub>), 7.73 (s, 60H, *H*<sub>ext-triazole</sub>), 7.28 (br s, 12H, *CH*<sub>b'</sub> + *NH*<sub>int</sub>), 6.99-6.60 (br s, 108H, *CH*<sub>b</sub>, *CH*<sub>c</sub>, *CH*<sub>c'</sub> + *NH*<sub>ext</sub>), 5.33 (br s, 60H, *H*<sub>4gal</sub>), 5.19 (t<sub>app</sub>, 60H, *H*<sub>3glc</sub>), 5.10-5.02 (m, 100H, C<sub>q</sub>-triazoleCH<sub>2</sub>O, *H*<sub>2gal</sub>), 4.95 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> = 3.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub> = 7.0 Hz, 60H, *H*<sub>3gal</sub>), 4.83 (t<sub>app</sub>, 60H, *H*<sub>2glc</sub>), 4.54-4.47 (m, 420H, C<sub>q</sub>-triazoleCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, *H*<sub>1glc</sub>, *H*<sub>6aglc</sub>, *H*<sub>1gal</sub>), 4.10-4.02 (m, 180H, *H*<sub>6bglc</sub>, *H*<sub>6agal</sub>, *H*<sub>6bgal</sub>), 3.86-3.53 (m, 1188H, C<sub>q</sub>-triazoleCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>C<sub>triazole</sub>, NHCOCH<sub>2</sub>N<sub>triazole</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, *H*<sub>5gal</sub>, *H*<sub>5glc</sub>, *H*<sub>4glc</sub>, OCH<sub>2</sub>, HNC(O)CH<sub>2</sub>S), 2.82 (br s, 8H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>S), 2.11-1.92 (m, 1260H, COCH<sub>3</sub>).

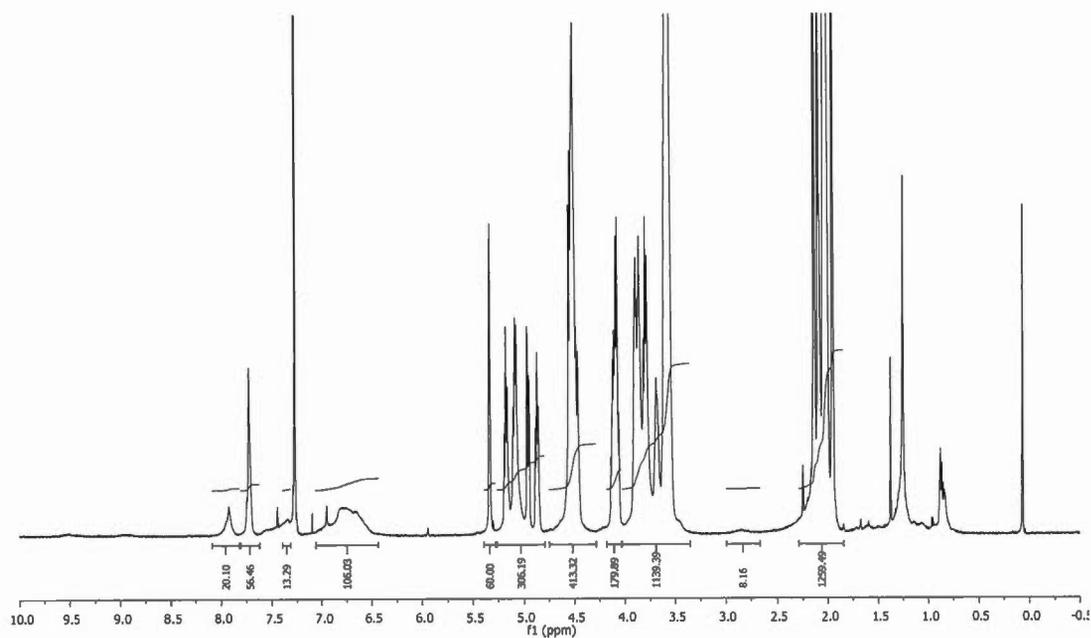
**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm (145000 scans)): 170.2, 170.2, 170.0, 169.9, 169.6, 169.5, 168.9 (7×s, COCH<sub>3</sub>), 166.3 (CONH<sub>int</sub>), 165.2 (CONH<sub>ext</sub>), 155.3 (C<sub>a</sub>), 154.0 (C<sub>a</sub>), 149.9 (C<sub>d'</sub>), 144.3 (C<sub>d</sub>), 144.2 (C<sub>triazole</sub>=CH), 143.3 (C<sub>triazole</sub>=CH), 135.2 (C<sub>a'</sub>), 125.4 (C<sub>triazole</sub>=CH), 123.9 (C<sub>triazole</sub>=CH), 121.8 (C<sub>c</sub>), 121.4 (C<sub>b'</sub>), 116.1 (C<sub>b</sub>), 115.2 (C<sub>b</sub>), 101.0 (C<sub>1gal</sub>), 100.4 (C<sub>1glc</sub>), 76.2 (C<sub>4glc</sub>), 72.8 (C<sub>3glc</sub>), 72.6 (C<sub>5glc</sub>), 71.6 (C<sub>2glc</sub>), 70.9 (C<sub>3gal</sub>), 70.5 (C<sub>5gal</sub>), 70.4, 70.3, 70.2, 70.2, 70.0, 69.3 (OCH<sub>2</sub>), 69.0 (C<sub>2gal</sub>), 68.9 (OCH<sub>2</sub>), 68.6 (C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>O), 66.6 (C<sub>4gal</sub>), 64.5 (OCH<sub>2</sub>C=C), 62.0 (C<sub>6glc</sub>), 61.9 (C<sub>q</sub>), 60.6 (C<sub>6gal</sub>), 60.3 (NCH<sub>2</sub>), 52.5 (HNC(O)CH<sub>2</sub>N<sub>triazole</sub>), 49.9 (OCH<sub>2</sub>), 45.9 (C<sub>q</sub>), 37.4 (SCH<sub>2</sub>CONH), 37.0 (C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>S), 20.9, 20.8, 20.6, 20.5, 20.5, 20.4 (7×s, COCH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P NMR** (122 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 10.0-9.6 (m, 12P).

$m/z$  (MALDI-TOF/DHB matrix) for  $C_{2557}H_{3596}N_{276}O_{1388}P_{12}S_4$  = 60908.9; found: 59682-centered Gaussian.

**NMR diffusion studies** ( $CDCl_3$ ):  $D = 1.07 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ ;  $d_s = 7.6 \text{ nm}$ .

**GPC measurements** ( $CHCl_3/Et_3N$  (1%)):  $M_w = 76570$  ;  $M_n = 75530$  , PDI ( $M_w/M_n$ ) = 1.014.



**Figure S179.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **39** ( $CDCl_3$ , 600MHz)

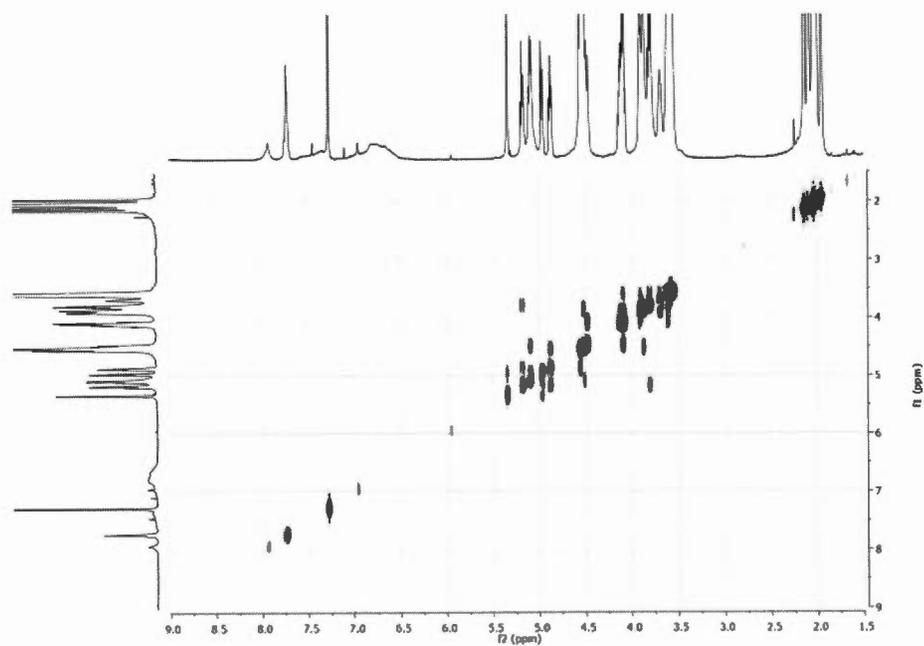


Figure S180. gCOSY spectrum of compound **39**

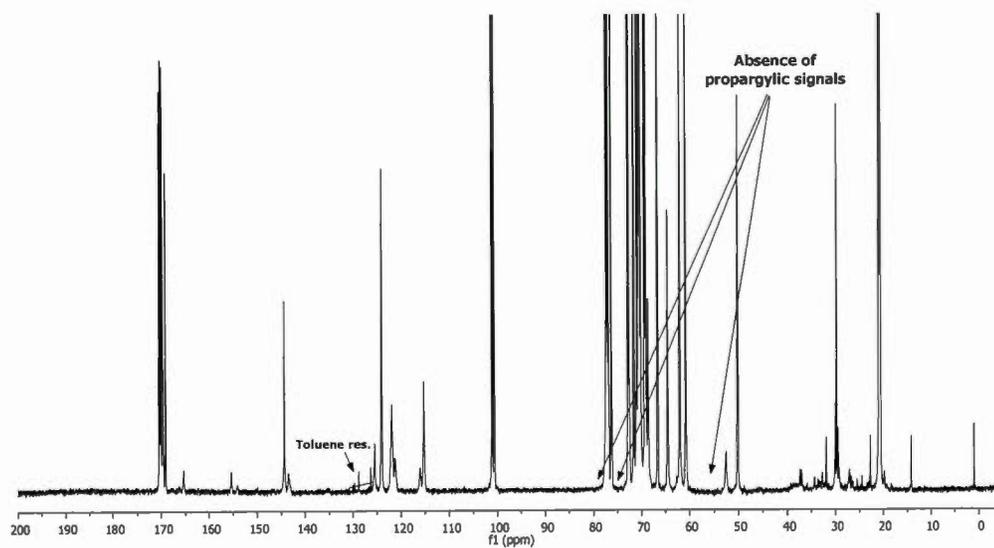


Figure S181. <sup>13</sup>C NMR spectrum of compound **39** (CDCl<sub>3</sub>, 150MHz, 145000 scans)

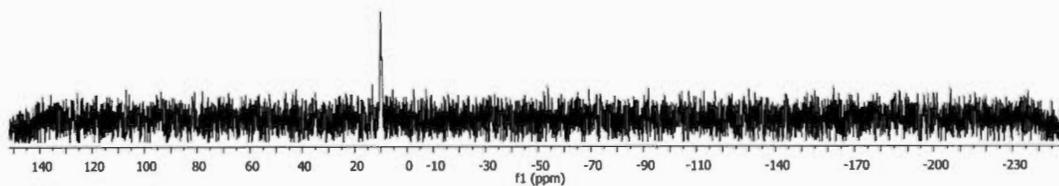


Figure S182.  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **39** ( $\text{CDCl}_3$ , 122MHz)

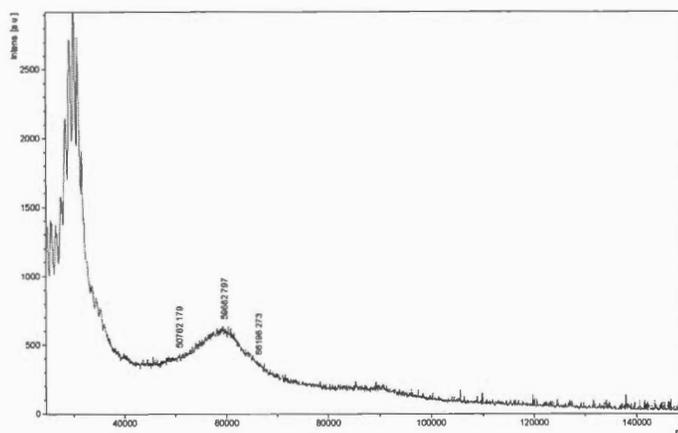
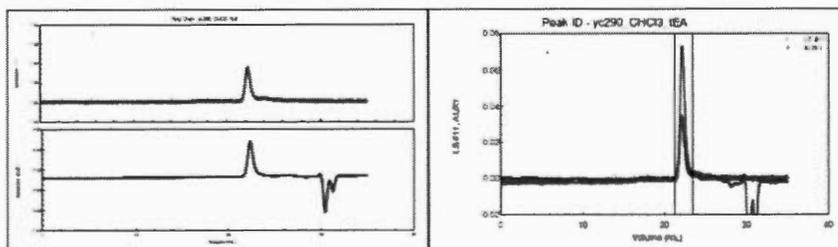


Figure S183. MALDI-TOF (DHB matrix) of compound **39**



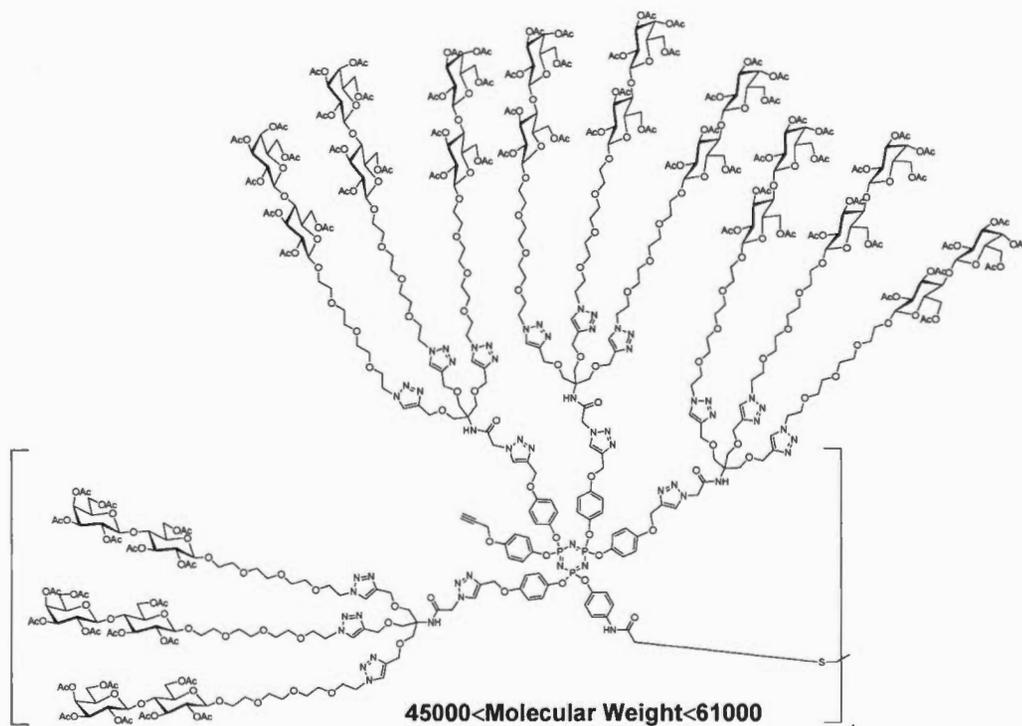
Polydispersity( $M_w/M_n$ ) :  $1.014 \pm 0.132$  (124)  
 Polydispersity( $M_z/M_n$ ) :  $1.038 \pm 0.248$  (246)

**Molar Mass Moments (g/mol)**

$M_n$  :  $7.553 \times 10^4$  (94)  
 $M_w$  :  $7.657 \times 10^4$  (94)  
 $M_z$  :  $7.640 \times 10^4$  (228)

**Figure S184.** GPC trace (CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N (1%)) for compound **39**

**Defectuous glycodendrimer 39a** (*location of propargylic functions is arbitrary*)



To a solution of icosapropargylated cyclotriphosphazene derivative **34** (2.66 mg, 0.62  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) in a 1:1 mixture of  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}_{\text{anh}}$  (3 mL), were added azido derivative **14** (30.0 mg, 10.6  $\mu\text{mol}$ , 17.0 eq.),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (5.3 mg, 21.1  $\mu\text{mol}$ , 34.0 eq.) and sodium ascorbate (4.2 mg, 21.1  $\mu\text{mol}$ , 34.0 eq.). While stirring, the mixture was first heated at  $50^\circ\text{C}$  for 3 hours in a 20 mL vial and at room temperature for additional 18 hours. Ethyl acetate (30 mL) was added and the solution was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate (20 mL), washed with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $2 \times 20$  mL), water (20 mL) and brine (10 mL). Organics were collected, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated to dryness *in vacuo* with rotary evaporator. Purification by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  100:0 to 90:10) afforded desired mixture of

compounds presenting an average of 3 remaining propargylic functionalities **39a** (24.0 mg, 0.47  $\mu\text{mol}$ , **75%**) (based on a  $MW = 52414$  for 17 grafted dendrons) as a colorless oil.

$R_f = 0.15$ , DCM/MeOH 94:6.

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.93 (s, 17H,  $H_{\text{int-triazole}}$ ), 7.73 (s, 48H,  $H_{\text{ext-triazole}}$ ), 7.28 (br s, 12H,  $\text{CH}_b' + \text{NH}_{\text{int}}$ ), 6.99-6.60 (br s, 105H,  $\text{CH}_b, \text{CH}_c, \text{CH}_c' + \text{NH}_{\text{ext}}$ ), 5.33 (br s, 51H,  $H_{4\text{gal}}$ ), 5.19 ( $t_{\text{app}}$ , 51H,  $H_{3\text{glc}}$ ), 5.10-5.02 (m, 85H,  $\text{C}_q\text{-triazoleCH}_2\text{O}$ ,  $H_{2\text{gal}}$ ), 4.95 (dd,  $^3J_{2,3} = 3.4$  Hz,  $^3J_{3,4} = 7.0$  Hz, 51H,  $H_{3\text{gal}}$ ), 4.83 ( $t_{\text{app}}$ , 51H,  $H_{2\text{glc}}$ ), **4.70-4.60 (br s, 6H,  $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$  res.)**, 4.54-4.47 (m, 357H,  $\text{C}_q\text{-triazoleCH}_2\text{OCH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $H_{1\text{glc}}, H_{6\text{glc}}, H_{1\text{gal}}$ ), 4.10-4.02 (m, 153H,  $H_{6\text{bglc}}, H_{6\text{agal}}, H_{6\text{bgal}}$ ), 3.86-3.53 (m, 1011H,  $\text{C}_q\text{-triazoleCH}_2\text{OCH}_2\text{C}_{\text{triazole}}$ ,  $\text{NHCOCH}_2\text{N}_{\text{triazole}}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $H_{5\text{gal}}, H_{5\text{glc}}, H_{4\text{glc}}$ ,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{HNCOCH}_2\text{S}$ ), 2.82 (br s, 8H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{S}$ ), **2.65 (2 $\times$ br s, 3H,  $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$  res.)**, 2.11-1.92 (m, 1071H,  $\text{COCH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 170.2, 170.2, 170.0, 169.9, 169.6, 169.5, 168.9 (7 $\times$ s,  $\text{COCH}_3$ ), 166.3 ( $\text{CONH}_{\text{int}}$ ), 165.2 ( $\text{CONH}_{\text{ext}}$ ), 155.3 ( $\text{C}_a$ ), 154.0 ( $\text{C}_a$ ), 149.9 ( $\text{C}_d'$ ), 144.3 ( $\text{C}_d$ ), 144.2 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 143.3 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 135.2 ( $\text{C}_a'$ ), 125.4 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 123.9 ( $\text{C}_{\text{triazole}=\text{CH}}$ ), 121.8 ( $\text{C}_c$ ), 121.4 ( $\text{C}_b'$ ), 116.1 ( $\text{C}_b$ ), 115.2 ( $\text{C}_b$ ), 101.0 ( $\text{C}_{1\text{gal}}$ ), 100.4 ( $\text{C}_{1\text{glc}}$ ), 76.2 ( $\text{C}_{4\text{glc}}$ ), 72.8 ( $\text{C}_{3\text{glc}}$ ), 72.6 ( $\text{C}_{5\text{glc}}$ ), 71.6 ( $\text{C}_{2\text{glc}}$ ), 70.9 ( $\text{C}_{3\text{gal}}$ ), 70.5 ( $\text{C}_{5\text{gal}}$ ), 70.4, 70.3, 70.2, 70.2, 70.0, 69.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 69.0 ( $\text{C}_{2\text{gal}}$ ), 68.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 68.6 ( $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.6 ( $\text{C}_{4\text{gal}}$ ), 64.5 ( $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 62.0 ( $\text{C}_{6\text{glc}}$ ), 61.9 ( $\text{C}_q$ ), 60.6 ( $\text{C}_{6\text{gal}}$ ), 60.3 ( $\text{NCH}_2$ ), **56.1 ( $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$  res.)**, 52.5 ( $\text{HNCOCH}_2\text{N}_{\text{triazole}}$ ), 49.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 45.9 ( $\text{C}_q$ ), 37.4 ( $\text{SCH}_2\text{CONH}$ ), 37.0 ( $\text{C}_q\text{CH}_2\text{S}$ ), 20.9, 20.8, 20.6, 20.5, 20.5, 20.4 (7 $\times$ s,  $\text{COCH}_3$ ).

$m/z$  (MALDI-TOF/DHB matrix), found: 50696-centered Gaussian.

GPC measurements (CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N (1%)):  $M_w = 73780$  ;  $M_n = 72270$  , PDI ( $M_w/M_n$ ) = 1.021

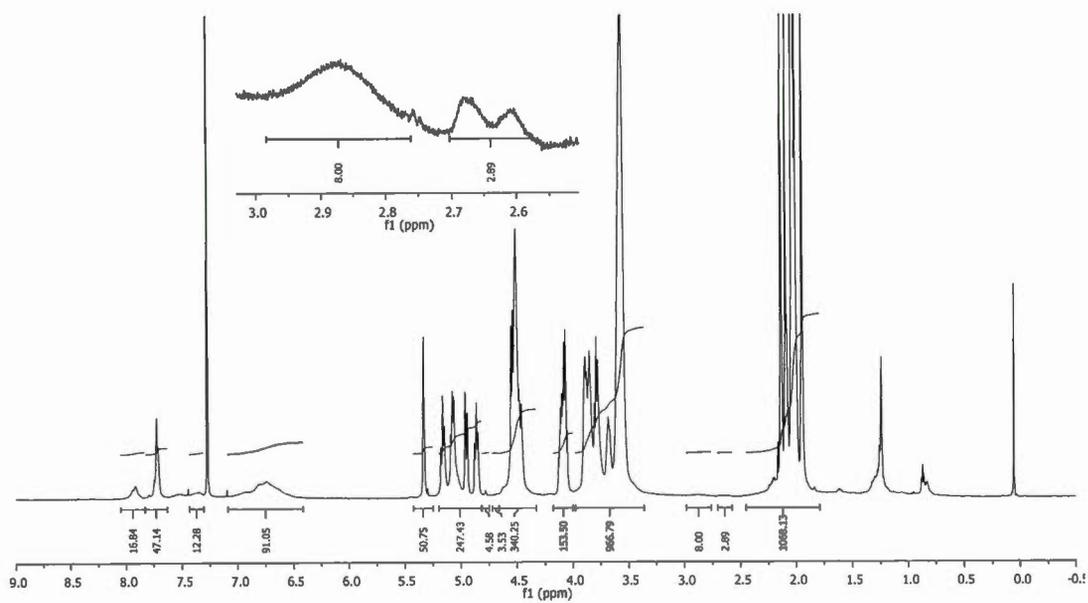


Figure S185. <sup>1</sup>H NMR spectrum of compound 39a (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz)

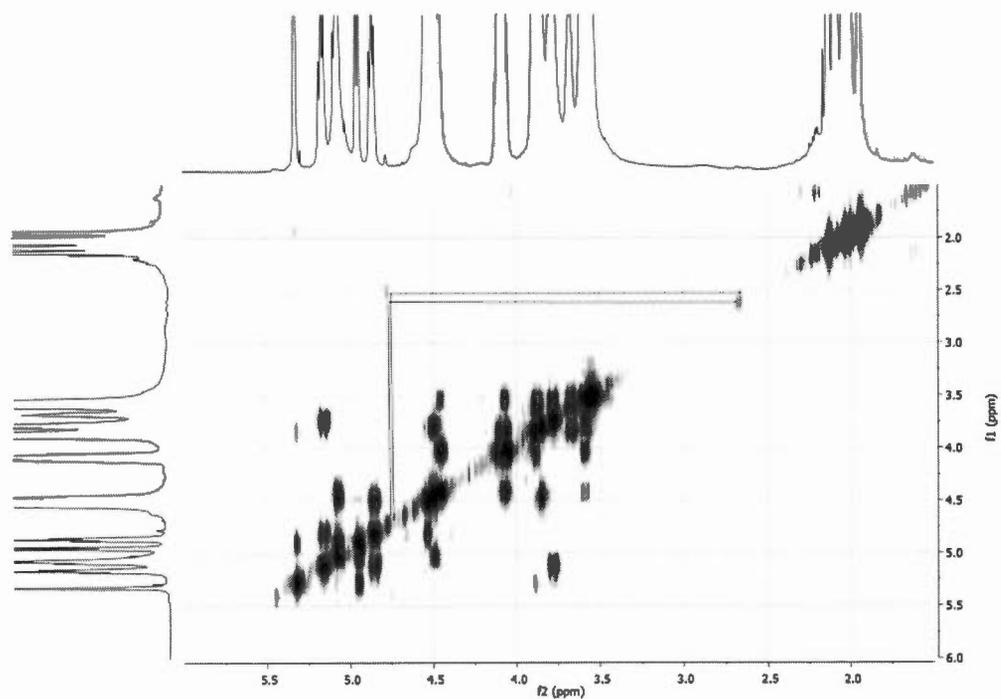
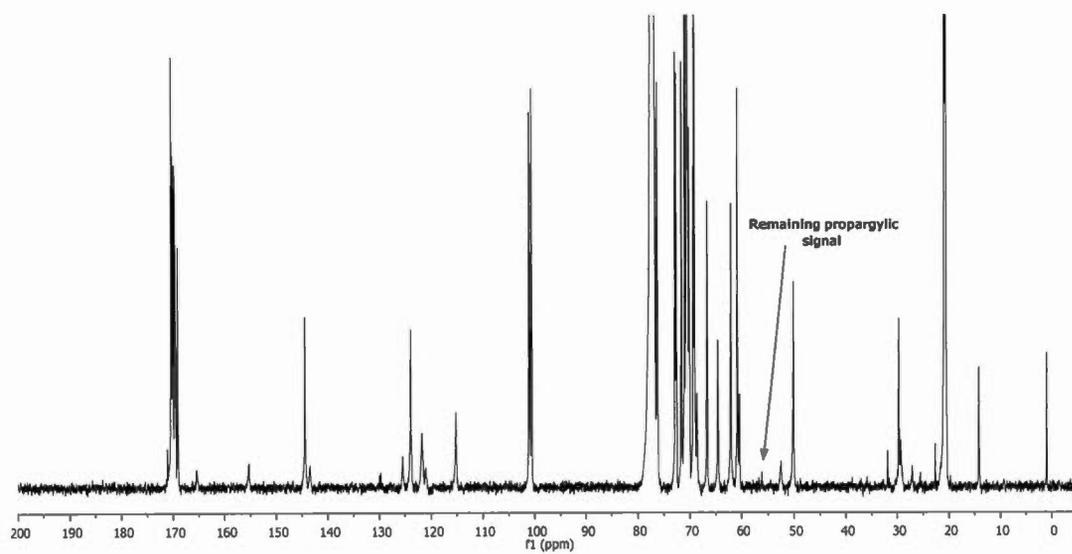
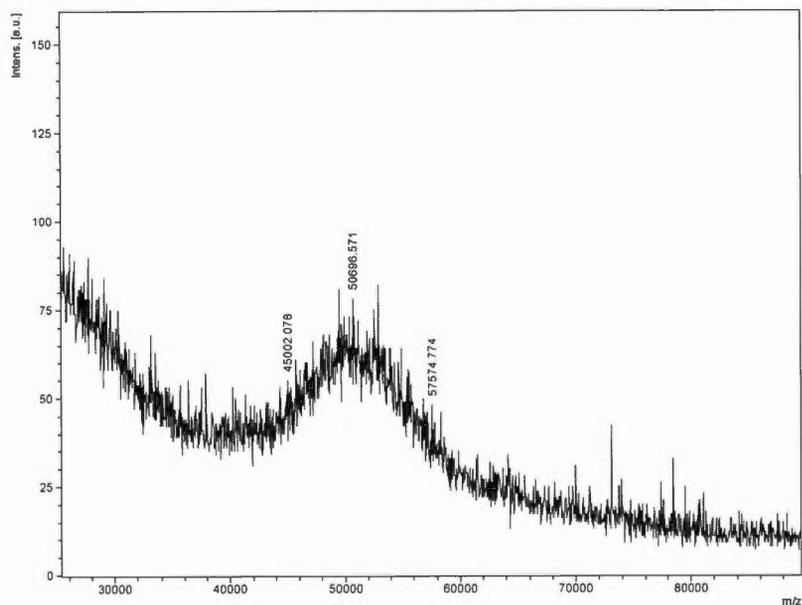


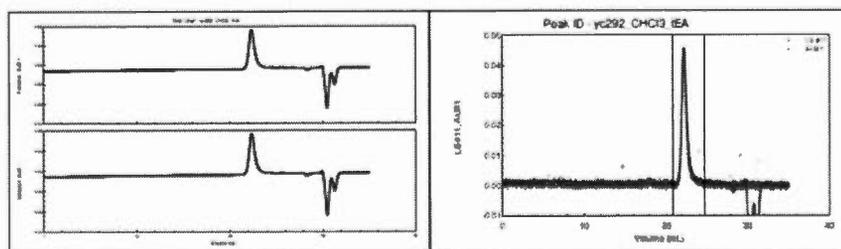
Figure S186. gCOSY spectrum of compound 39a



**Figure S187.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **39a** ( $\text{CDCl}_3$ , 150MHz, 58000 scans)



**Figure S188.** MALDI-TOF (DHB matrix) spectrum of compound **39a**



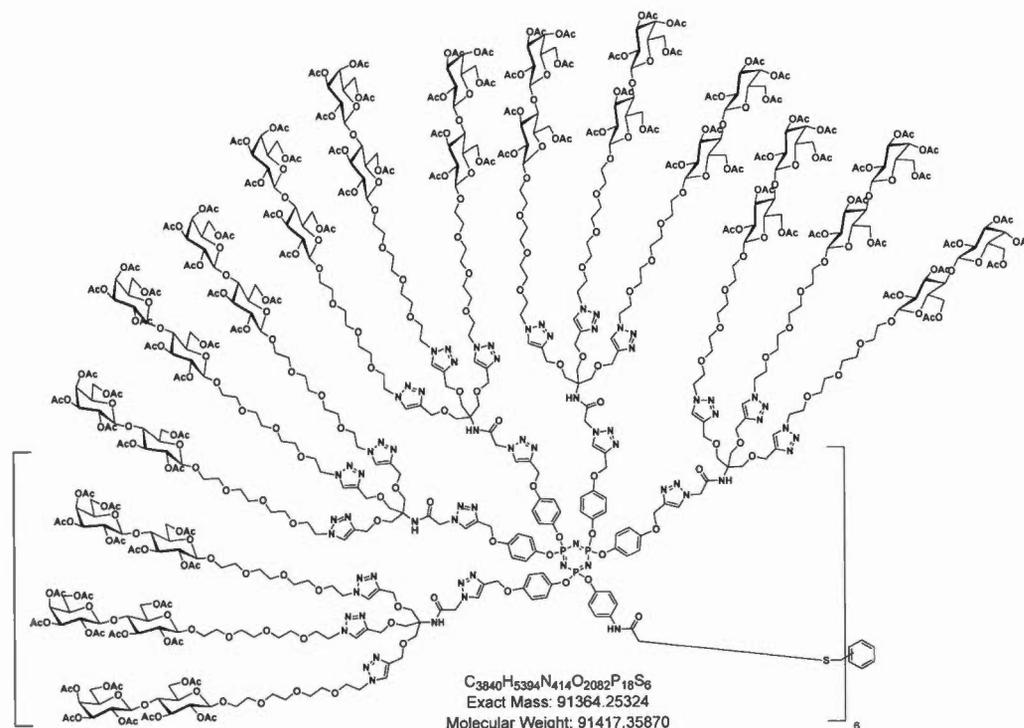
Polydispersity(Mw/Mn) : 1.023±0.165 (14%)  
 Polydispersity(Mz/Mn) : 1.042±0.243 (27%)

Molar Mass Moments (g/mol)  
 Mn : 7.227e+04 (9%)  
 Mw : 7.378e+04 (10%)  
 Mz : 7.483e+04 (26%)

**Figure S189.** GPC trace ( $\text{CHCl}_3/\text{Et}_3\text{N}$  (1%)) for compound **39a**



### Protected nonacontavalent glycodendrimer 40



To a solution of tricontapropargylated cyclotriphosphazene derivative **35** (3.80 mg, 0.59  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) in a 1:1 mixture of  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}_{\text{anh}}$  (4 mL), were added azido dendron **14** (83.2 mg, 29.4  $\mu\text{mol}$ , 50.0 eq.),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (6.10 mg, 23.5  $\mu\text{mol}$ , 40.0 eq.) and sodium ascorbate (4.80 mg, 23.5  $\mu\text{mol}$ , 40.0 eq.). While stirring, the mixture was first heated at 50°C for 3 hours in a 20 mL vial and at room temperature for additional 18 hours. Noteworthy is the fact that 3.0 mg of  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  and 2.0 mg of sodium ascorbate were added to the solution after the 3 hours of heating. Ethyl acetate (5 mL) was added and the solution was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate (20 mL), washed with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $2 \times 20$  mL), water (20 mL) and brine (10 mL). Organics were collected, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and

concentrated to dryness *in vacuo* with rotary evaporator. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 100:0 to 90:10) afforded desired multivalent compound **40** (38.0 mg, 0.42 μmol, 72%) as a pale oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.13, DCM/MeOH 94:6.

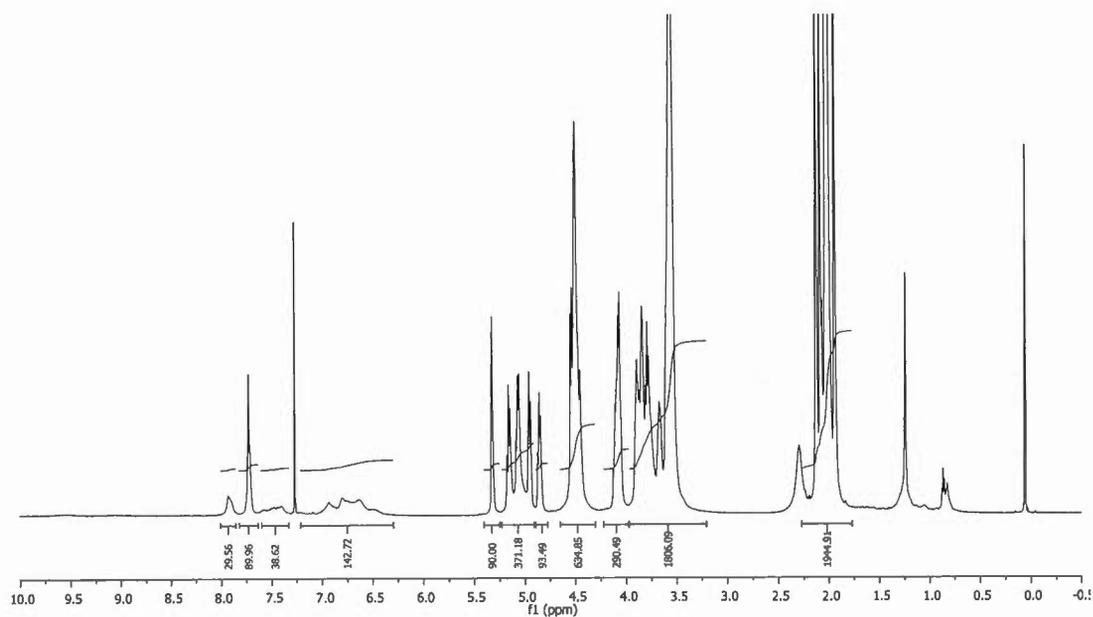
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.93 (s, 30H, *H*<sub>int-triazole</sub>), 7.73 (s, 90H, *H*<sub>ext-triazole</sub>), 7.28 (br s, 42H, *CH*<sub>b'</sub> + *NH*<sub>ext</sub>), 6.99-6.60 (br s, 138H, *CH*<sub>b</sub>, *CH*<sub>c</sub>, *CH*<sub>c'</sub> + *NH*<sub>int</sub>), 5.32 (br s, 90H, *H*<sub>4gal</sub>), 5.16 (t<sub>app</sub>, 90H, *H*<sub>3glc</sub>), 5.10-5.02 (m, 150H, C<sub>q</sub>-triazoleCH<sub>2</sub>O, *H*<sub>2gal</sub>), 4.95 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> = 3.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub> = 7.0 Hz, 90H, *H*<sub>3gal</sub>), 4.86 (t<sub>app</sub>, 90H, *H*<sub>2glc</sub>), 4.54-4.47 (m, 630H, C<sub>q</sub>-triazoleCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, *H*<sub>1glc</sub>, *H*<sub>6aglc</sub>, *H*<sub>1gal</sub>), 4.14-4.02 (m, 282H, C<sub>core</sub>CH<sub>2</sub>S, *H*<sub>6bglc</sub>, *H*<sub>6agal</sub>, *H*<sub>6bgal</sub>), 3.95-3.25 (m, 1782H, C<sub>q</sub>-triazoleCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>C<sub>triazole</sub>, NHCOCH<sub>2</sub>N<sub>triazole</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, *H*<sub>5gal</sub>, *H*<sub>5glc</sub>, *H*<sub>4glc</sub>, OCH<sub>2</sub>, HNCOCH<sub>2</sub>S), 2.11-1.92 (m, 1890H, COCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 170.2, 170.2, 170.0, 169.9, 169.6, 169.5, 168.9 (7×s, COCH<sub>3</sub>), 165.9 (CONH<sub>int</sub>), 165.6 (CONH<sub>ext</sub>), 155.3 (C<sub>a</sub>), 149.9 (C<sub>d'</sub>) (*not visible*), 144.3 (C<sub>d</sub>), 144.2 (C<sub>triazole</sub>=CH), 143.3 (C<sub>triazole</sub>=CH), 136.2 (C<sub>q</sub> core) (*not visible*), 135.2 (C<sub>a'</sub>) (*not visible*), 125.5 (C<sub>triazole</sub>=CH), 123.9 (C<sub>triazole</sub>=CH), 121.8 (C<sub>c</sub>), 121.4 (C<sub>b'</sub>), 116.1 (C<sub>b</sub>), 115.1 (C<sub>b</sub>), 101.0 (C<sub>1gal</sub>), 100.5 (C<sub>1glc</sub>), 76.2 (C<sub>4glc</sub>), 72.8 (C<sub>3glc</sub>), 72.6 (C<sub>5glc</sub>), 71.6 (C<sub>2glc</sub>), 70.9 (C<sub>3gal</sub>), 70.5 (C<sub>5gal</sub>), 70.4, 70.3, 70.2, 70.2, 70.0, 69.3 (OCH<sub>2</sub>), 69.0 (C<sub>2gal</sub>), 68.9 (OCH<sub>2</sub>), 68.6 (C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>O), 66.6 (C<sub>4gal</sub>), 64.5 (OCH<sub>2</sub>C=C), 62.0 (C<sub>6glc</sub>), 61.9 (C<sub>q</sub>), 60.6 (C<sub>6gal</sub>), 60.3 (NCH<sub>2</sub>), 52.5 (HNCOCH<sub>2</sub>N<sub>triazole</sub>), 49.9 (OCH<sub>2</sub>), 37.3 (SCH<sub>2</sub>CONH), 31.2 (C<sub>core</sub>CH<sub>2</sub>S), 20.9, 20.8, 20.6, 20.5, 20.5, 20.4 (7×s, COCH<sub>3</sub>).

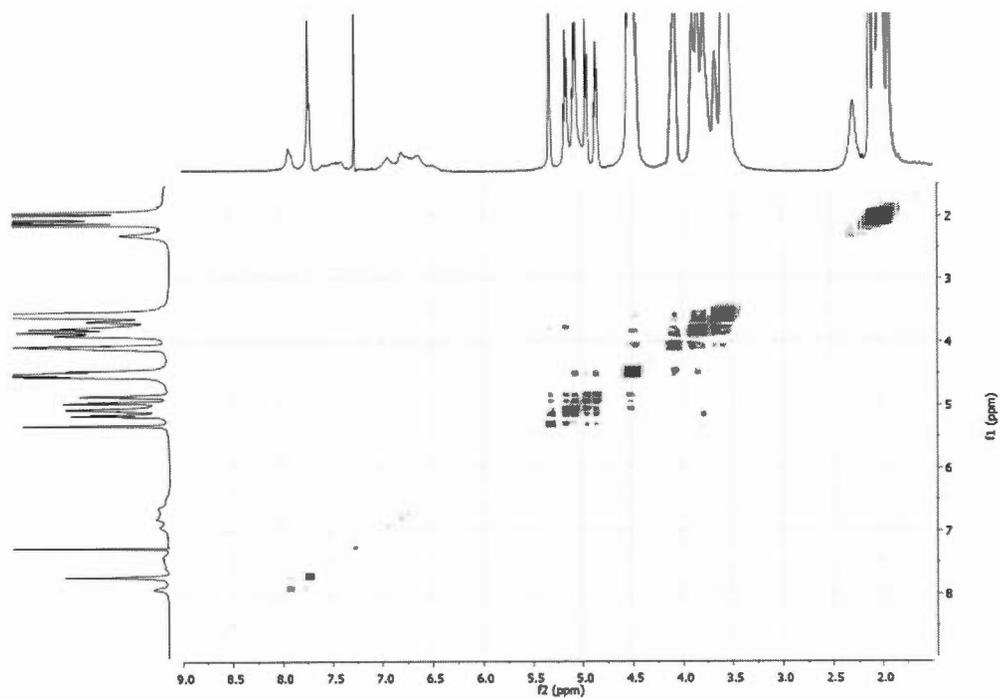
**<sup>31</sup>P NMR** (122 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 10.0-9.2 (m, 18P).

$m/z$  (MALDI-TOF/DHB matrix) for  $C_{3840}H_{5394}N_{414}O_{2082}P_{18}S_6$  = 91417.4; found: 79824-centered Gaussian.

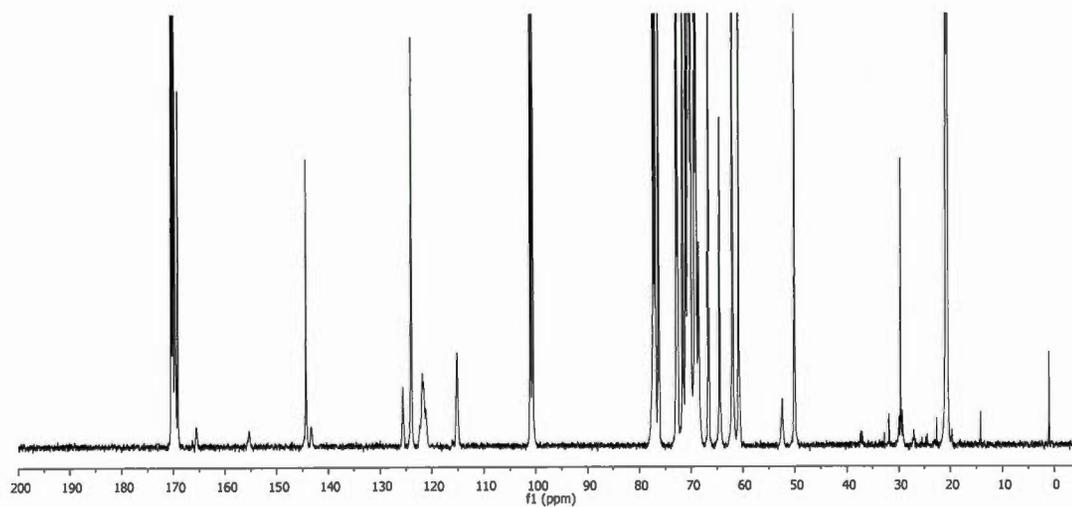
**NMR diffusion studies** ( $CDCl_3$ ):  $D = 0.81 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ ;  $d_s = 10.1 \text{ nm}$ .



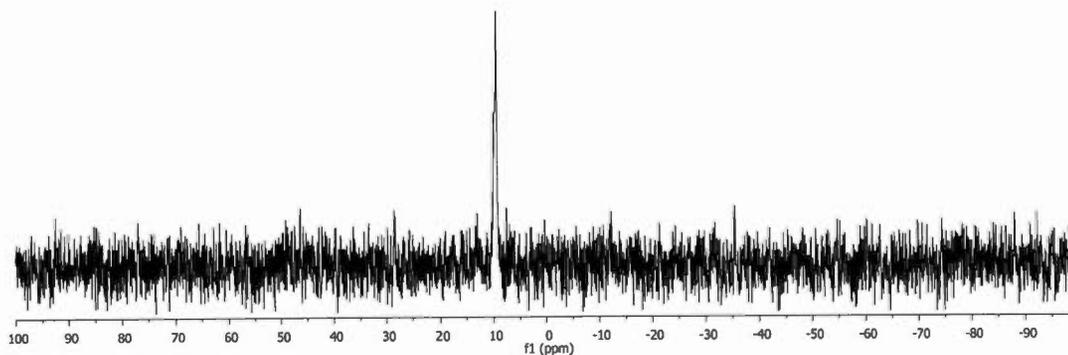
**Figure S190.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **40** ( $CDCl_3$ , 600MHz)



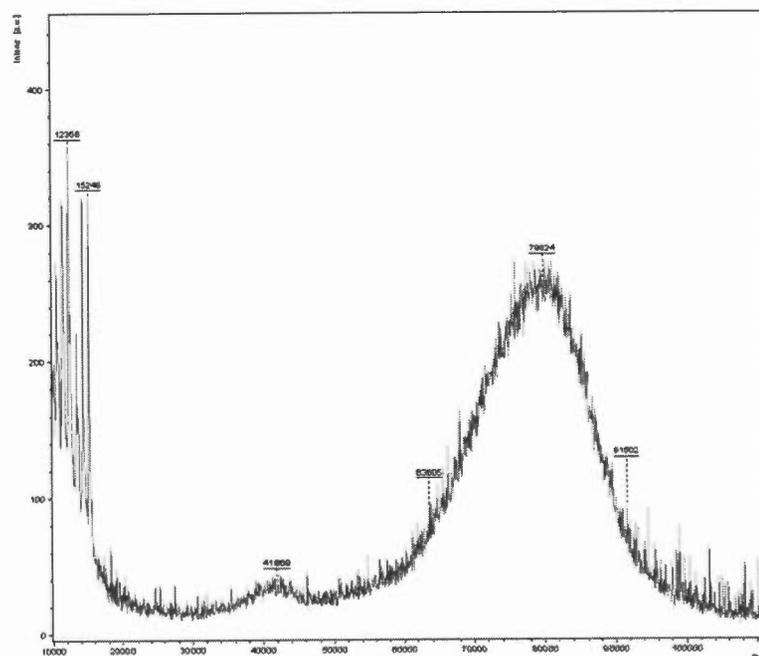
**Figure S191.** gCOSY spectrum of compound **40**



**Figure S192.** <sup>13</sup>C NMR spectrum of compound **40** (CDCl<sub>3</sub>, 150MHz, 60000 scans)

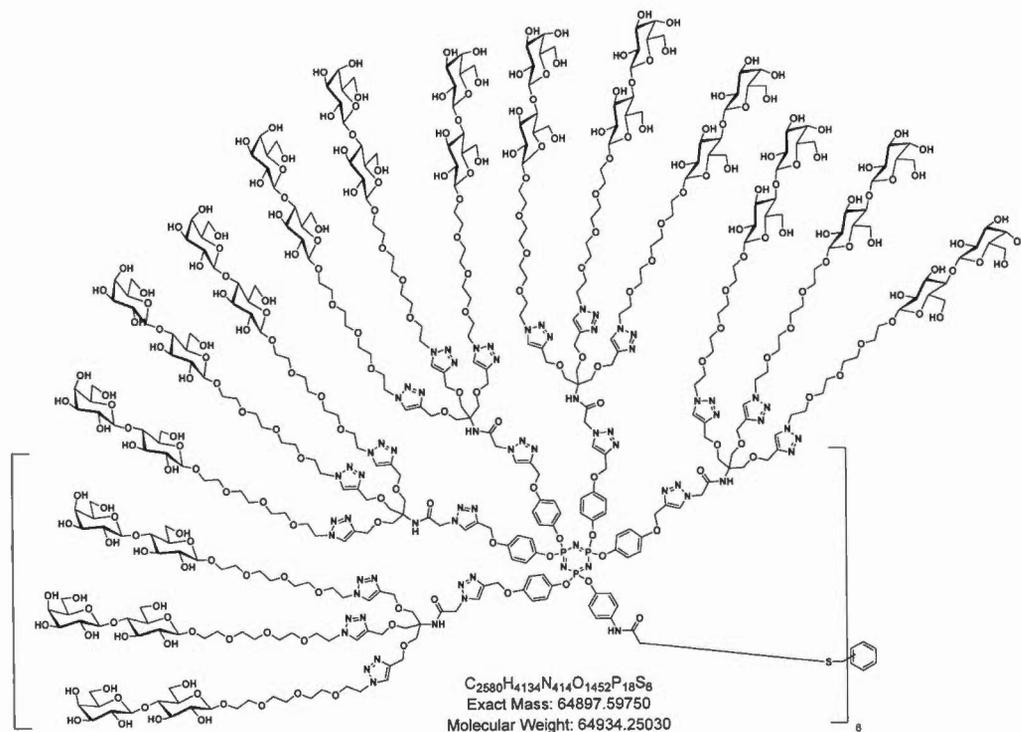


**Figure S193.**  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **40** ( $\text{CDCl}_3$ , 122MHz)



**Figure S194.** MALDI-TOF (DHB matrix) spectrum of compound **40**

### Hydroxylated nonacontavalent glycodendrimer **41**



Acetylated compound **40** (22.0 mg, 0.24  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in dry MeOH/DCM (3+0.5 mL) and a solution of sodium methoxide (1M in MeOH, 5  $\mu\text{L}$  every 20 minutes until precipitation) was added. An additional 100  $\mu\text{L}$  was then injected and the heterogeneous reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The solvent was then removed with a Pasteur pipette and another dry mixture of MeOH/DCM (5 mL, 4:1) is added to the residual oil. A vigorous agitation is maintained for an additional 15 min. period. After removal of the solvents with a Pasteur pipette, 2 mL of dry MeOH were added to the viscous residue under agitation. After 15 min., the MeOH was removed and the residue was dissolved in 3 mL of H<sub>2</sub>O, and the pH was adjusted to 7 with addition of ion-exchange resin

(Amberlite IR 120 H<sup>+</sup>). After filtration, the solvent was removed under *vacuum* with rotary evaporator, lyophilized to yield the fully deprotected compound **41** as a white solid (14.0 mg, 0.22  $\mu\text{mol}$ ) in an 85% yield.

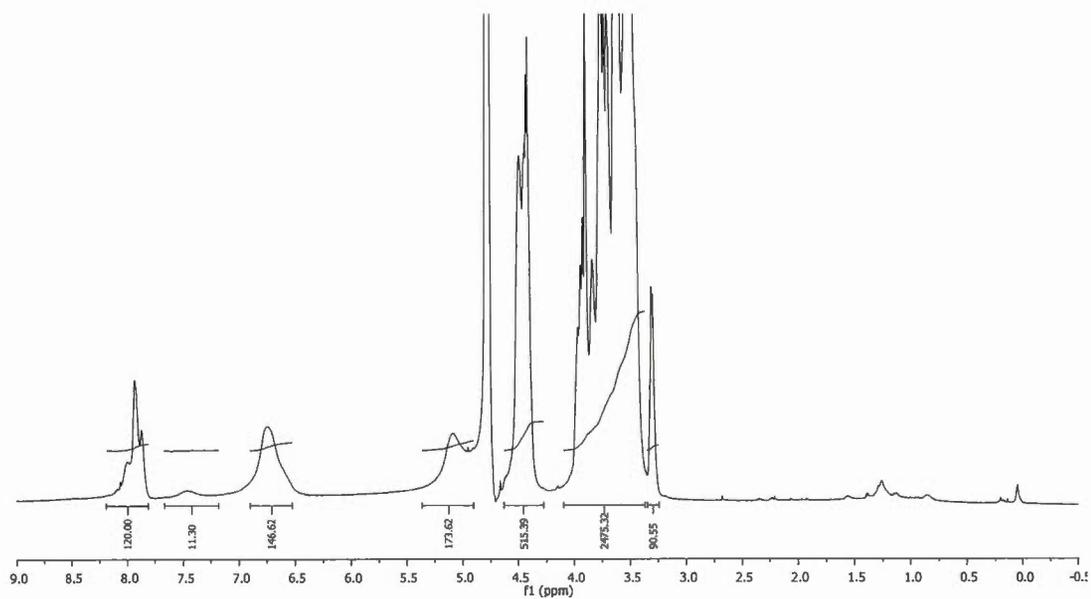
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O,  $\delta$  ppm): 8.15-7.89 (m, 120H, *H*<sub>triazole</sub>), 7.55-7.28 (br s, 12H, *CH*<sub>b'</sub>), 6.84-6.77 (m, 132H, *CH*<sub>ar</sub>), 5.20-5.14 (m, 120H, NHCOCH<sub>2</sub>N, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.62-4.44 (m, 540H, CH<sub>2</sub>N, C<sub>q</sub>-triazoleCH<sub>2</sub>O, 36H, *H*<sub>1glc</sub>, *H*<sub>1gal</sub>), 4.02-3.55 (m, 2430, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, *H*<sub>3glc</sub>, *H*<sub>2gal</sub>, *H*<sub>3gal</sub>, *H*<sub>6bglc</sub>, *H*<sub>6agal</sub>, *H*<sub>6bgal</sub>, *H*<sub>6aglc</sub>, *H*<sub>5gal</sub>, *H*<sub>5glc</sub>, *H*<sub>4glc</sub>, *H*<sub>4gal</sub>, LacOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>, NHC<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.22 (*t*<sub>app</sub>, 90H, *H*<sub>2glc</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 167.1 (*C*<sub>ext</sub>ONH), 165.0 (*C*<sub>int</sub>ONH) (*not visible*), 155.8-155.7 (2 $\times$ *C*<sub>a</sub>), 144.6 (*C*<sub>d</sub>), 143.7 (*C*<sub>triazole</sub>=CH), 136.2 (*C*<sub>ar</sub>-core) (*not visible*), 127.0 (*C*<sub>triazole</sub>=CH), 125.9 (*C*<sub>triazole</sub>=CH), 122.4 (*C*<sub>c</sub>), 116.3 (*C*<sub>b</sub>), 103.6 (*C*<sub>1gal</sub>), 102.8 (*C*<sub>1glc</sub>), 79.1 (*C*<sub>4glc</sub>), 76.0 (*C*<sub>3glc</sub>), 75.4 (*C*<sub>5glc</sub>), 75.0 (*C*<sub>5gal</sub>), 73.5 (*C*<sub>2glc</sub>), 73.2 (*C*<sub>3gal</sub>), 71.6 (*C*<sub>2gal</sub>), 70.3, 70.2, 70.2, 70.2, 70.1 (OCH<sub>2</sub>), 69.3 (*C*<sub>4gal</sub>), 69.2 (OCH<sub>2</sub>), 68.1 (C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>O), 64.2 (OCH<sub>2</sub>C=C), 62.0 (*C*<sub>q</sub>) (*not visible*), 61.7 (*C*<sub>6glc</sub>), 60.9 (*C*<sub>6gal</sub>), 60.8 (OCH<sub>2</sub>), 53.0 (N<sub>triazole</sub>CH<sub>2</sub>CO), 50.6 (CH<sub>2</sub>N), 37.8 (SCH<sub>2</sub>CONH) (*not visible*), 31.2 (*C*<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>S) (*not visible*).

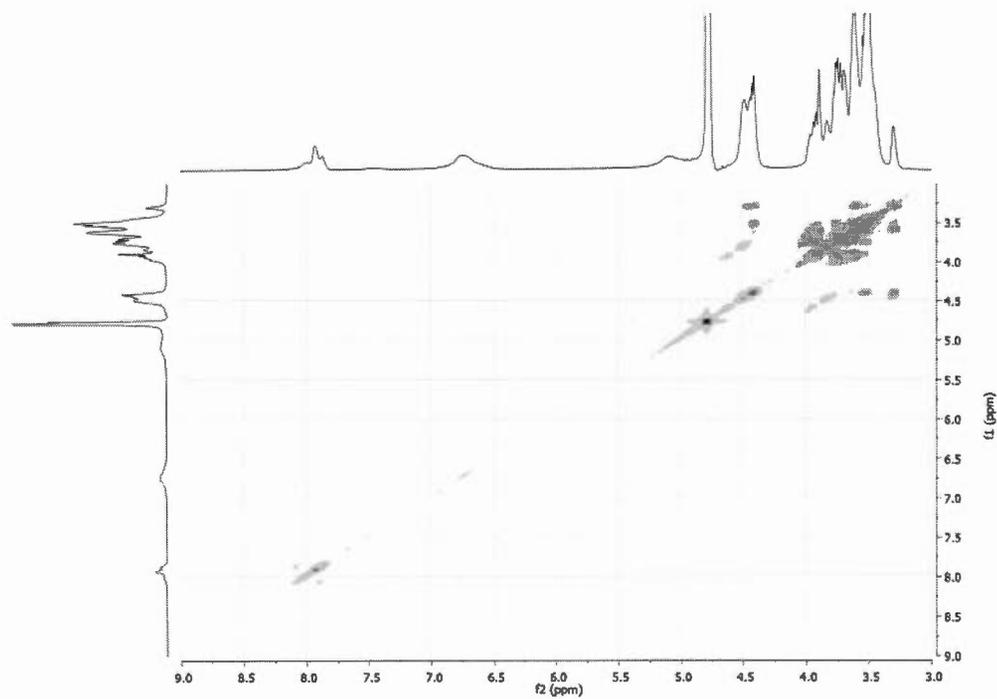
<sup>31</sup>P NMR (122 MHz, D<sub>2</sub>O,  $\delta$  ppm): 10.7-9.5 (m, 18P).

*m/z* (MALDI-TOF/DHB matrix) for C<sub>2580</sub>H<sub>4134</sub>N<sub>414</sub>O<sub>1452</sub>P<sub>18</sub>S<sub>6</sub> = 64934.3, found 56530-centered Gaussian.

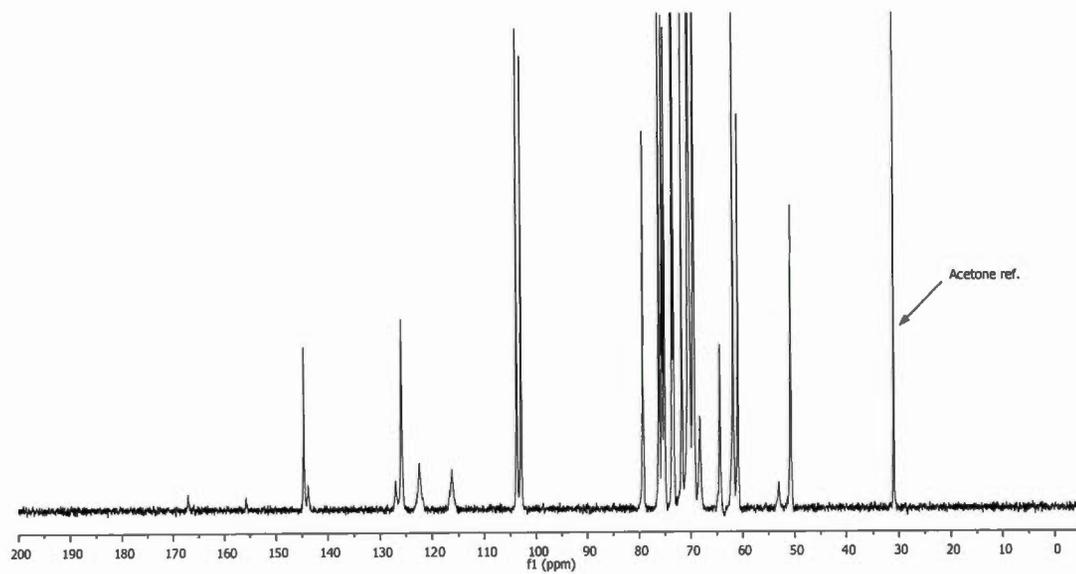
**NMR diffusion studies** (D<sub>2</sub>O):  $D = 0.60 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ ;  $d_s = 6.6 \text{ nm}$



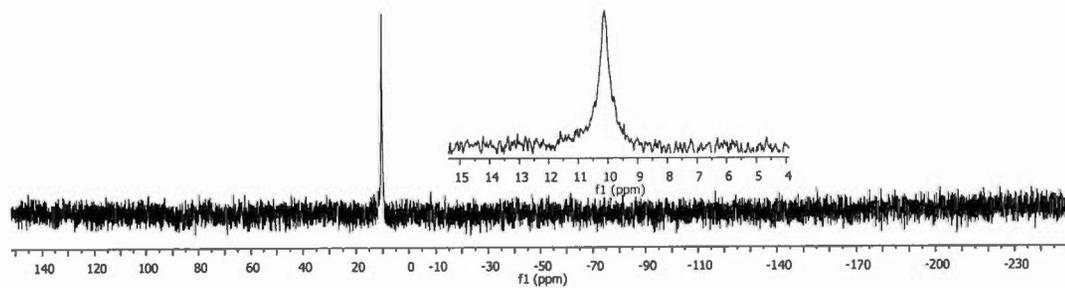
**Figure S195.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **41** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 600MHz)



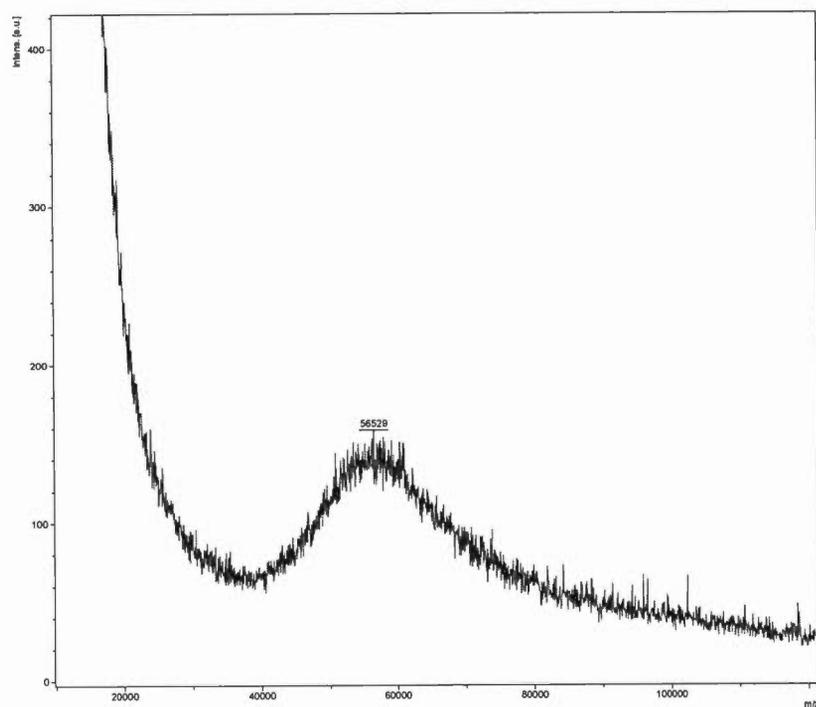
**Figure S196.** gCOSY spectrum of compound **41**



**Figure S197.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **41** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 150MHz, acetone as reference, 81000 scans)

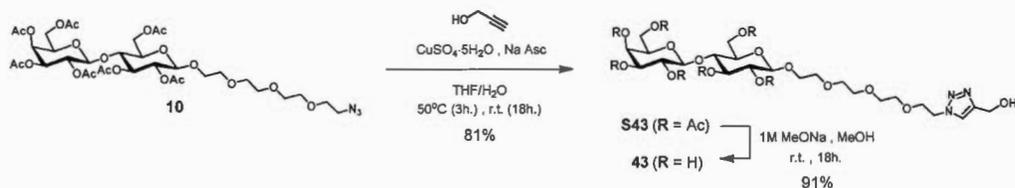


**Figure S198.**  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound **41** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 122MHz)



**Figure S199.** MALDI-TOF (DHB matrix) spectrum of compound **41**

### Synthesis of monomeric reference 43



To a solution of 2-(2-{2-[2-(2-azido-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethyl) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-2,3,6-tri-*O*-acetyl-β-D-glucopyranoside **102** (100.0 mg, 119.3 μmol, 1.0 eq.) in a 1:1 mixture of H<sub>2</sub>O/THF<sub>anh</sub> (5 mL), were added propargyl alcohol (28.1 mg, 29.1 μL, 501.3 μmol, 4.2 eq.), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (14.9 mg, 59.7 μmol, 0.5 eq.) and sodium ascorbate (11.8 mg, 59.7 μmol, 0.5 eq.). While stirring, the mixture was first heated at 50°C for 3 hours in a 20 mL vial and at room temperature for additional 18 hours. Ethyl acetate (15 mL) was added and the solution was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate (10 mL), washed with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (2×10 mL), water (10 mL) and brine (5 mL). Organics were collected, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to dryness *in vacuo* with rotary evaporator. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 100:0 to 92:8) afforded desired compound **S43** (86.0 mg, 96.6 μmol, **81%**) as a white foam.

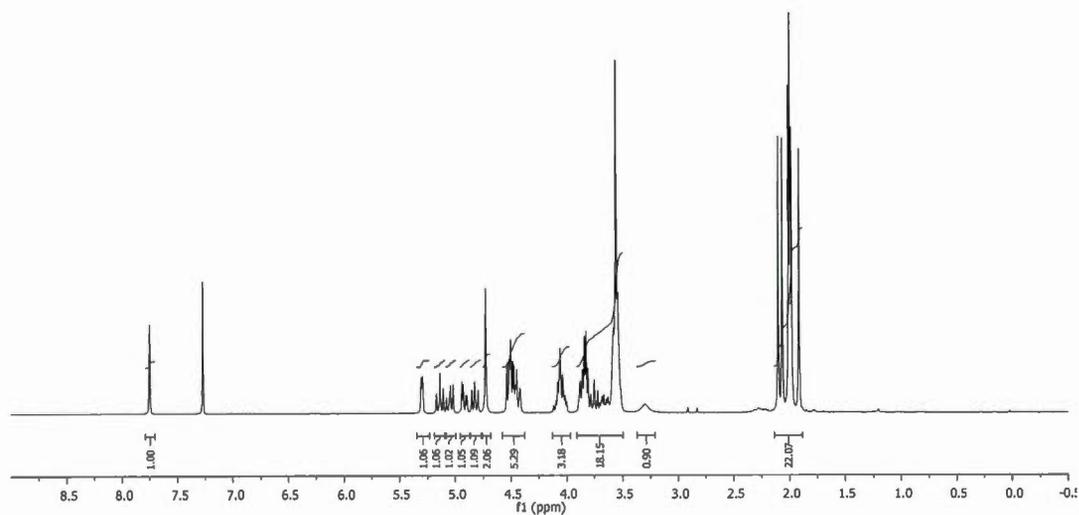
**R<sub>f</sub>** = 0.30, DCM/MeOH 94:6

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.75 (s, 1H, *H*<sub>triazole</sub>), 5.29 (d<sub>app</sub>, 1H, *H*<sub>4gal</sub>), 5.14 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>4,3</sub> = 9.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3,2</sub> = 9.1 Hz, 1H, *H*<sub>3glc</sub>), 5.05 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2,1</sub> = 10.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3,2</sub> = 8.0 Hz, 1H, *H*<sub>2gal</sub>), 4.93 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> = 10.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub> = 3.4 Hz, 1H, *H*<sub>3gal</sub>), 4.83 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2,1</sub> = 9.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3,2</sub> = 8.0 Hz, 1H, *H*<sub>2glc</sub>), 4.73 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.53 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> = 9.4 Hz, 1H, *H*<sub>1glc</sub>), 4.50 (t<sub>app</sub>, 2H, CH<sub>2</sub>N), 4.48 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>6a,6b</sub> = 12.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6a</sub> = 2.1 Hz, 1H, *H*<sub>6aglc</sub>), 4.47 (d,

$^3J_{1,2} = 7.9$  Hz, 1H,  $H_{1gal}$ ), 4.12-4.00 (m, 3H,  $H_{6bglc}$ ,  $H_{6agal}$ ,  $H_{6bgal}$ ), 3.90-3.52 (m, 17H,  $OCH_2$ ,  $H_{4glc}$ ,  $H_{5gal}$ ,  $H_{5glc}$ ), 3.30 (br s, 1H, OH), 2.15 (s, 3H,  $COCH_3$ ), 2.12 (s, 3H,  $COCH_3$ ), 2.06 (s, 3H,  $COCH_3$ ), 2.04 (3s, 9H,  $3 \times COCH_3$ ), 1.96 (s, 3H,  $COCH_3$ ).

$^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 170.3, 170.2, 170.0, 169.9, 169.7, 169.6, 169.0 (7 $\times$ s,  $COCH_3$ ), 147.7 ( $C_q$  triazole), 122.9 ( $CH_{triazole}$ ), 100.9 ( $C_{1gal}$ ), 100.4 ( $C_{1glc}$ ), 76.6 ( $C_{4glc}$ ), 72.6 ( $C_{3glc}$ ), 72.5 ( $C_{5glc}$ ), 71.5 ( $C_{2glc}$ ), 70.8 ( $C_{3gal}$ ), 70.5 ( $C_{5gal}$ ), 70.3, 70.3, 70.2, 70.2 ( $OCH_2$ ), 69.3 ( $C_{2gal}$ ), 69.0, 68.9 ( $OCH_2$ ), 66.5 ( $C_{4gal}$ ), 61.8 ( $C_{6glc}$ ), 60.7 ( $C_{6gal}$ ), 56.3 ( $CH_2OH$ ), 50.0 ( $CH_2N$ ), 20.8, 20.8, 20.7, 20.6, 20.6, 20.6, 20.5 (7 $\times$ s,  $COCH_3$ ).

$m/z$  (ESI $^+$ -HRMS) for  $C_{37}H_{55}N_3O_{22} = 894.3350$  [ $M+H$ ] $^+$ ; found 894.3361 ; 916.3169 [ $M+Na$ ] $^+$ ; found 916.3181.



**Figure S200.**  $^1H$  NMR spectrum of compound **S43** ( $CDCl_3$ , 600MHz)

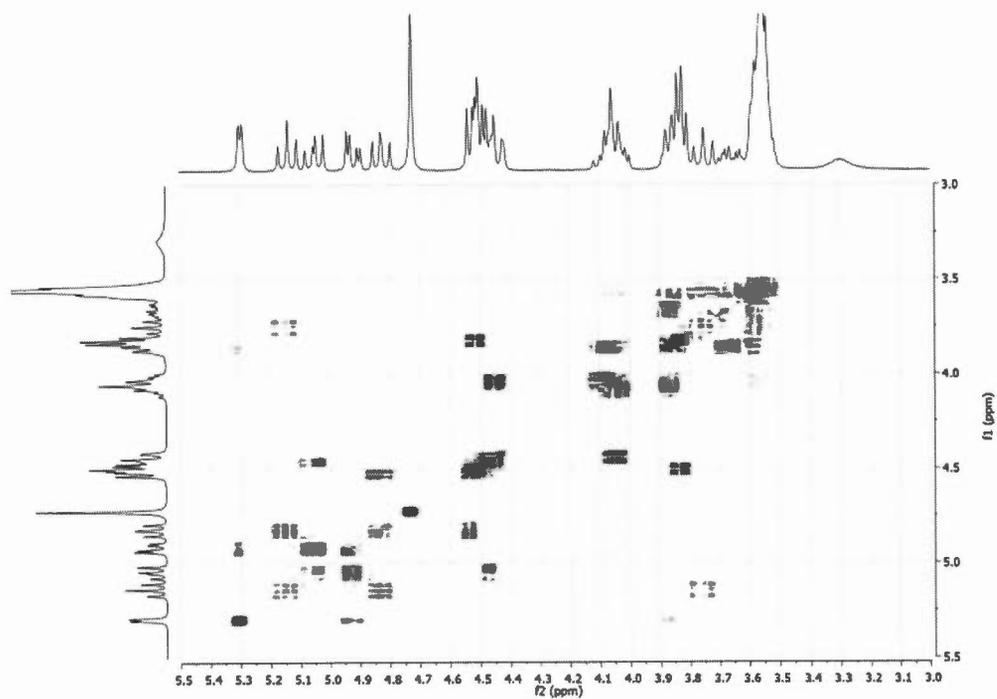


Figure S201. gCOSY spectrum of compound S43

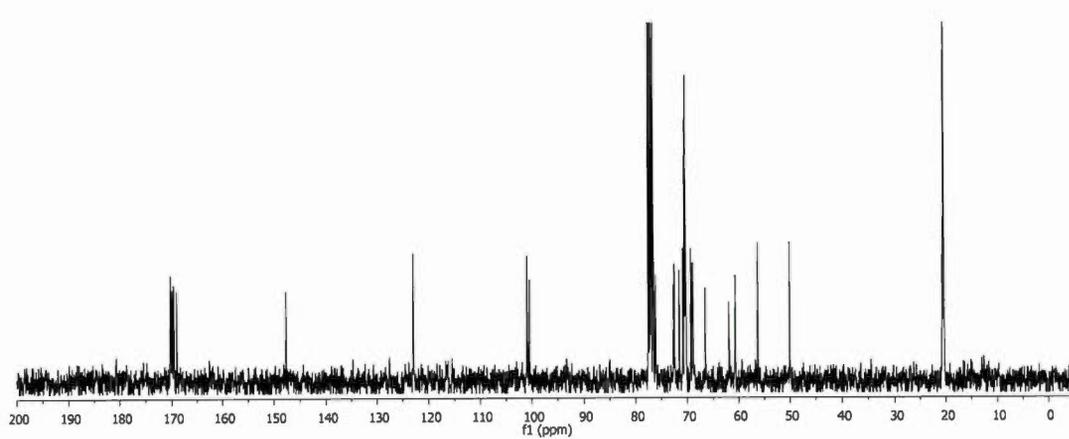


Figure S202. <sup>13</sup>C NMR spectrum of compound S43 (CDCl<sub>3</sub>, 150MHz)

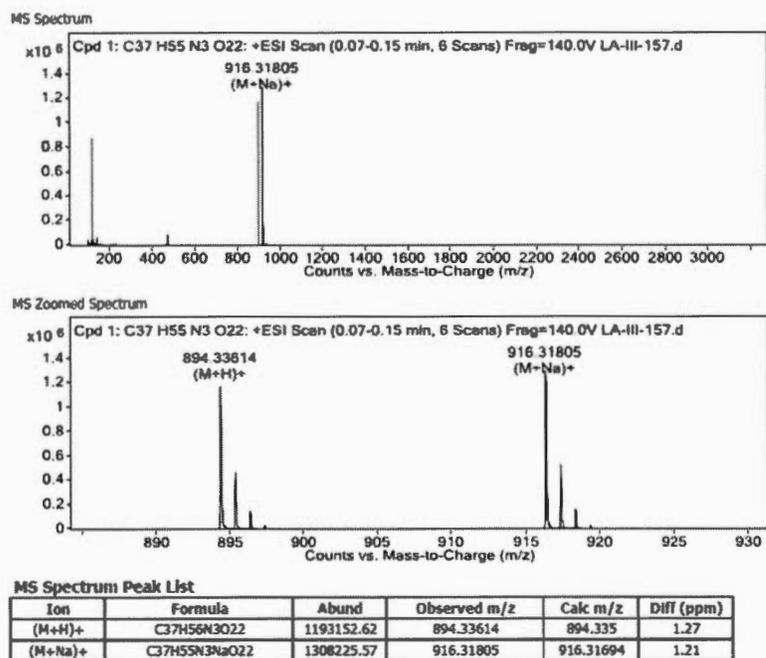
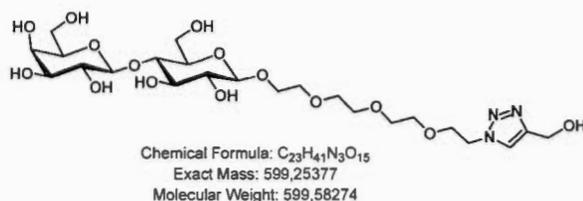


Figure S203. ESI<sup>+</sup>-HRMS spectrum of compound S43



Acetylated compound **S43** (86.0 mg, 96.2  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in dry MeOH (4 mL) and a solution of sodium methoxide (1M in MeOH, 150  $\mu\text{L}$ ) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The pH was adjusted to 7 with addition of ion-exchange resin (Amberlite IR 120 H<sup>+</sup>). After filtration, the solvent was removed under *vacuum* with rotary evaporator, lyophilized to yield the fully deprotected reference **43** as a white solid (52.5 mg, 87.6  $\mu\text{mol}$ , **91%**).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O,  $\delta$  ppm): 8.03 (s, 1H, *H*<sub>triazole</sub>), 4.73 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>C<sub>triazole</sub>), 4.64 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 4.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, *H*<sub>1glc</sub>), 4.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, *H*<sub>1gal</sub>), 4.08-3.53 (m, 25H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, OCH<sub>2</sub>, *H*<sub>3glc</sub>, *H*<sub>2gal</sub>, *H*<sub>3gal</sub>, *H*<sub>6bglc</sub>, *H*<sub>4gal</sub>, *H*<sub>6agal</sub>, *H*<sub>6bgal</sub>, *H*<sub>6aglc</sub>, *H*<sub>5gal</sub>, *H*<sub>5glc</sub>, *H*<sub>4glc</sub>), 3.36 (m, 6H, *H*<sub>2glc</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O,  $\delta$  ppm): 147.5 (*C*<sub>triazole</sub>=CH), 125.1 (*C*<sub>triazole</sub>=CH), 103.6 (*C*<sub>1gal</sub>), 102.7 (*C*<sub>1glc</sub>), 79.0 (*C*<sub>4glc</sub>), 76.0 (*C*<sub>3glc</sub>), 75.4 (*C*<sub>5glc</sub>), 75.0 (*C*<sub>5gal</sub>), 73.5 (*C*<sub>2glc</sub>), 73.2 (*C*<sub>3gal</sub>), 71.6 (*C*<sub>2gal</sub>), 70.3, 70.2, 70.1, 70.1, 69.4, (OCH<sub>2</sub>), 69.2 (*C*<sub>4gal</sub>), 61.7 (*C*<sub>6glc</sub>), 60.7 (*C*<sub>6gal</sub>), 55.3 (OCH<sub>2</sub>C<sub>triazole</sub>), 50.7 (NCH<sub>2</sub>).

*m/z* (ESI<sup>+</sup>-HRMS) for C<sub>23</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>15</sub> = 600.2610 [*M*+H]<sup>+</sup>; found 600.2618 ; 622.2430 [*M*+Na]<sup>+</sup>; found 622.2438.

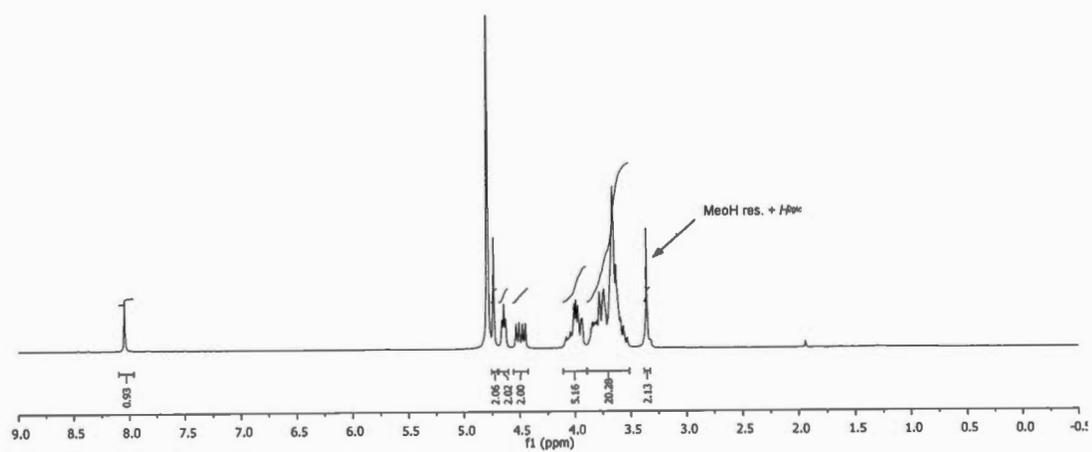


Figure S204.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound 43 ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300MHz)

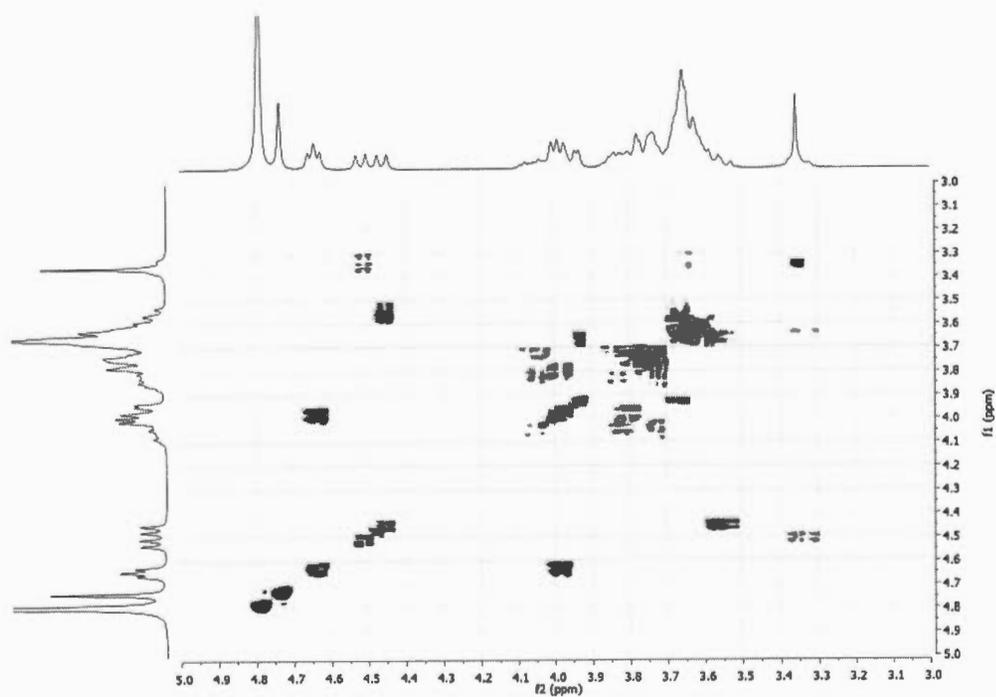


Figure S205. gCOSY spectrum of compound 43

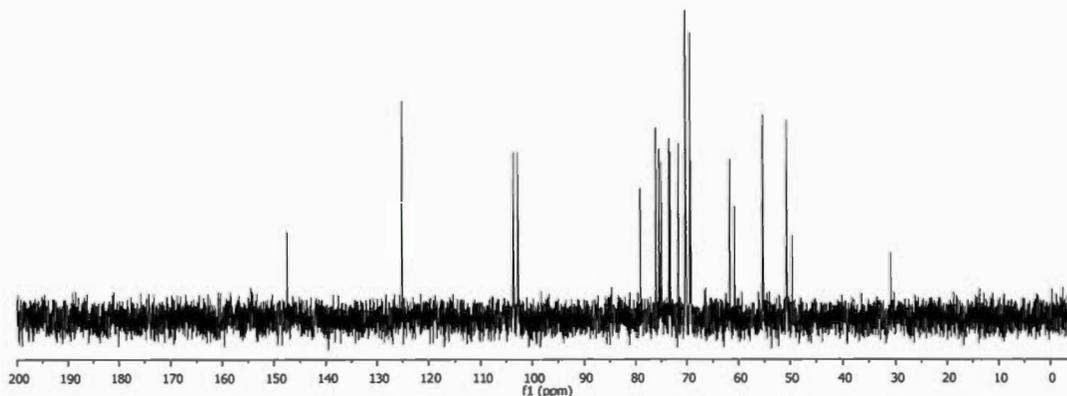
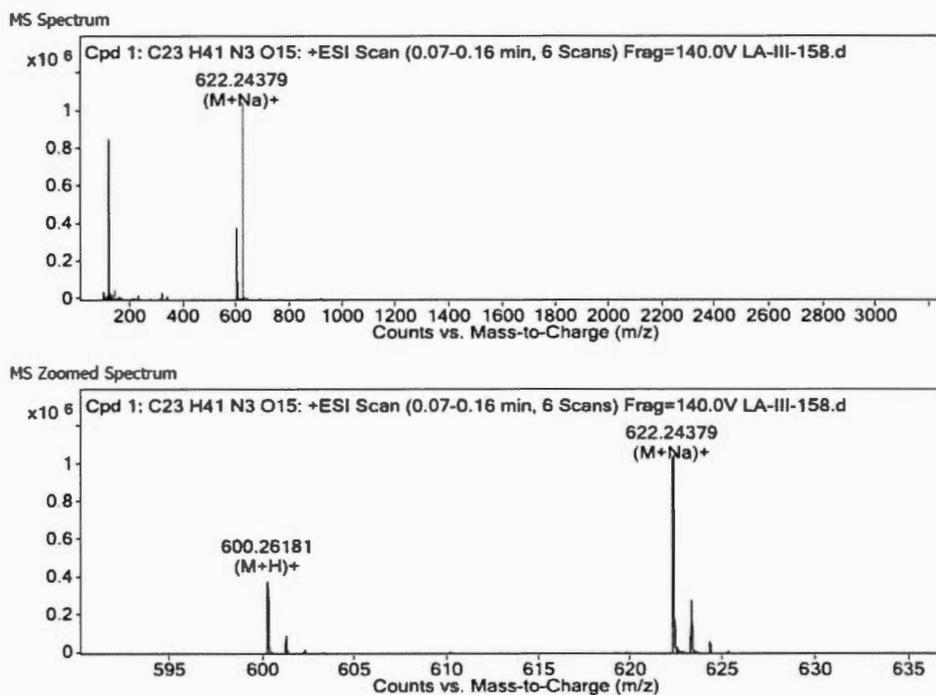


Figure S206.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound 43 ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75MHz)



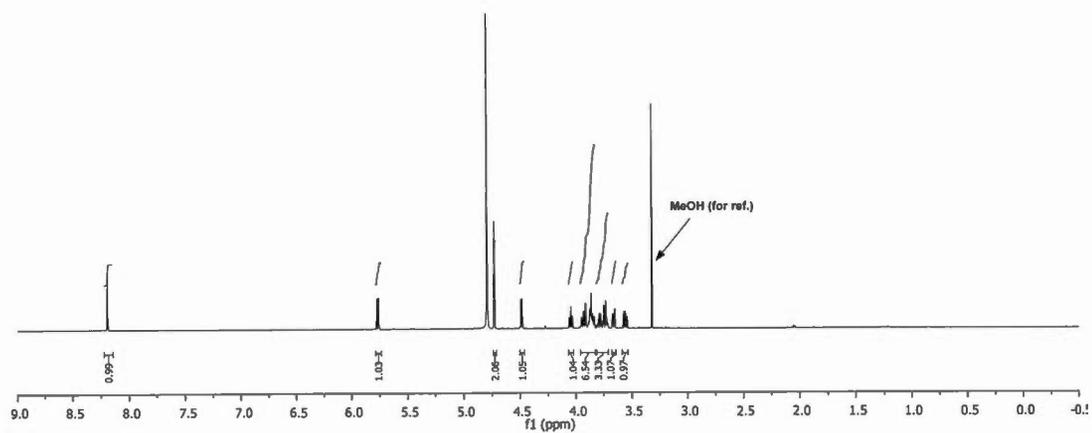
MS Spectrum Peak List

Ion	Formula	Abund	Observed m/z	Calc m/z	Diff (ppm)
(M+H) <sup>+</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>42</sub> N <sub>3</sub> O <sub>15</sub>	393220.81	600.26181	600.26104	1.28
(M+Na) <sup>+</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>41</sub> N <sub>3</sub> NaO <sub>15</sub>	1074960.28	622.24379	622.24299	1.28

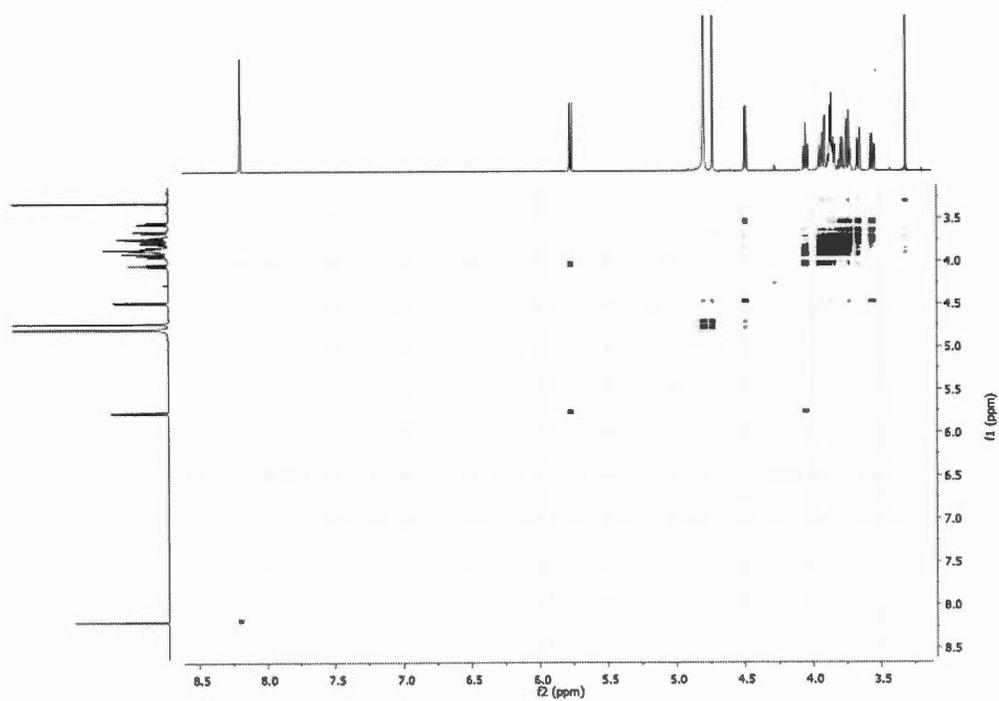
Figure S207. ESI<sup>+</sup>-HRMS spectrum of compound 43







**Figure S208.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound 44 ( $\text{D}_2\text{O}$ , 600MHz)



**Figure S209.** gCOSY spectrum of compound 44

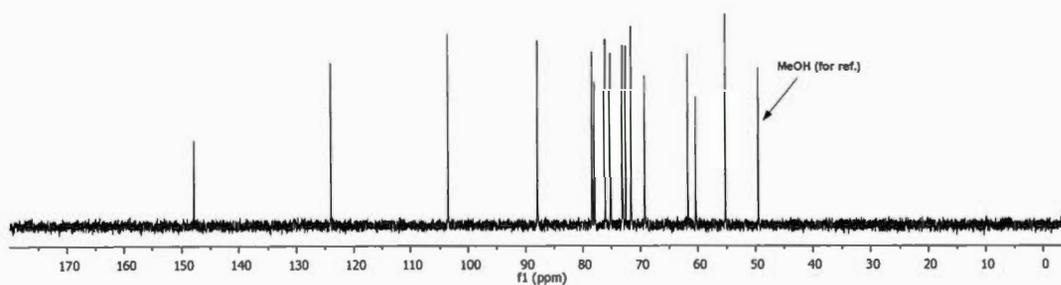


Figure S210.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **44** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 150MHz)

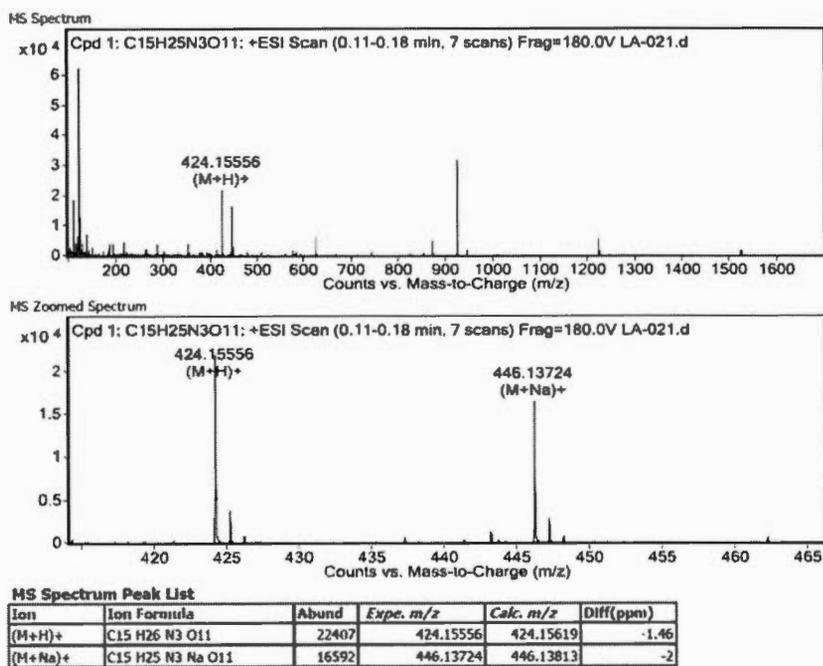
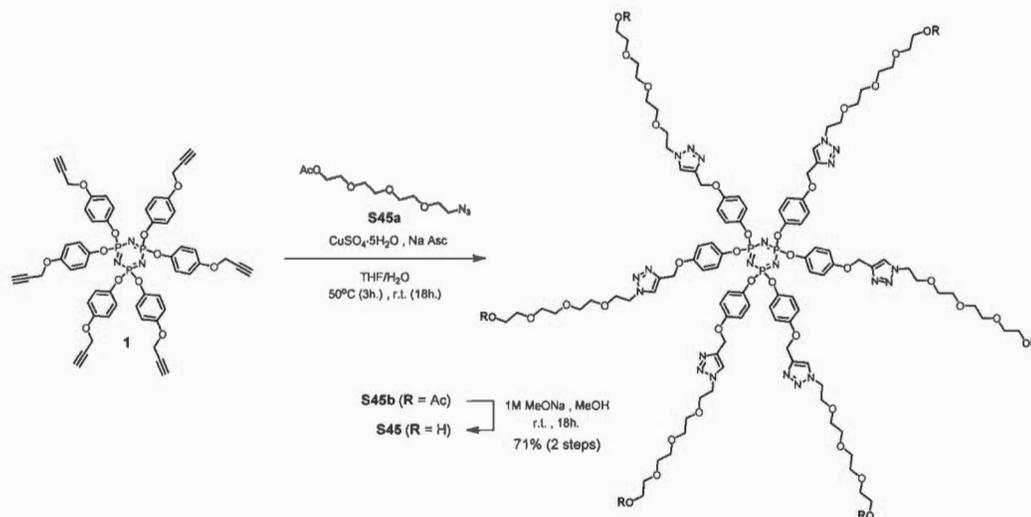


Figure S211. ESI<sup>+</sup>-HRMS spectrum of compound **44**

## Negative control 45



To a solution of propargylated derivative **1** (30.0 mg, 29.4  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) in a 1:1 mixture of H<sub>2</sub>O/THF<sub>anh</sub> (5 mL), were added acetylated tetra(ethylene)glycol azide **S45a** (92.4 mg, 354  $\mu\text{mol}$ , 12.0 eq., *previously obtained from acetylation of hydroxylated derivative in classical conditions (Ac<sub>2</sub>O/Pyridine/DMAP<sub>cat.</sub> at 25°C, o.n.,  $R_f=0.6$  (3%MeOH in DCM))*), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (80.0 mg, 320  $\mu\text{mol}$ , 10.8 eq.) and sodium ascorbate (70.0 mg, 320  $\mu\text{mol}$ , 10.8 eq.). While stirring, the mixture was first heated at 50°C for 3 hours in a 20 mL vial and at room temperature for additional 18 hours. Ethyl acetate (15 mL) was added and the solution was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate (10 mL), washed with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (2×10 mL), water (10 mL) and brine (5 mL). Organics were collected, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to dryness *in vacuo* with rotary evaporator. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 99:1 to 96:4) afforded desired acetylated multivalent compound **S45b** which was directly dissolved in dry MeOH (4 mL). A solution of sodium methoxide (1M in MeOH, 150  $\mu\text{L}$ ) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The pH was adjusted to 7 with addition of ion-exchange resin (Amberlite IR 120 H<sup>+</sup>). After filtration, the solvent

was removed under *vacuum* with rotary evaporator and purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 85:15) to afford pure reference **S45** as viscous oil (48.8 mg, 20.9 μmol, **71%** (2 steps)).

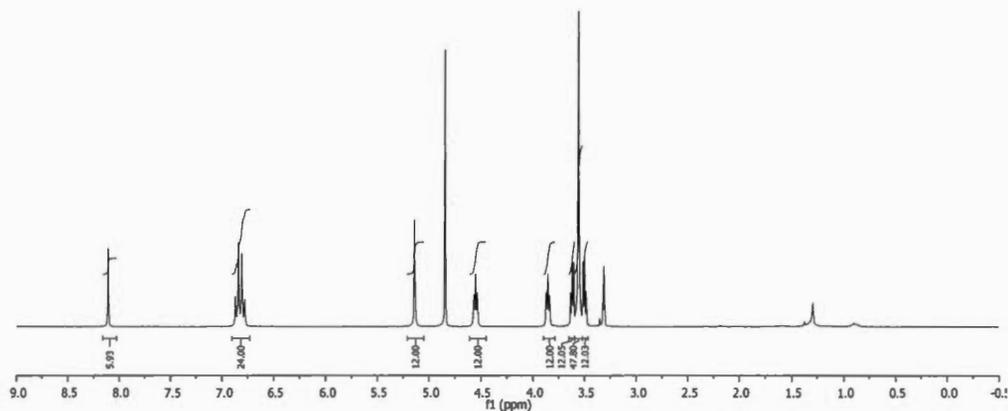
**R<sub>f</sub>** = 0.12, DCM/MeOH 85:15.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 8.1 (s, 6H, *H*<sub>triazole</sub>), 6.87-6.77 (m, 24H, *CH*<sub>ar</sub>), 5.14 (br s, 12H, OCH<sub>2</sub>C<sub>triazole</sub>), 4.55 (t, *J* = 5.0 Hz, 12H, CH<sub>2</sub>N<sub>triazole</sub>), 3.85 (t, *J* = 5.0 Hz, 12H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sub>triazole</sub>), 3.63-3.48 (m, 72H, OCH<sub>2</sub>).

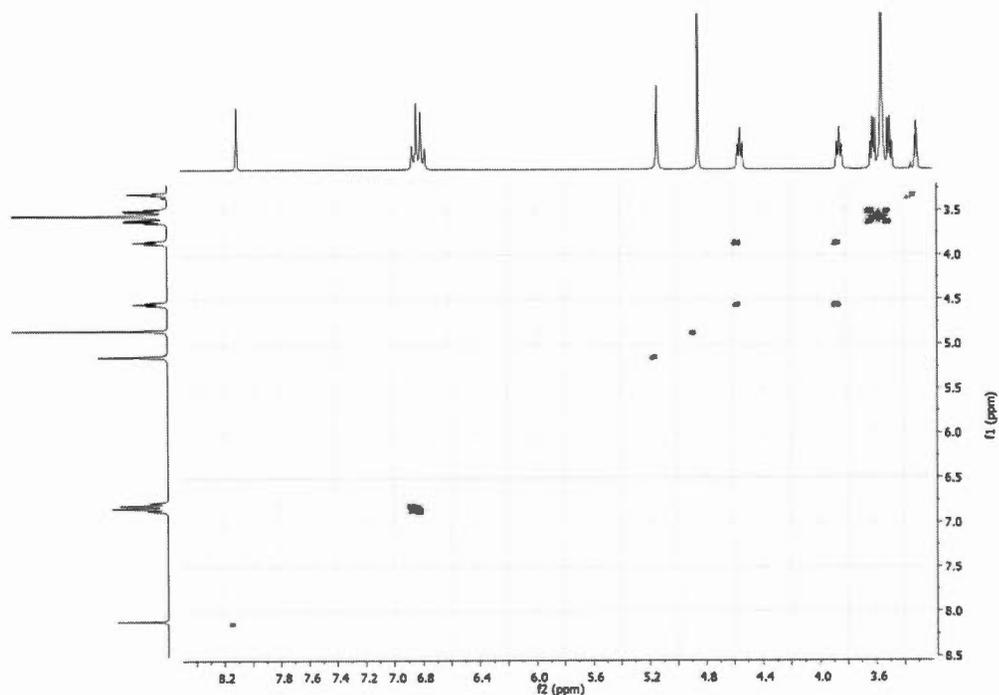
**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 156.9 (*C*<sub>a</sub>), 145.8 (*C*<sub>triazole</sub>=CH), 144.7 (*C*<sub>d</sub>), 126.3 (*C*<sub>triazole</sub>=CH), 123.0 (*C*<sub>c</sub>), 116.8 (*C*<sub>b</sub>), 73.7 (*C*<sub>triazole</sub>CH<sub>2</sub>O), 71.5, 71.5, 71.4, 70.3, 62.9, 62.2 (OCH<sub>2</sub>), 51.4 (NCH<sub>2</sub>).

**<sup>31</sup>P NMR** (122 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 10.1 (m, 3P).

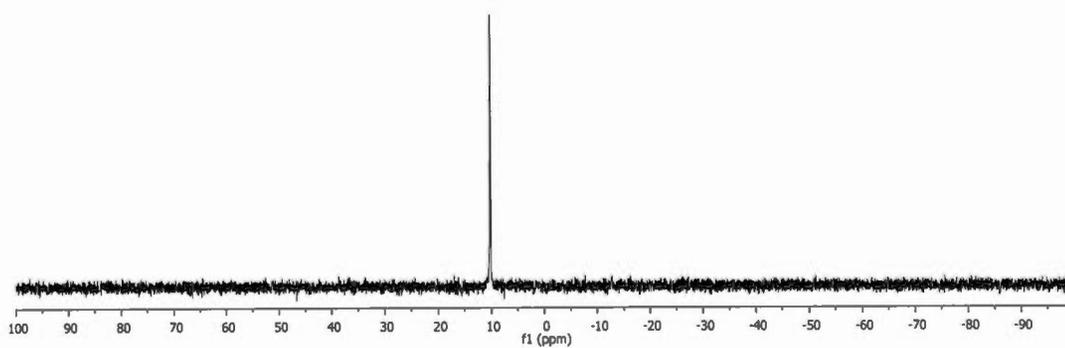
***m/z*** (ESI<sup>+</sup>-HRMS) for C<sub>102</sub>H<sub>144</sub>N<sub>210</sub>O<sub>36</sub>P<sub>3</sub> = 1166.9721 [*M*+2H]<sup>+</sup>; found 1166.9663; 1188.9540 [*M*+2Na]<sup>2+</sup>; found 1188.9547.



**Figure S212.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **45** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)



**Figure S213.** gCOSY spectrum of compound **45**



**Figure S214.**  $^{13}\text{P}$  NMR spectrum of compound **45** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 122MHz)

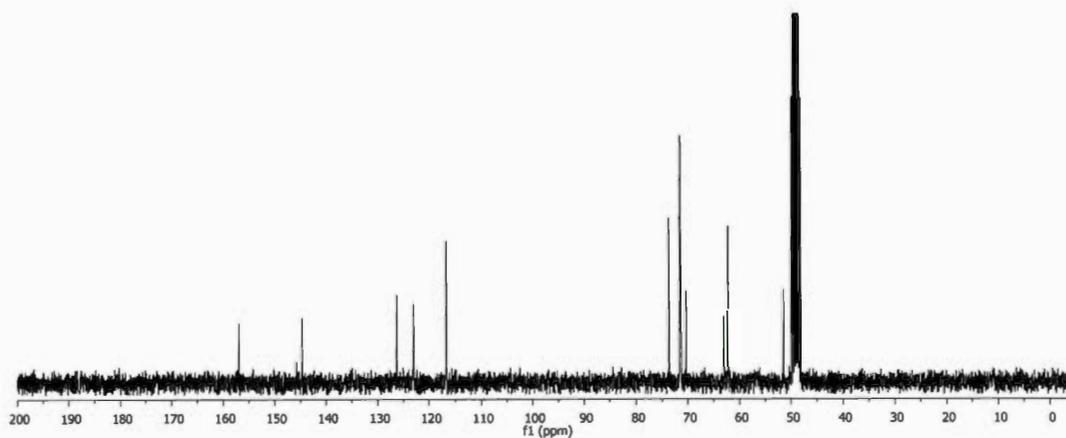


Figure S215.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **45** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75MHz)

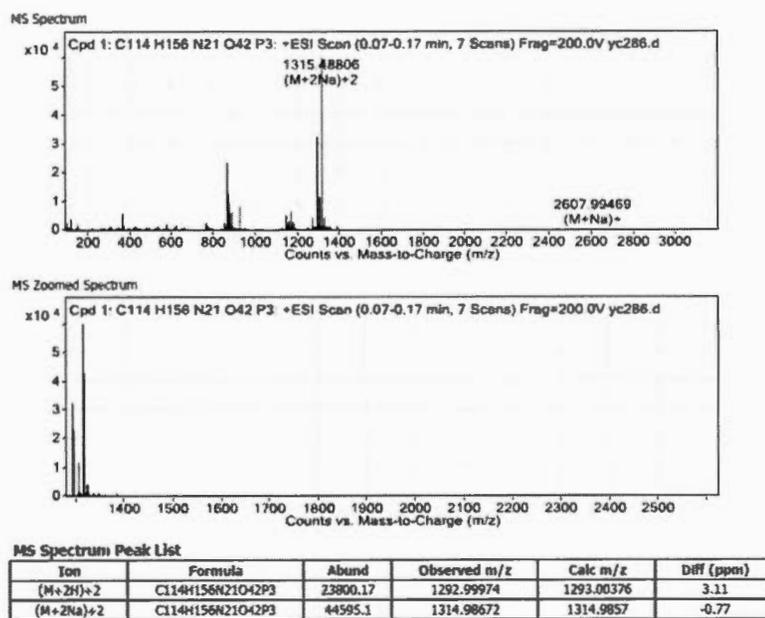


Figure S216. ESI<sup>+</sup>-HRMS spectrum of compound **S45b**

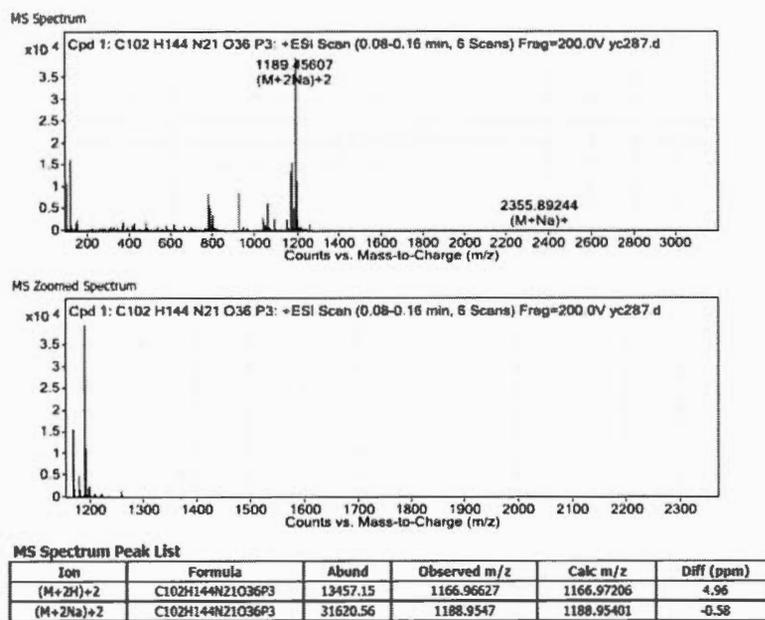
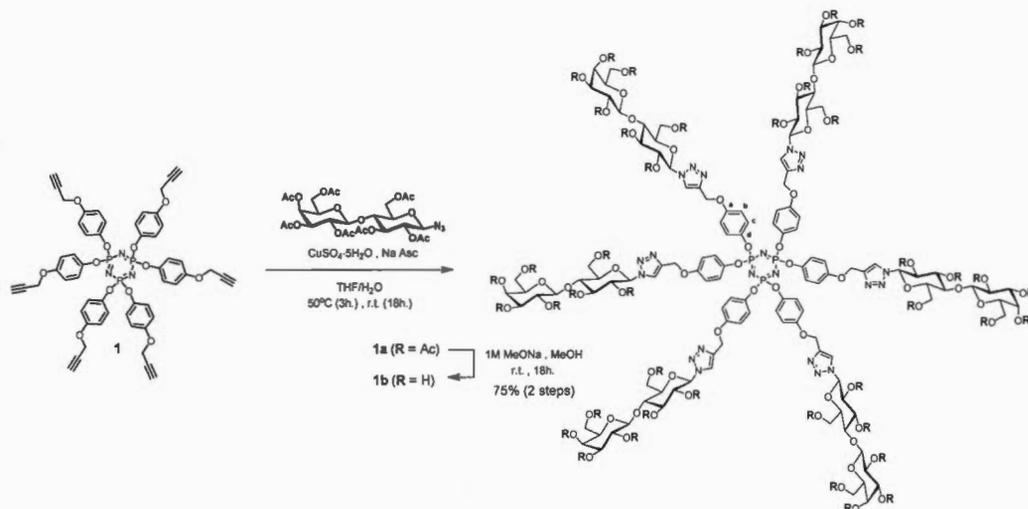


Figure S217. ESI<sup>+</sup>-HRMS spectrum of compound 45

### Synthesis of hexavalent analog of 1 lacking PEG chains



To a solution of propargylated derivative **1** (13.5 mg, 13.1  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) dissolved in a vial in a 1:1 mixture of  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}_{\text{anh}}$  (5 mL), were added lactosyl azide<sup>9</sup> (72.6 mg, 110.0  $\mu\text{mol}$ , 8.4 eq.),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (23.5 mg, 94.1  $\mu\text{mol}$ , 7.2 eq.) and sodium ascorbate (18.6 mg, 94.1  $\mu\text{mol}$ , 7.2 eq.). While stirring, the mixture was first heated at 50°C for 3 hours in a 20 mL vial and at room temperature for additional 18 hours. Ethyl acetate (15 mL) was added and the solution was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate (10 mL), washed with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $2 \times 10$  mL), water (10 mL) and brine (5 mL). Organics were collected, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated to dryness *in vacuo* with rotary evaporator. Purification by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  99:1 to 96:4) afforded desired acetylated multivalent compound **1a** (57.2 mg, 9.99  $\mu\text{mol}$ , 76%) which was directly dissolved in dry MeOH (4 mL). A solution of sodium methoxide (1M in MeOH, 150  $\mu\text{L}$ ) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The solvent was then removed with a Pasteur pipette and dry MeOH (3 mL) is added to the residual solid. A vigorous agitation is maintained for an additional 15 min. period.

<sup>9</sup> F. D. Tropper, F. O. Andersson, S. Braun and R. Roy, *Synthesis* 1992, 618–620.

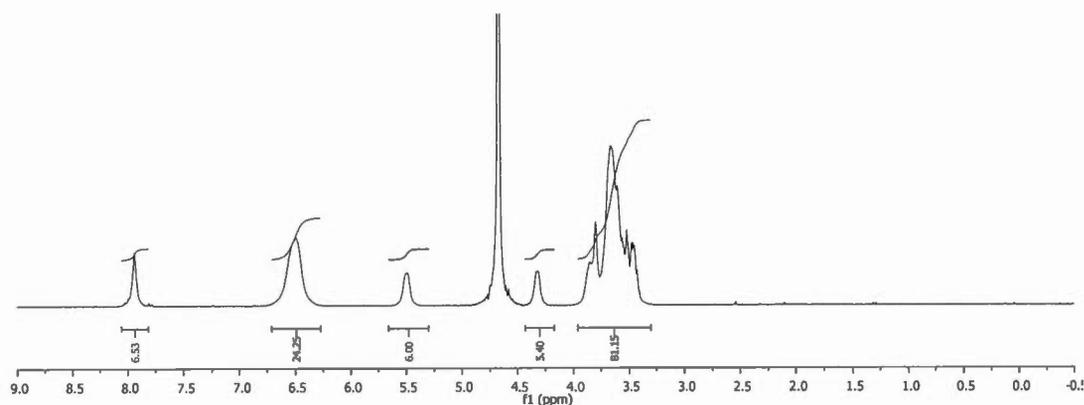
After removal of the solvent with a Pasteur pipette, 3 mL of H<sub>2</sub>O were added to the solid residue. The pH was adjusted to 7 with addition of ion-exchange resin (Amberlite IR 120 H<sup>+</sup>). After filtration, the solvent was removed under *vacuum* with rotary evaporator to afford pure reference **1b** as viscous colorless oil (30.5 mg, 9.30 μmol, 75% (2 steps)).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O, δ ppm): 7.94 (s, 6H, H<sub>Triazole</sub>), 6.49 (br s, 24H, CH<sub>Arom</sub>), 5.49 (d, *J* = 9.2 Hz, 6H, H<sub>1glc</sub>), 4.48 (br s, 6H, H<sub>1gal</sub>), 3.85-3.43 (m, 90H, H<sub>2glc</sub>, H<sub>3glc</sub>, H<sub>3gal</sub>, H<sub>4glc</sub>, H<sub>4gal</sub>, H<sub>5glc</sub>, H<sub>5gal</sub>, H<sub>6glc</sub>, H<sub>6gal</sub>, OCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>-triazole, H<sub>2gal</sub>).

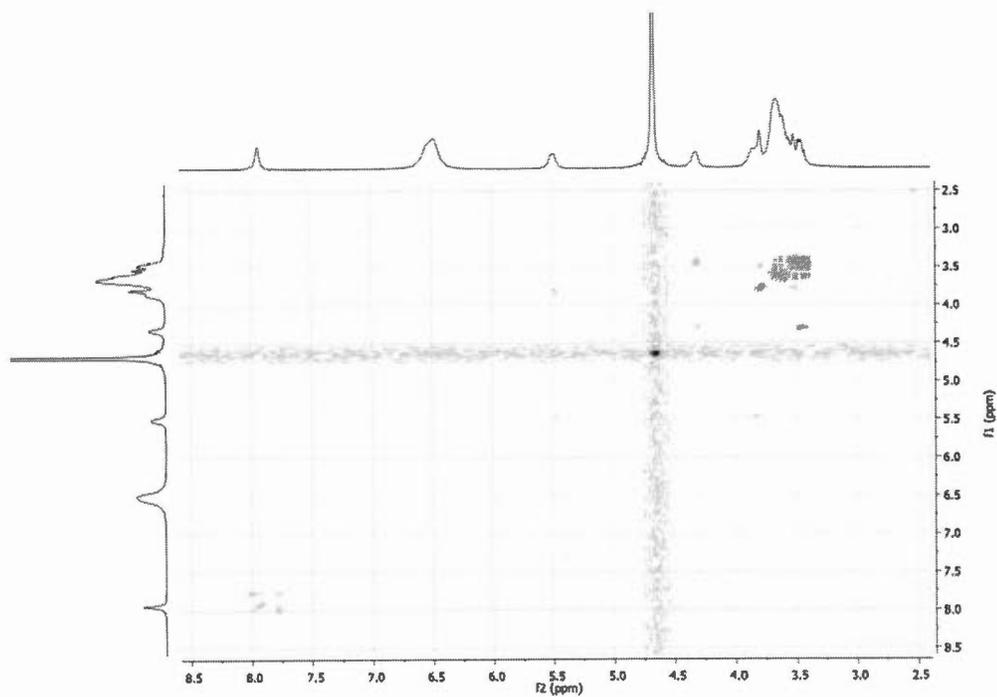
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O, δ ppm): 154.5 (C<sub>a</sub>), 143.5 (C<sub>Triazole</sub>), 142.8 (C<sub>d</sub>), 123.9 (CH<sub>Triazole</sub>), 121.3 (C<sub>c</sub>), 116.5 (C<sub>b</sub>), 102.6 (C<sub>1gal</sub>), 86.9 (C<sub>1glc</sub>), 77.2 (C<sub>4glc</sub>), 77.2 (C<sub>3glc</sub>), 74.9 (C<sub>5glc</sub>), 74.2 (C<sub>2glc</sub>), 72.1 (C<sub>3gal</sub>), 71.6 (C<sub>5gal</sub>), 70.5 (C<sub>2gal</sub>), 68.1 (C<sub>4gal</sub>), 60.7 (C<sub>6gal</sub>), 60.6 (OCH<sub>2</sub>), 59.3 (C<sub>6glc</sub>).

<sup>31</sup>P NMR (122 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 10.3 (s, 3P).

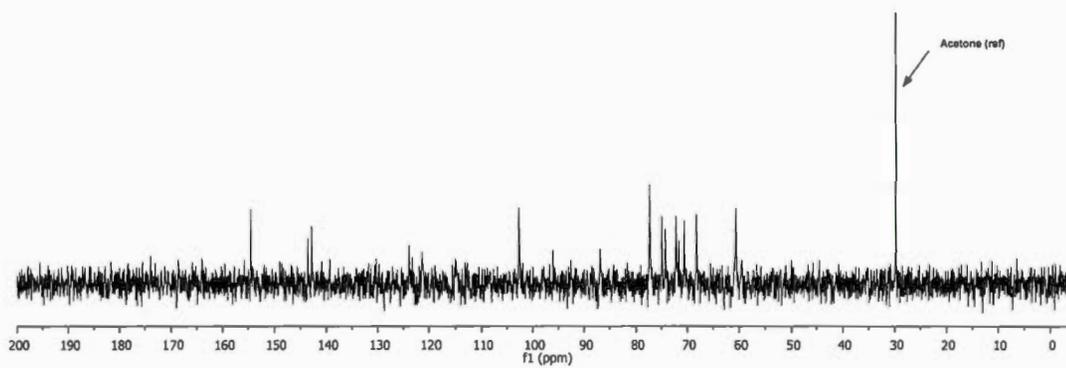
*m/z* (ESI<sup>+</sup>-HRMS) for C<sub>126</sub>H<sub>168</sub>N<sub>21</sub>O<sub>72</sub>P<sub>3</sub> = 1632.9564 [*M*+2Na]<sup>2+</sup>; found 1632.9574.



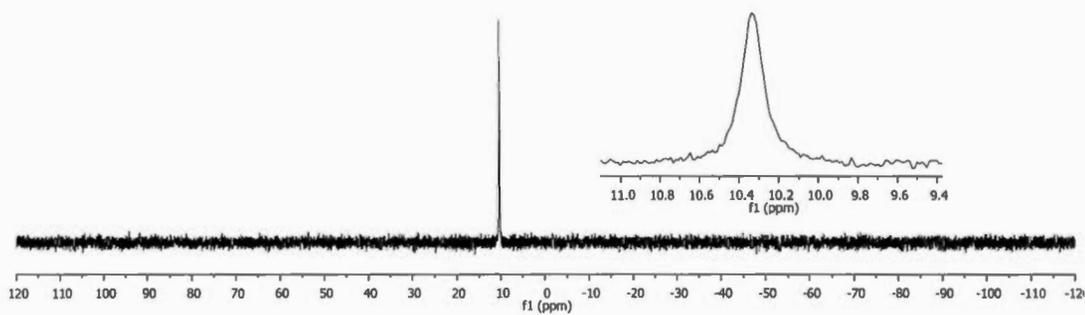
**Figure S218.** <sup>1</sup>H NMR spectrum of compound **1b** (D<sub>2</sub>O, 300MHz)



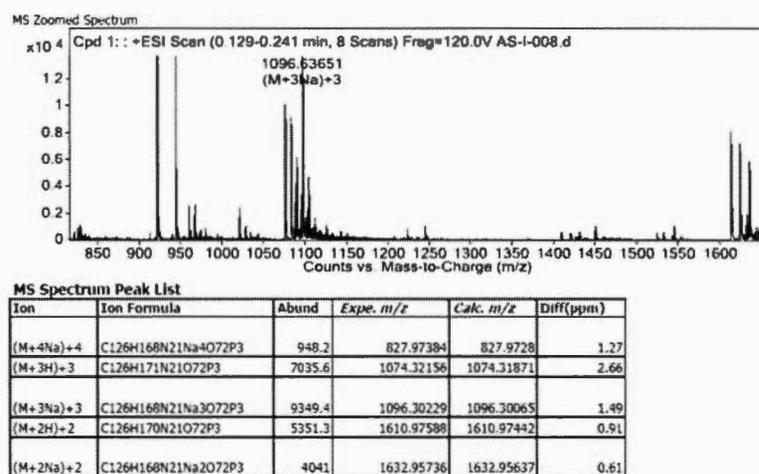
**Figure S219.** gCOSY spectrum of compound **1b**



**Figure S220.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound **1b** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75MHz)

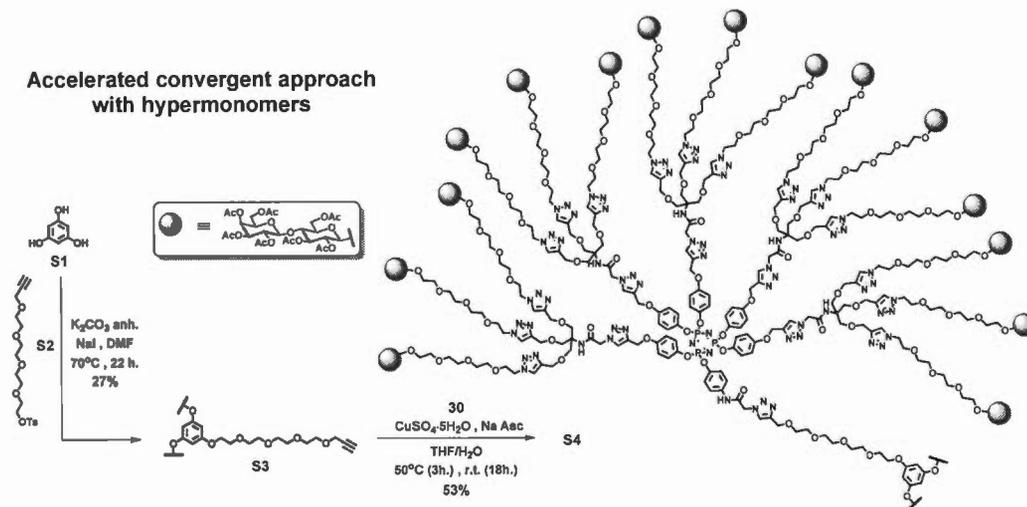


**Figure S221.**  $^{13}\text{P}$  NMR spectrum of compound **1b** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 122 MHz)



**Figure S222.** ESI<sup>+</sup>-HRMS spectrum of compound **1b**

## Synthetic sequence for the construction of “onion peel” glycodendrimer with 45 peripheral protected lactosides

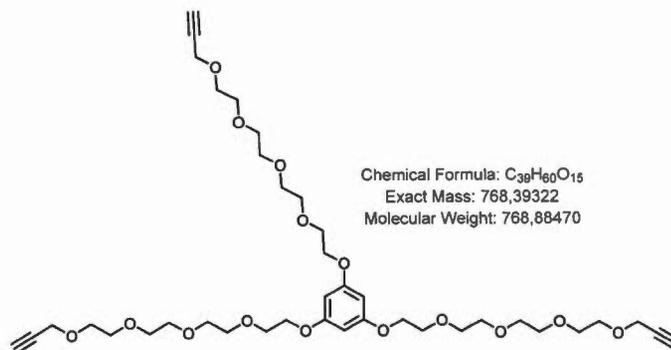


A highly accelerated convergent approach based on the three-fold coupling of AB<sub>15</sub> hypermonomer around an extended core was investigated (Scheme 10). To this end, three tetra(ethylene)glycol chains containing one terminal propargylic function (S2)<sup>10</sup> were introduced onto commercial phloroglucinol S1. NMR spectra of S3 clearly indicated desired *O*-alkylations with characteristic signal of  $CH_{ar}$  in <sup>1</sup>H NMR at  $\delta 6.03$  ppm integrating for three protons, together with two distinctive signals in <sup>13</sup>C NMR at  $\delta 160.6$  and  $94.4$  ppm for  $C_{ar}O$  and  $CH_{ar}$ , respectively. Relative integrations corresponding to terminal propargylic signals are in addition in full agreement with those from the aromatic section, thus confirming the three-fold substitution. Application of Cu-catalyzed click reaction in the presence of dendron 30 and core S3 furnished the desired “onion peel” glycodendrimer S4 containing 45 peripheral lactoside units, in a satisfactory yield of 53%. Once again, NMR analyses clearly indicated the absence of characteristic signals from precursor 30, notably the triplet at

<sup>10</sup> X.-L. Sun, C. L. Stabler, C. S. Cazalis and E. L. Chaikof, *Bioconjugate Chem.*, 2006, **17**, 52–57.

$\delta$ 2.43 ppm in  $^1\text{H}$  NMR for  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$  and the distinctive signal at  $\delta$ 58.4 ppm in  $^{13}\text{C}$  NMR for  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ . On the other hand, expected central aromatic's signals mentioned earlier clearly pointed out, confirming the integrity of the macromolecule **S4** (*See SI*). Unfortunately, in deep contrast with other structures presented herein (*See the following section*), analytical efforts towards the complete characterization of compound **S4** were unsuccessful, especially for MALDI-TOF MS and GPC techniques. Protocols' optimization concerning Mass Spectrometry analyses (matrix) for **S4** is currently under investigation.

### PEGylated core S3



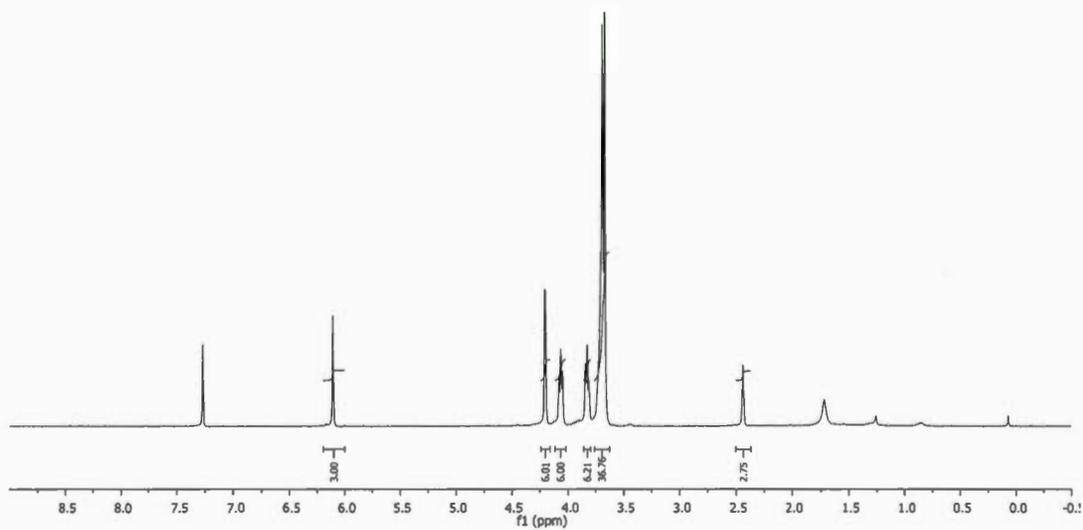
To a solution of phloroglucinol **S1** (12.4 mg, 98.3  $\mu$ mol, 1.0 eq.) in DMF<sub>anh.</sub> (2 mL), were added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (dried at 200°C under vacuum) (81.5 mg, 590  $\mu$ mol, 6.0 eq.) and NaI (1.47 mg, 9.83  $\mu$ mol, 0.1 eq.) under a N<sub>2</sub> atmosphere. A solution of di-functional PEG **S210** in 0.5 mL of DMF<sub>anh.</sub> was then slowly added and the resulting mixture was heated at 70°C for 22 hours. Ethyl acetate (25 mL) was added and the solution was poured into a separatory funnel containing ethyl acetate (10 mL), washed with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (3×30 mL), water (20 mL) and brine (15 mL). Organics were collected, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to dryness *in vacuo* with rotary evaporator. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 100:0 to 99:1) afforded desired core **S3** (20.4 mg, 26.5  $\mu$ mol, **27%**) as a yellowish foam.

R<sub>f</sub> = 0.20, DCM/MeOH 97:3

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 6.11 (s, 3H, CH<sub>ar</sub>), 4.20 (d, *J* = 1.9 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>C≡CH), 4.07 (t, *J* = 4.9 Hz, 6H, C<sub>ar</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.83 (t, *J* = 4.9 Hz, 6H, C<sub>ar</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.70-3.67 (m, 36H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.44 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>C≡CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 160.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{O}$ ), 94.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 79.7 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 74.5 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 70.8, 70.6, 70.4, 69.6, 69.1, 67.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 58.4 ( $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ).

$m/z$  (ESI $^+$ -HRMS) for  $\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{O}_{15}$  = 769.4005 [ $M+\text{H}$ ] $^+$ ; found 769.3993 ; 791.3824 [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ ; found 791.3813.



**Figure S223.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **S3** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)

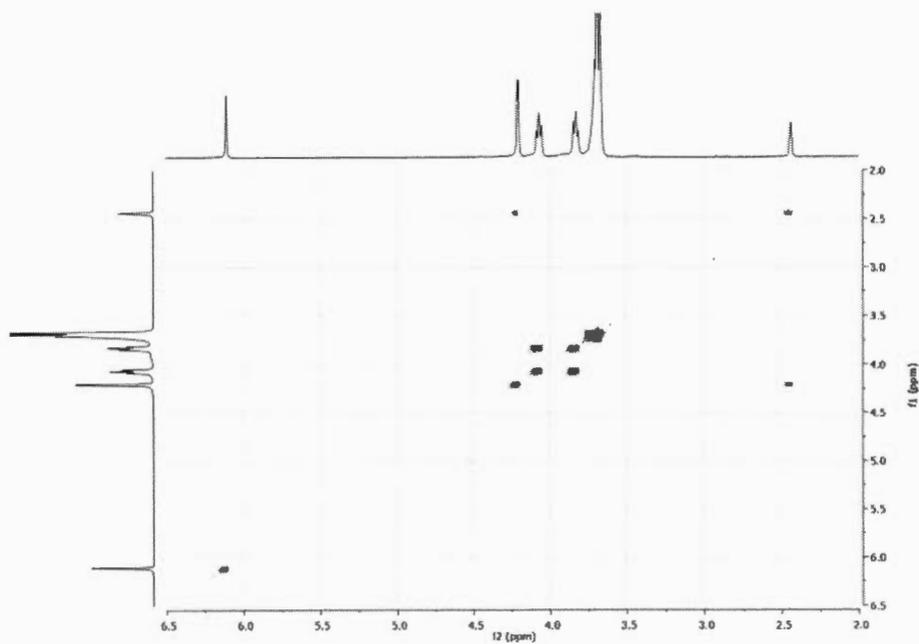


Figure S224. gCOSY spectrum of compound S3

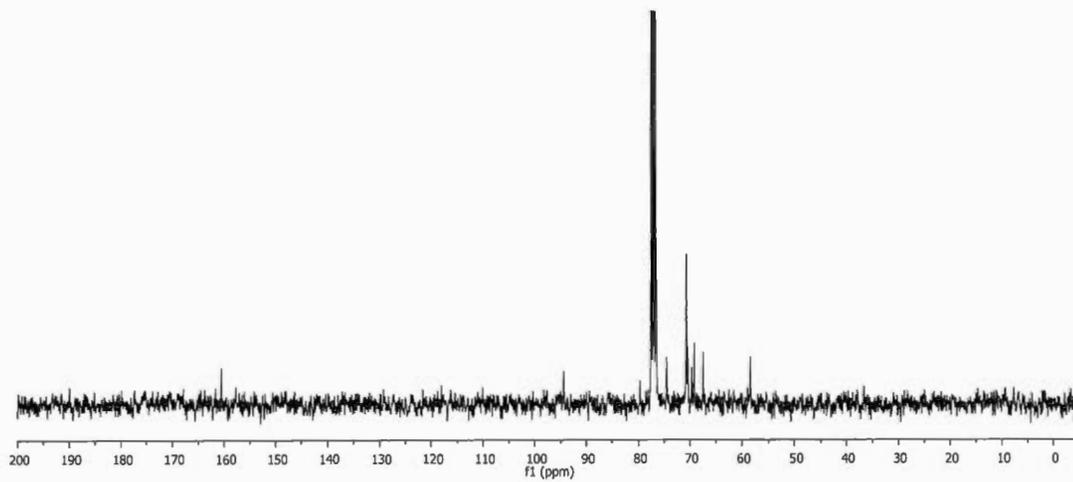
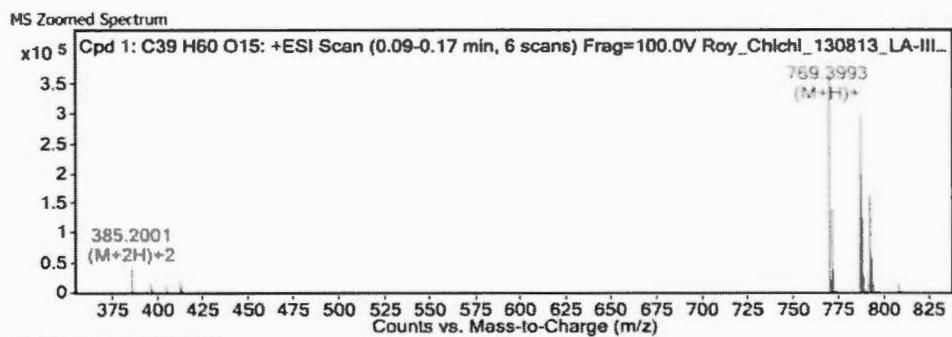


Figure S225. <sup>13</sup>C NMR spectrum of compound S3 (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz)

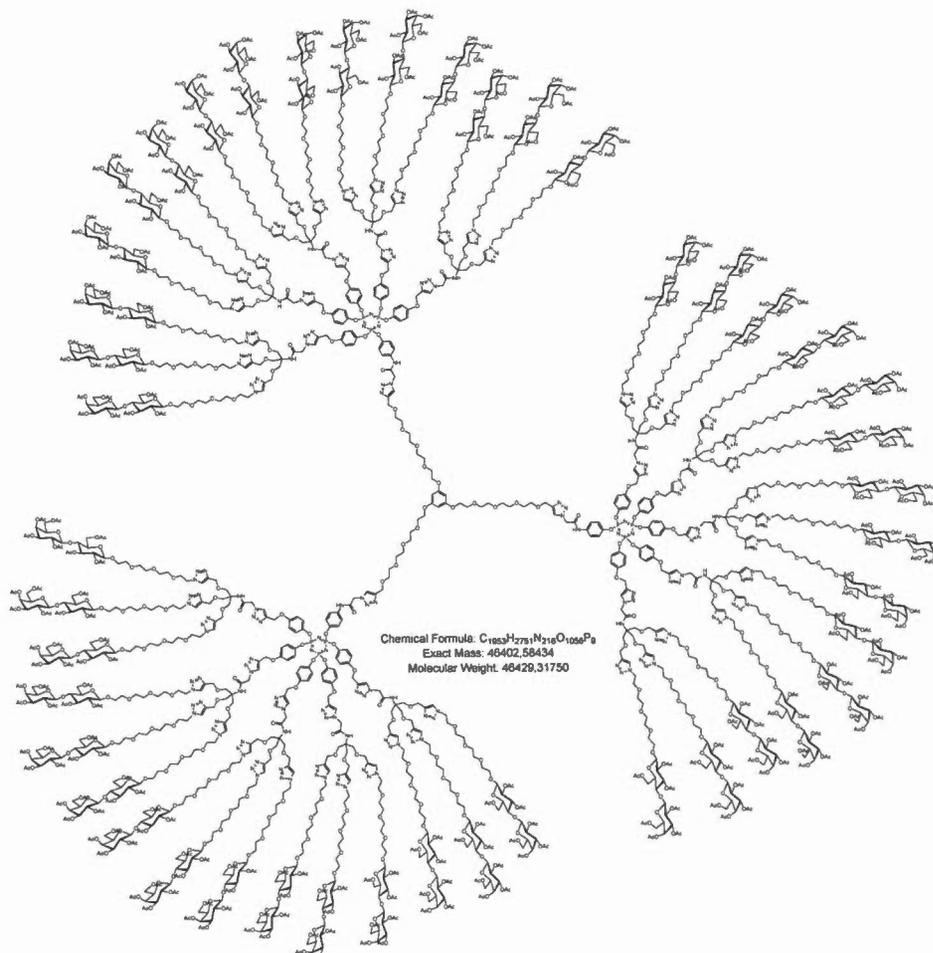


MS Spectrum Peak List

m/z	Calc m/z	Diff(ppm)	z	Abund	Formula	Ion
385.2001	385.2039	-9.87	2	44770	C <sub>39</sub> H <sub>62</sub> O <sub>15</sub>	(M+2H)+2
385.7017	385.7056	-10.16	2	18131	C <sub>39</sub> H <sub>62</sub> O <sub>15</sub>	(M+2H)+2
386.2033	386.207	-9.63	2	5313	C <sub>39</sub> H <sub>62</sub> O <sub>15</sub>	(M+2H)+2
407.1821	407.1858	-9.23	2	1774	C <sub>39</sub> H <sub>60</sub> Na <sub>2</sub> O <sub>15</sub>	(M+2Na)+2
769.3993	769.4005	-1.54		371051	C <sub>39</sub> H <sub>61</sub> O <sub>15</sub>	(M+H)+
769.7456				22232		
770.4031	770.4039	-1.1		150095	C <sub>39</sub> H <sub>61</sub> O <sub>15</sub>	(M+H)+
770.7447				7656		
771.4059	771.4067	-0.97		37361	C <sub>39</sub> H <sub>61</sub> O <sub>15</sub>	(M+H)+
772.4081	772.4094	-1.68		6755	C <sub>39</sub> H <sub>61</sub> O <sub>15</sub>	(M+H)+
786.4255	786.427	-1.94	1	305440	C <sub>39</sub> H <sub>64</sub> N O <sub>15</sub>	(M+NH <sub>4</sub> )+
787.4296	787.4304	-1.02	1	127114	C <sub>39</sub> H <sub>64</sub> N O <sub>15</sub>	(M+NH <sub>4</sub> )+
788.4314	788.4332	-2.28	1	29899	C <sub>39</sub> H <sub>64</sub> N O <sub>15</sub>	(M+NH <sub>4</sub> )+
789.4336	789.4359	-2.85	1	5880	C <sub>39</sub> H <sub>64</sub> N O <sub>15</sub>	(M+NH <sub>4</sub> )+
791.3813	791.3824	-1.43	1	168368	C <sub>39</sub> H <sub>60</sub> Na O <sub>15</sub>	(M+Na)+

Figure S226. ESI+HRMS spectrum of compound S3

### Protected glycodendrimer with 45 peripheral lactosides S4



To a stirring solution of core **S3** (0.96 mg, 1.25  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) and hypermonomer **30** (80.2 mg, 5.27  $\mu\text{mol}$ , 4.2 eq.) in dry THF (2.5 mL) were added 2.5 mL of H<sub>2</sub>O and a mixture of CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (2.84 mg, 11.3  $\mu\text{mol}$ , 9.0 eq.) and sodium ascorbate (2.23 mg, 1.13  $\mu\text{mol}$ , 9.0 eq.). After stirring for 3 hours at 50°C in a 20 mL vial, the reaction was left stirring at room temperature for 18 hours (additional CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (1.00 mg) and sodium ascorbate (0.80 mg) were incorporated in the mixture after 5 hours of reaction). EtOAc (25 mL) was added and the solution was washed successively with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (3×15 mL), water (2×10

mL) and brine (10 mL). The organic phase was then dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica (DCM/MeOH 100:0 to 93:7) afforded the desired compound **S4** (30.7 mg, 0.66  $\mu\text{mol}$ , 53%) as a colorless oil.

$R_f = 0.15$ , DCM/MeOH 94:6

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):  $\sim 8.00$  (3H, NH) (*not visible*), 7.92-7.90 (m, 18H,  $H_{\text{triazole int}}$ ), 7.74-7.69 (s, 45H,  $H_{\text{triazole ext}}$ ), 7.40-7.28 (br s, 21H, NH +  $\text{CH}_b$ ), 7.03-6.50 (m, 66H,  $\text{CH}_b$ ,  $\text{CH}_c$ ,  $\text{CH}_c'$ ), 6.07 (s, 3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 5.34 ( $d_{\text{app}}$ , 45H,  $H_{4\text{gal}}$  + br s (6H,  $\text{N}_{\text{triazole}}\text{CH}_2\text{CONH}$ )), 5.17 ( $t_{\text{app}}$ , 45H,  $H_{3\text{glc}}$ ), 5.10-5.07 (m, 75H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ,  $H_{2\text{gal}}$ ), 4.93 (dd,  $^3J_{2,3} = 3.4$  Hz,  $^3J_{3,4} = 7.0$  Hz, 45H,  $H_{3\text{gal}}$ ), 4.84 ( $t_{\text{app}}$ , 45H,  $H_{2\text{glc}}$ ), 4.55-4.46 (m, 315H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $H_{1\text{glc}}$ ,  $H_{6\text{aglc}}$ ,  $H_{1\text{gal}}$ ), 4.13-4.05 (m, 135H,  $H_{6\text{bglc}}$ ,  $H_{6\text{agal}}$ ,  $H_{6\text{bgal}}$ ), 3.89-3.55 (m, 933H,  $\text{NHCOCH}_2\text{N}_{\text{triazole}}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $H_{5\text{gal}}$ ,  $H_{5\text{glc}}$ ,  $H_{4\text{glc}}$ ,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{HNC}_q\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.11-1.92 (m, 945H,  $\text{COCH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 170.3, 170.3, 170.1, 170.0, 169.7, 169.6, 169.0 (7 $\times$ s,  $\text{COCH}_3$ ), 166.1 (CONH), 165.1 (CONH), **160.4** ( $\text{C}_{\text{arO}}$ ), 155.4 ( $\text{C}_a$ ), 147.3 ( $\text{C}_d'$ ), 144.3 ( $\text{C}_d$ ), 144.3, 144.2 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 143.5 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 134.7 ( $\text{C}_a'$ ), 125.2 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 125.2 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 123.8 ( $\text{C}_{\text{triazole}}=\text{CH}$ ), 121.8 ( $\text{C}_c$ ), 121.1 ( $\text{C}_b'$ ), 120.9 ( $\text{C}_c'$ ), 115.9, 115.3 ( $\text{C}_b$ ), 100.9 ( $\text{C}_{1\text{gal}}$ ), 100.5 ( $\text{C}_{1\text{glc}}$ ), **94.2** ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 76.2 ( $\text{C}_{4\text{glc}}$ ), 72.6 ( $\text{C}_{3\text{glc}}$ ), 72.5 ( $\text{C}_{5\text{glc}}$ ), 71.5 ( $\text{C}_{2\text{glc}}$ ), 70.9 ( $\text{C}_{3\text{gal}}$ ), 70.5 ( $\text{C}_{5\text{gal}}$ ), 70.5, 70.4, 70.3, 70.1, 69.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 68.9 ( $\text{C}_{2\text{gal}}$ ), 68.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 68.5 ( $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ), 67.3 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.5 ( $\text{C}_{4\text{gal}}$ ), 64.5 ( $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 62.0 ( $\text{C}_q$ ), 61.9 ( $\text{C}_{6\text{glc}}$  +  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{O}$ ), 60.7 ( $\text{C}_{6\text{gal}}$ ), 60.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 52.5 ( $\text{N}_{\text{triazole}}\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 50.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 20.7, 20.7, 20.6, 20.5, 20.5, 20.4 (7 $\times$ s,  $\text{COCH}_3$ ).

$^{31}\text{P NMR}$  (122 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 10.2- 9.8 (m, 9P).

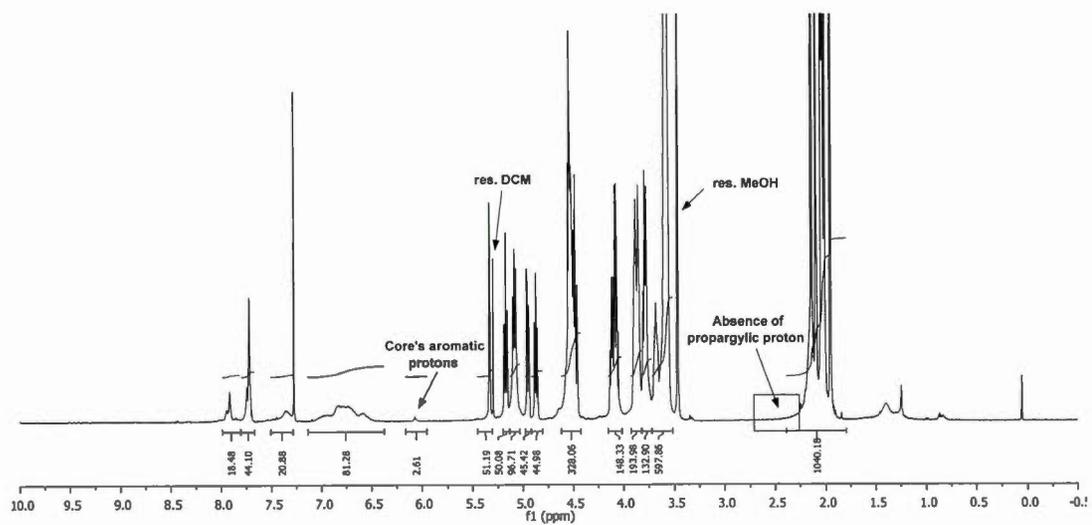
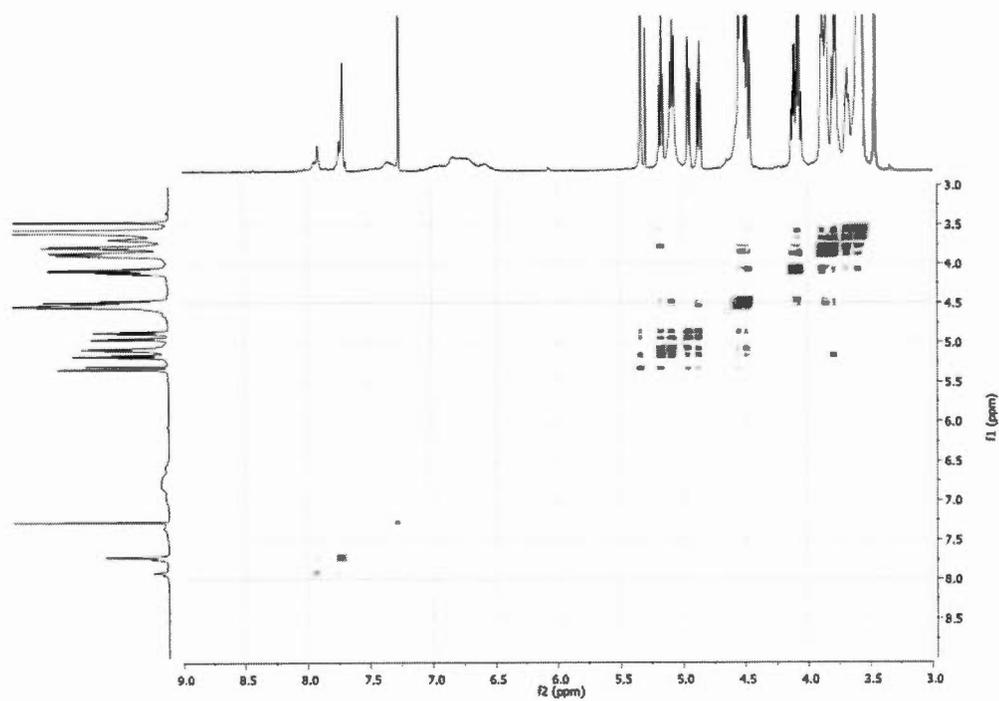
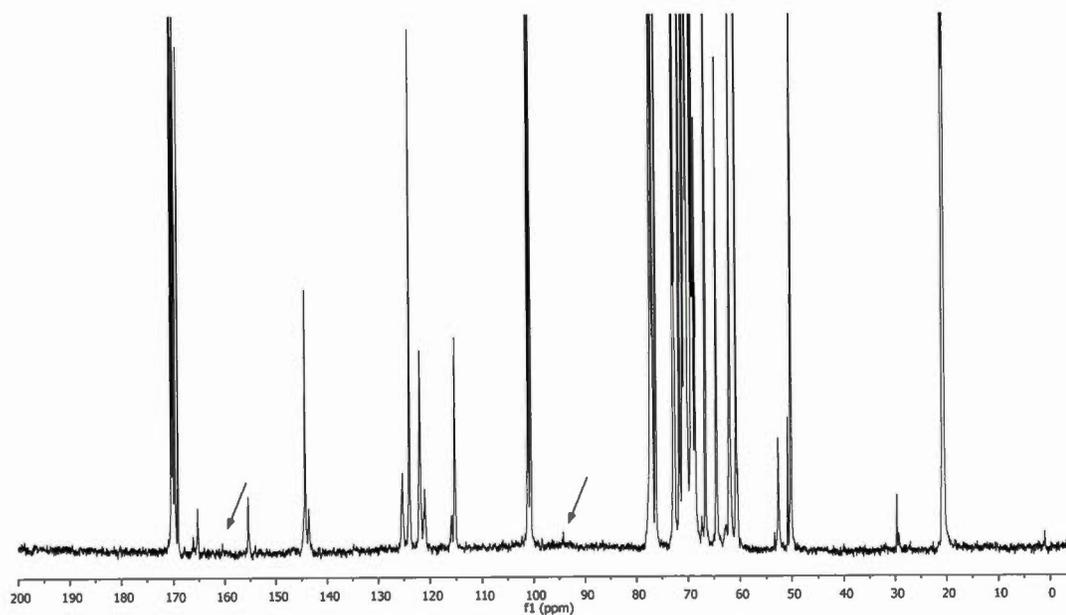


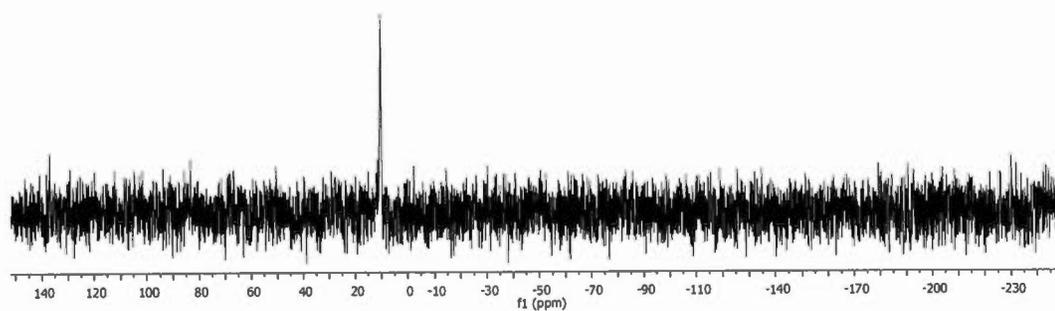
Figure S227. <sup>1</sup>H NMR spectrum of compound S4 (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz)



**Figure S228.** gCOSY spectrum of compound S4



**Figure S229.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound S4 ( $\text{CDCl}_3$ , 150MHz). Arrows indicated central  $C_{ar}\text{-O}$  and  $C_{ar}\text{H}$ .



**Figure S230.**  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of compound S4 ( $\text{CDCl}_3$ , 122MHz)

### B.3 Diffusion NMR experiments

**NMR diffusion experiments:** NMR diffusion measurements were performed at 25°C on a Varian Inova Unity 600 spectrometer (Agilent, Santa Clara, CA, USA) operating at a frequency of 599.95 MHz for  $^1\text{H}$  using a 5mm broadband z-gradient temperature-regulated probe. The temperature was calibrated with 1,2-ethanediol according to a standard procedure.<sup>11</sup> The diffusion experiment employed a bipolar pulse-field gradient stimulated echo sequence as proposed by Wu et al.<sup>12</sup> Gradient pulse durations  $\delta$  were set between 3 and 5 ms while diffusion times ( $\Delta$ ) were 30 to 150 ms to ensure that the echo intensities were attenuated by at least 80%. A complete attenuation curve was obtained by measuring 30 gradient strengths, which were linearly incremented between 1.8 and 54.2 G/cm. Hard 90°  $^1\text{H}$  pulses of 15 $\mu\text{s}$  were used and 36 k data points were recorded with 16 scans acquired for each gradient strength. A recycle delay of 3.0 s was used. The gradient strength was calibrated by back calculation of the coil constant from diffusion experiments on a 20%  $\text{H}_2\text{O}/80\%$   $\text{D}_2\text{O}$  standard ( $D = 1.97 \times 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ ).<sup>13</sup>

Diffusion rates were extracted from the slope of the straight lines obtained by plotting  $\ln(I)$  against the gradient-pulse power squared according to the following equation:  $\ln(I) = -D\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3 - \tau/2) + \ln(I_0)$  where  $I$  is the relative intensity of a chosen resonance ( $I = I_0 \exp[-D\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3 - \tau/2)]$ ),  $G$ =gradient strength,  $\gamma$ =proton gyromagnetic ratio,  $D$ =diffusion rate,  $\delta$ =gradient duration,  $\Delta$ =diffusion delay, and  $\tau$ =pulse length for bipolar pulses. All diffusion spectra were processed in MatNMR.<sup>14</sup>

<sup>11</sup> S. Berger and S. Braun, *200 and More NMR Experiments—A Practical Course*; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; pp 145–148.

<sup>12</sup> D. H. Wu, A. D. Chen, C. S. and Johnson Jr., *J. Magn. Reson., Ser. A* 1995, **115**, 260–264.

<sup>13</sup> M. Holz and H. Weingärtner, *J. Magn. Reson.* 1991, **92**, 115–125.

<sup>14</sup> J. D. van Beek, *J. Magn. Reson.* 2007, **187**, 19–26.

The diffusion rates ( $D$ ) were calculated from the decay of the signal intensity with increasing field gradient strength of the  $H_{4gal}$  proton ( $\delta = 5.30$  ppm) for the samples in  $CDCl_3$  (acetylated conjugates) or the  $H_{triazole}$  proton ( $\delta = 7.90$  ppm) for the samples in  $D_2O$  (hydroxylated derivatives). In all cases, mono-exponential behavior was observed, resulting in a linear decay of the logarithm of the signal intensity as a function of the gradient strength squared. The linearity of the data was consistent with a monomolecular behavior in each case, confirming the absence of aggregation phenomena in aqueous solution.

The measurement of the diffusion rate ( $D$ ) allows calculating the solvodynamic diameter of a molecule.<sup>15</sup> The dendrimers are considered as spherical molecular objects, and characterized by an apparent diffusion coefficient  $D$ . The application of the Stokes-Einstein equation gives an estimate of the diameter of the molecule.

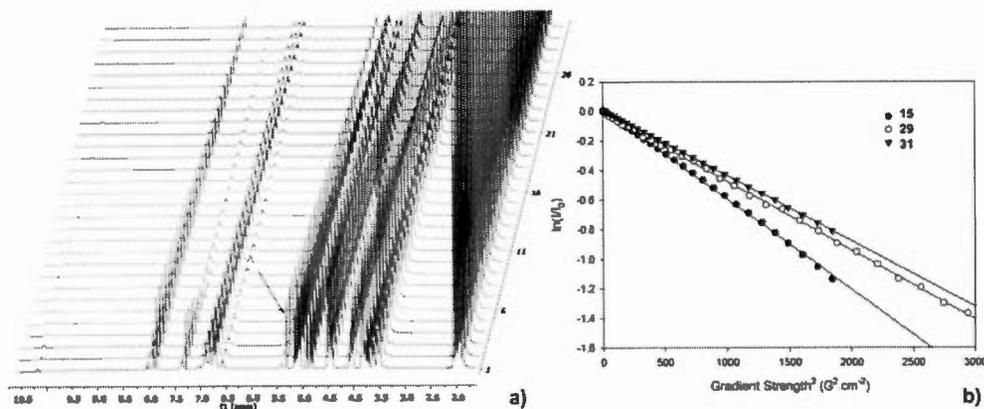
Stokes-Einstein equation:

$$D = K_B T / 6\pi\eta r_s$$

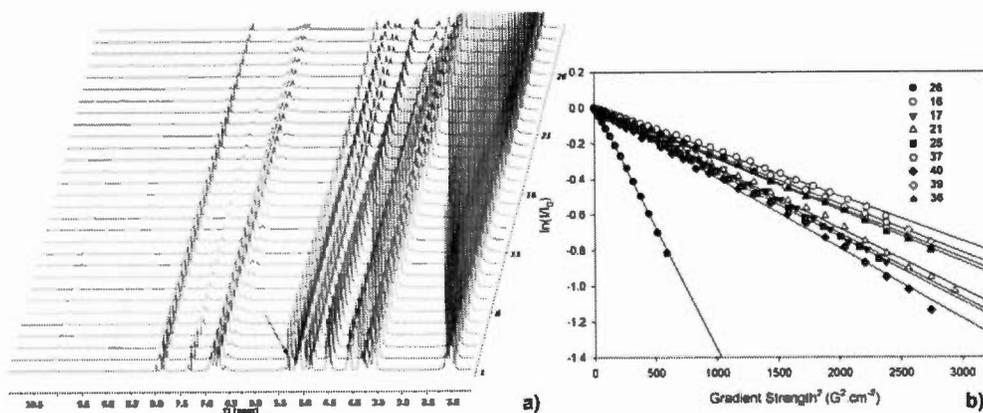
$D$ : Diffusion rate ( $m^2.s^{-1}$ );  $K_B$ : Boltzmann's constant ( $K_B = 1.38 \times 10^{-23} m^2.kg.s^{-2}.K^{-1}$ );  
 $T$ : Temperature (K) ( $T = 298.15$  K);  $\eta$ : solvent viscosity en Pa s;  $r_s$ : Solvodynamic radius of the species.

---

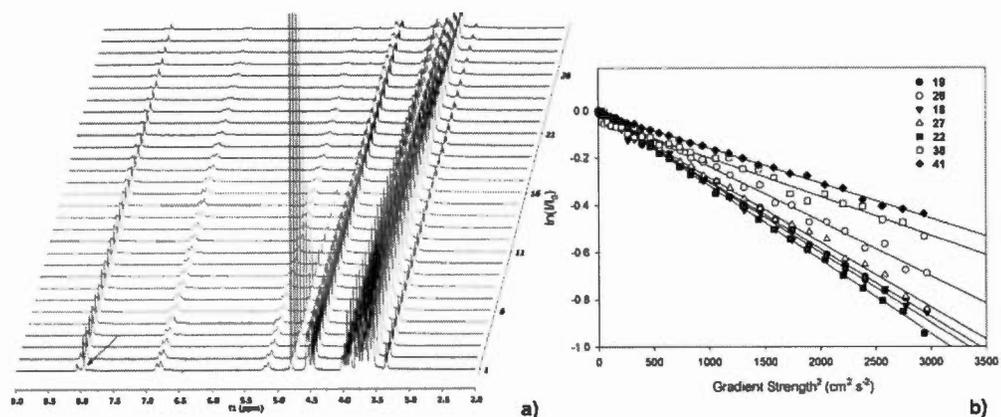
<sup>15</sup> M. D. Diaz and Berger, S. *Carbohydr. Res.* 2000, **329**, 1–5.



**Figure S231.** a) Decay of normalized  $^1\text{H}$  signal for the pentadecavalent dendron **31** in  $\text{CDCl}_3$  during the PFGSTE experiment. The gradient strength is increased linearly between 1.8 and  $54.2 \text{ G}\cdot\text{cm}^{-1}$ ; b) Characteristic echo decays of the  $H_{4\text{gal}}$  resonances ( $\delta = 5.30 \text{ ppm}$ ) as a function of squared gradient strength located in dendrons **15**, **29** and **31**. Such linear behavior was also obtained for the decay of the signal intensities of other protons located either in internal regions of the conjugates, including the dendritic core and connecting branches, or in the peripheral saccharidic belt (results not shown). Linear fits, which are plotted as solid lines and used to calculate self-diffusion coefficients, are characteristic of a single molecule and therefore rule out aggregation.



**Figure S232.** a) Decay of normalized  $^1\text{H}$  signal for the trivalent glycodendrimer **26** in  $\text{CDCl}_3$  during the PFGSTE experiment. The gradient strength is increased linearly between 1.8 and 54.2  $\text{G}\cdot\text{cm}^{-1}$ ; b) Characteristic echo decays of the  $H_{4\text{gal}}$  resonances ( $\square\square = 5.30$  ppm) as a function of squared gradient strength located in lactosylated derivatives **26**, **16**, **17**, **21**, **25**, **37**, **40**, **39**, and **36**. Such linear behavior was also obtained for the decay of the signal intensities of other protons located either in internal regions of the conjugates, including the dendritic core and connecting branches, or in the peripheral saccharidic belt (results not shown). Linear fits, which are plotted as solid lines and used to calculate self-diffusion coefficients, are characteristic of a single molecule and therefore rule out aggregation.



**Figure S233.** a) Decay of normalized  $^1\text{H}$  signal for the octadecavalent hydroxylated glycodendrimer **19** in  $\text{D}_2\text{O}$  during the PFGSTE experiment. The gradient strength is increased linearly between 1.8 and  $54.2 \text{ G}\cdot\text{cm}^{-1}$ ; b) Characteristic echo decays of the  $H_{\text{triazole}}$  resonances ( $\delta = 7.90$  ppm) as a function of squared gradient strength located in lactosylated derivatives **19**, **28**, **18**, **27**, **22**, **38**, and **41**. Such linear behavior was also obtained for the decay of the signal intensities of other protons located either in internal regions of the conjugates, including the dendritic core and connecting branches, or in the peripheral saccharidic belt (results not shown). Linear fits, which are plotted as solid lines and used to calculate self-diffusion coefficients, are characteristic of a single molecule and therefore rule out aggregation.

#### B.4 Competitive Surface Plasmon Resonance Studies and Sensorgrams

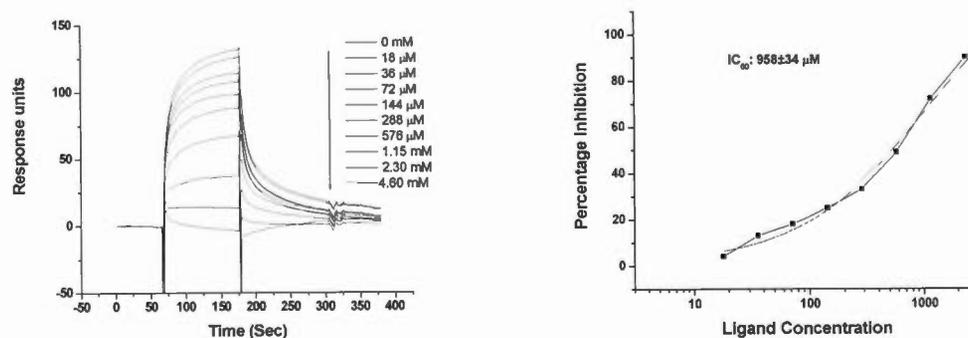
***For LecA:*** The studies were conducted using a Biacore T200 SPR instrument with a CM5 sensor chip. A continuous flow of HEPES buffer (10 mM HEPES and 150 mM NaCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, pH 7.4) was maintained over the sensor surface at a flow rate of 10  $\mu$ L/min. The CM5 sensor chip was activated with an injection of a solution containing *N*-ethyl-*N'*-(3-diethylaminopropyl) carbodiimide (EDC) (0.2 M) and *N*-hydroxysuccinimide (NHS) (0.05 M) for 7 minutes. Lactoside **42** (200  $\mu$ g/mL) and Et<sub>3</sub>N (1 mM) in NaOAc buffer (pH 4.5) was injected over the activated flow cell at flow rate of 10  $\mu$ L/min for 2 minute to achieve a ~230 RU immobilization. The immobilization procedure was completed by an injection of ethanolamine hydrochloride (1 M) (70  $\mu$ L), followed by a flow of the buffer (100  $\mu$ L/min.), in order to eliminate physically adsorbed compounds. Ethanol amine alone was used in one of the flow-cell as a reference. The solutions of pre incubated (1 h) mixtures of glycodendrimers or monomers (with the various concentrations) and a LecA lectin (1.5  $\mu$ M) in running HEPES buffer are passed over flow cells of the lactoside and ethanol amine (Association: 3 min and dissociation: 3 min). The sensor chip was regenerated with the serial injections of D-lactose (0.25 M, 3 min), buffer (3 min), D-lactose (0.25 M, 3 min) and buffer (3 min). For each inhibition assay, LecA lectin (1.5  $\mu$ M) without inhibitor was injected to observe the full adhesion of the lectin onto the sugar-coated surface (0% inhibition). Response units from the surface of lactoside were subtracted from the surface of ethanol amine to eliminate non-specific interactions, as well as, bulk change in RU due to variation in refractive index of the medium. The primary subtracted sensorgrams were analyzed by 1:1 Langmuir model fitting, using the BIAevaluation software. For IC<sub>50</sub> evaluation, the response units at the equilibrium was considered as the amount of lectin bound to the sugar surface in the presence of a defined concentration of inhibitor. Inhibition curves were obtained

by plotting the percentage of inhibition against the inhibitor concentration (on a logarithmic scale) by using Origin 7.0 software (OriginLab Corp.) and  $IC_{50}$  values were extracted from a sigmoidal fit of the inhibition curve. The error values are obtained from the fitting of exponential curve.

***For truncated hGal-3:*** The studies were conducted using a Biacore T200 SPR instrument with a CM5 sensor chip. A continuous flow of standard PBS buffer (HyClone®, Phosphate Buffered Saline (10X) 0.067M (PO<sub>4</sub>), pH 7.4) was maintained over the sensor surface at a flow rate of 10  $\mu$ l/min. The CM5 sensor chip was activated with an injection of a solution containing *N*-ethyl-*N'*-(3-diethylaminopropyl) carbodiimide (EDC) (0.2 M) and *N*-hydroxysuccinimide (NHS) (0.05 M) for 7 minutes. Lactoside **42** (200  $\mu$ g/mL) and Et<sub>3</sub>N (1 mM) in NaOAc buffer (pH 4.5) was injected over the activated flow cell at flow rate of 10  $\mu$ l/min for 2 minute to achieve a ~230 RU immobilization. The immobilization procedure was completed by an injection of ethanolamine hydrochloride (1 M) (70  $\mu$ L), followed by a flow of the buffer (100  $\mu$ L/min.), in order to eliminate physically adsorbed compounds. Ethanol amine alone was used in one of the flow-cell as a reference. The solutions of pre incubated (15 min) mixtures of glycodendrimer or monomers (with the various concentrations) and a truncated galectin-3 (7.5  $\mu$ M) in running PBS buffer are passed over flow cells of the lactoside and ethanol amine (Association: 3 min and dissociation: 3 min). The sensor chip was regenerated with the serial injections of D-lactose (0.25 M, 3 min), buffer (3 min), D-lactose (0.25 M, 3 min) and buffer (3 min). For each inhibition assay, truncated hGal-3 (7.5  $\mu$ M) without inhibitor was injected to observe the full adhesion of the lectin onto the sugar-coated surface (0% inhibition). Response units from the surface of lactoside were subtracted from the surface of ethanol amine to eliminate non-specific interactions, as well as, bulk change in RU due to variation in refractive index of the medium. The primary subtracted

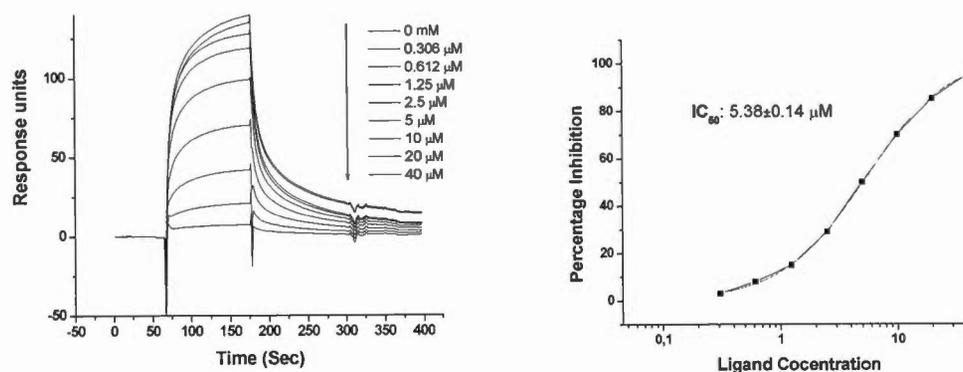
sensorgrams were analyzed by 1:1 Langmuir model fitting, using the BIAevaluation software. For  $IC_{50}$  evaluation, the response units at the equilibrium was considered as the amount of lectin bound to the sugar surface in the presence of a defined concentration of inhibitor. Inhibition curves were obtained by plotting the percentage of inhibition against the inhibitor concentration (on a logarithmic scale) by using Origin 7.0 software (OriginLab Corp.) and  $IC_{50}$  values were extracted from a sigmoidal fit of the inhibition curve. The error values are obtained from the fitting of exponential curve.

### Sensorgrams and inhibitory curves with LecA

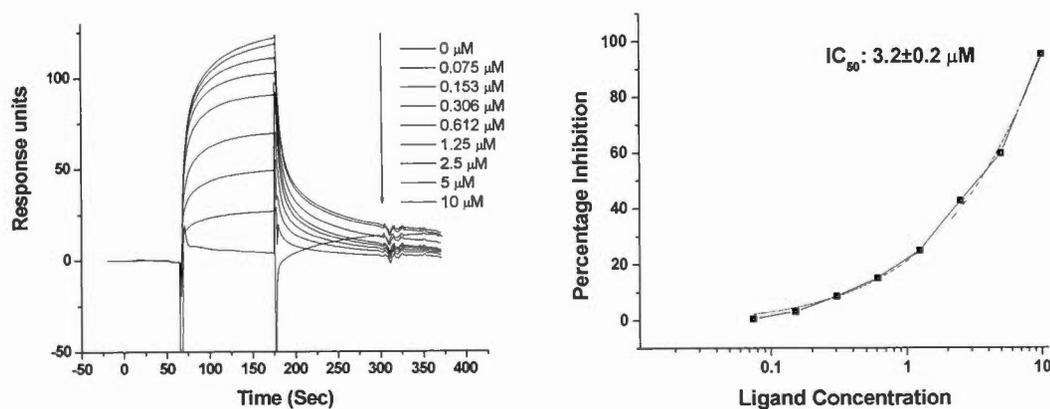


**Figure S234.** (left) Sensorgrams obtained by injection of LecA (1.5  $\mu$ M) lectin incubated with different concentrations of monomeric **43** varying from 18  $\mu$ M (top curve) to 4.60 mM (bottom curve) on the surface of immobilized lactoside **42**. (right)

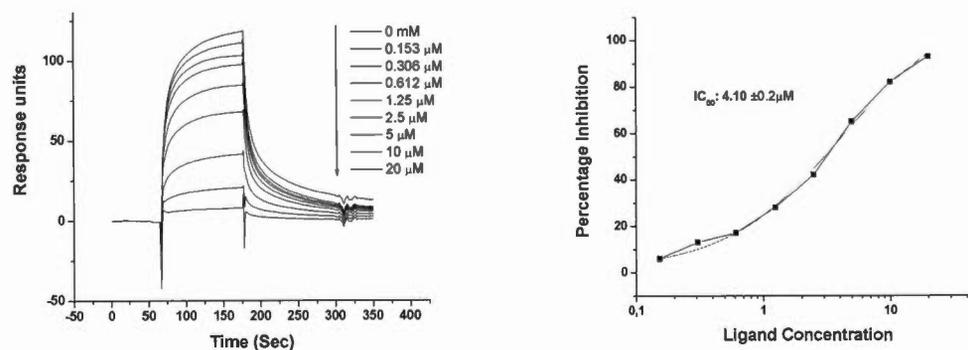
The inhibitory curve for the compound **43**.



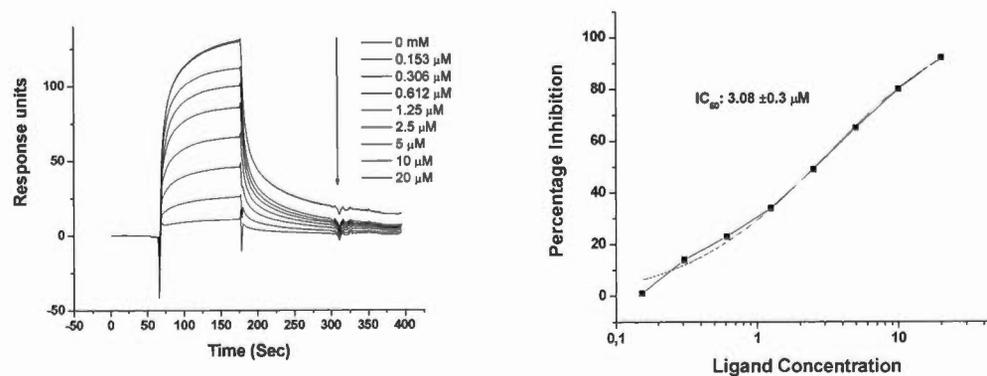
**Figure S235.** (left) Sensorgrams obtained by injection of LecA (1.5 μM) lectin incubated with different concentrations of hexavalent **18** varying from 0.306 μM (top curve) to 40 μM (bottom curve) on the surface of immobilized lactoside **42**. (right) The inhibitory curve for the compound **18**.



**Figure S236.** (left) Sensorgrams obtained by injection of LecA (1.5 μM) lectin incubated with different concentrations of decaivalent **22** varying from 0.075 μM (top curve) to 10 μM (bottom curve) on the surface of immobilized lactoside **42**. (right) The inhibitory curve for the compound **22**.

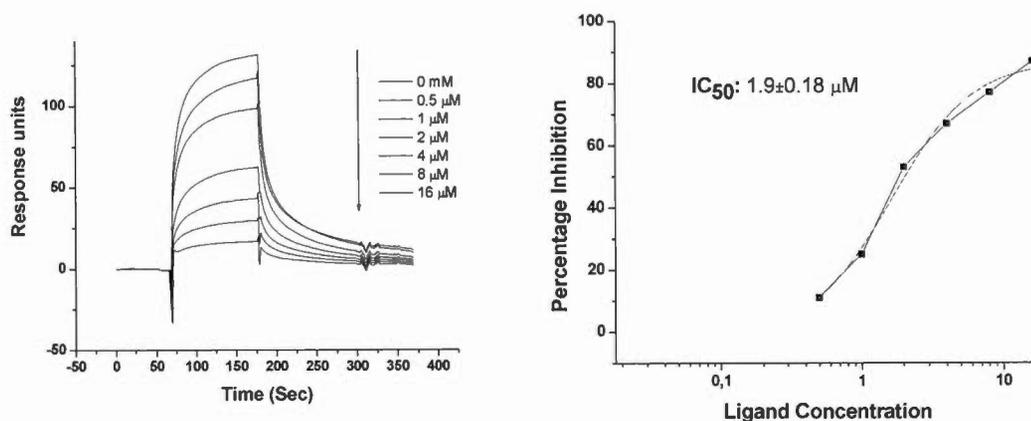


**Figure S237.** (left) Sensorgrams obtained by injection of LecA (1.5  $\mu\text{M}$ ) lectin incubated with different concentrations of pentadecaivalent **27** varying from 0.153  $\mu\text{M}$  (top curve) to 20  $\mu\text{M}$  (bottom curve) on the surface of immobilized lactoside **42**. (right) The inhibitory curve for the compound **27**.

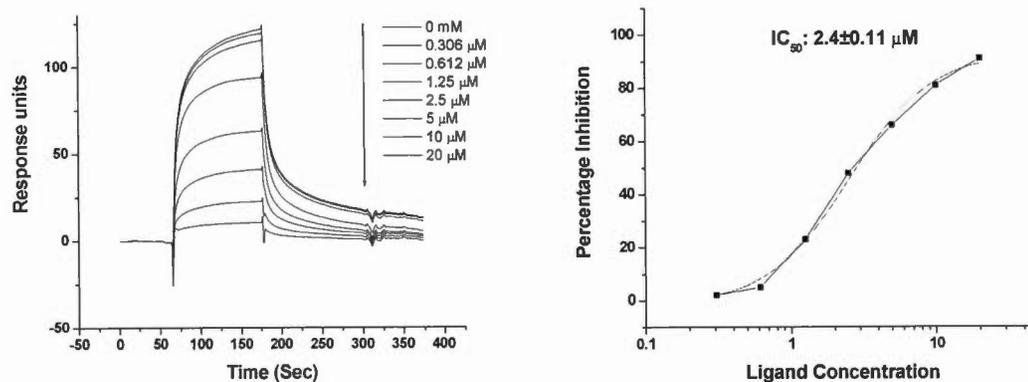


**Figure S238.** (left) Sensorgrams obtained by injection of LecA (1.5  $\mu\text{M}$ ) lectin incubated with different concentrations of octadecaivalent **19** varying from 0.153  $\mu\text{M}$

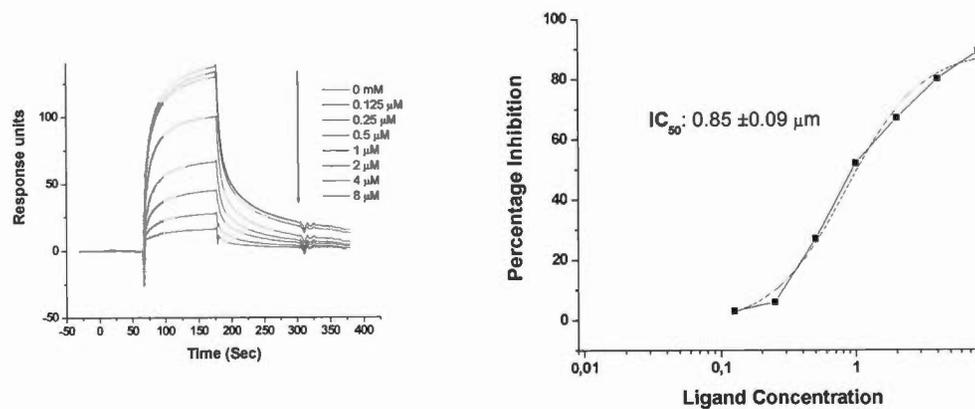
(top curve) to 20  $\mu\text{M}$  (bottom curve) on the surface of immobilized lactoside **42**.  
(right) The inhibitory curve for the compound **19**.



**Figure S239.** (left) Sensorgrams obtained by injection of LecA (1.5  $\mu\text{M}$ ) lectin incubated with different concentrations of trivalent **28** varying from 0.5  $\mu\text{M}$  (top curve) to 16  $\mu\text{M}$  (bottom curve) on the surface of immobilized lactoside **42**. (right) The inhibitory curve for the compound **28**.

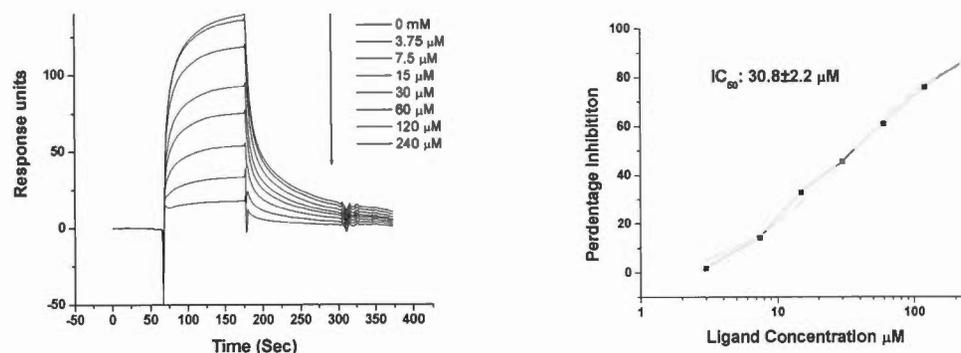


**Figure S240.** (*left*) Sensorgrams obtained by injection of LecA (1.5 μM) lectin incubated with different concentrations of trivalent **38** varying from 0.306 μM (top curve) to 20 μM (bottom curve) on the surface of immobilized lactoside **42**. (*right*) The inhibitory curve for the compound **38**.



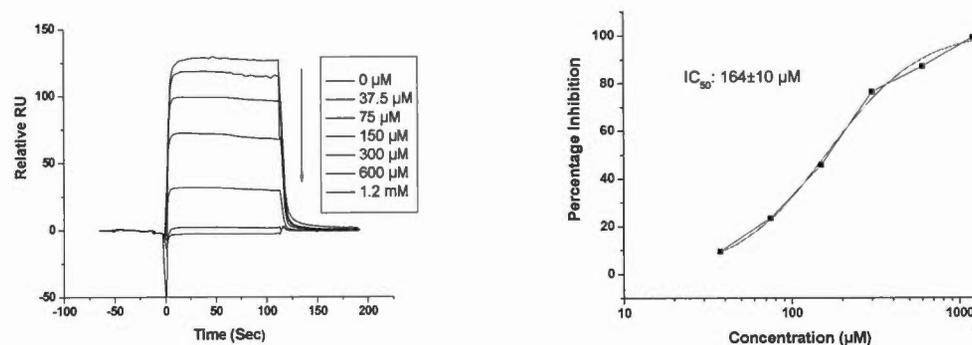
**Figure S241.** (*left*) Sensorgrams obtained by injection of LecA (1.5 μM) lectin incubated with different concentrations of nonavalent **41** varying from 0.125

$\mu\text{M}$  (top curve) to  $8 \mu\text{M}$  (bottom curve) on the surface of immobilized lactoside **42**.  
(right) The inhibitory curve for the compound **41**.

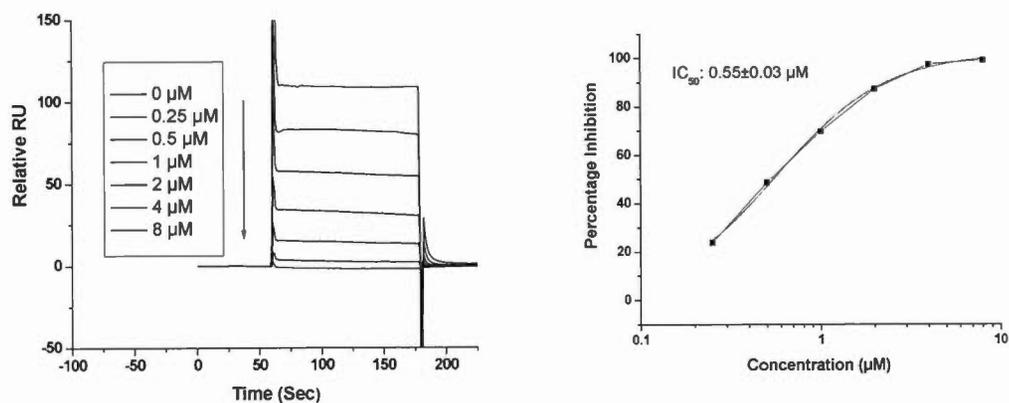


**Figure S242.** (left) Sensorgrams obtained by injection of LecA ( $1.5 \mu\text{M}$ ) lectin incubated with different concentrations of “short” hexavalent reference (containing 6 Lactoside but without PEG chains) varying from  $3.75 \mu\text{M}$  (top curve) to  $240 \mu\text{M}$  (bottom curve) on the surface of immobilized lactoside **42**. (right) The inhibitory curve for this compound.

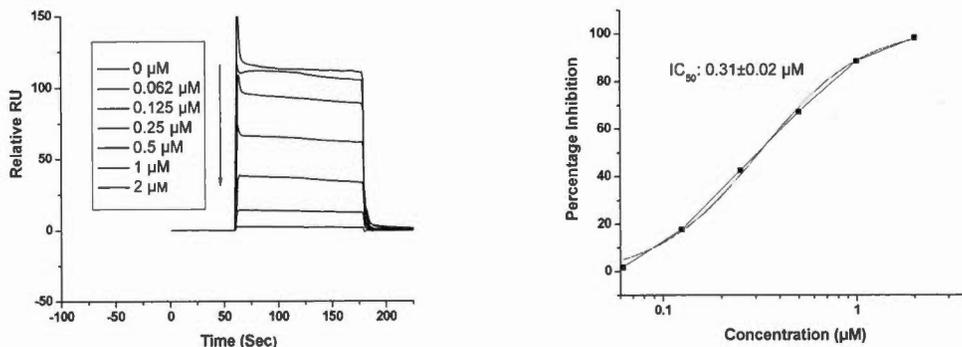
### Sensorgrams and inhibitory curves with truncated hGal-3



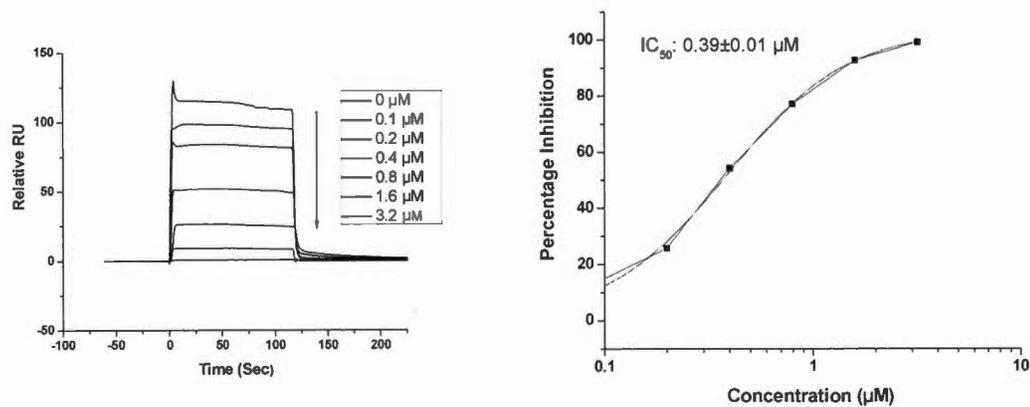
**Figure S243.** (*left*) Sensorgrams obtained by injection of truncated hGal-3 (7.5  $\mu\text{M}$ ) lectin incubated with different concentrations of monomeric **43** varying from 37.5  $\mu\text{M}$  (top curve) to 1.2 mM (bottom curve) on the surface of immobilized lactoside **42**. (*right*) The inhibitory curve for the compound **43**.



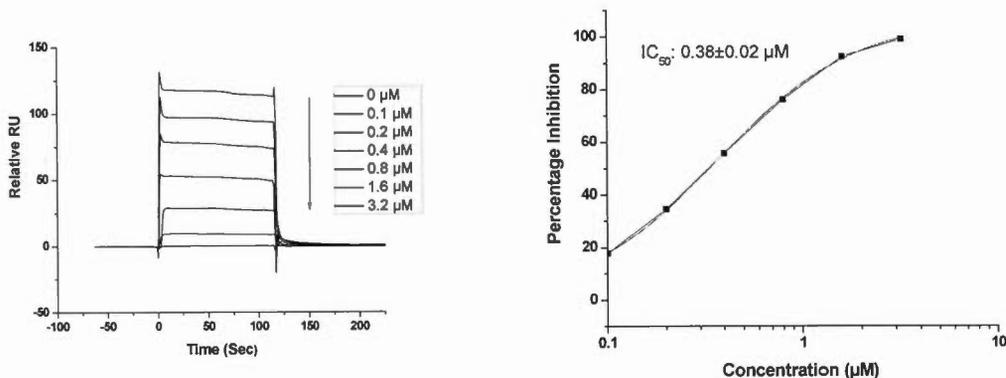
**Figure S244.** (*left*) Sensorgrams obtained by injection of truncated hGal-3 (7.5  $\mu\text{M}$ ) lectin incubated with different concentrations of hexavalent **18** varying from 0.25  $\mu\text{M}$  (top curve) to 8  $\mu\text{M}$  (bottom curve) on the surface of immobilized lactoside **42**. (*right*) The inhibitory curve for the compound **18**.



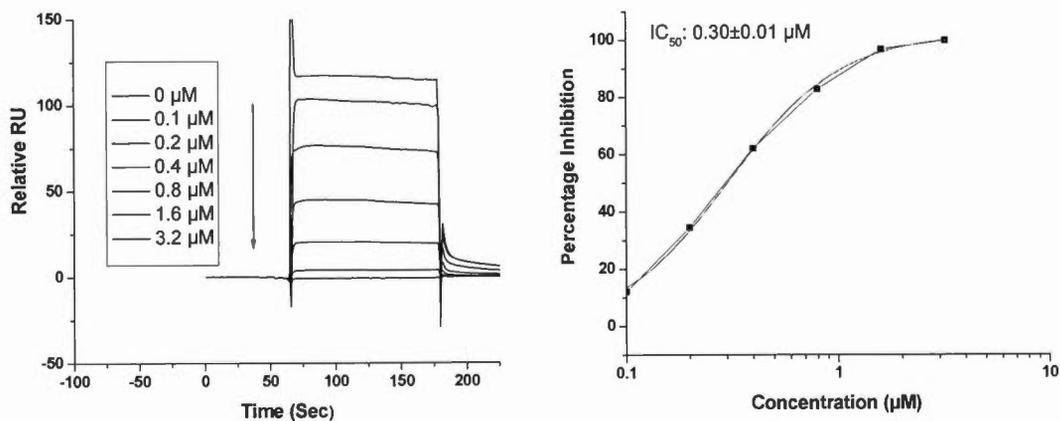
**Figure S245.** (left) Sensorgrams obtained by injection of truncated hGal-3 (7.5  $\mu\text{M}$ ) lectin incubated with different concentrations of decavalent **22** varying from 0.062  $\mu\text{M}$  (top curve) to 2  $\mu\text{M}$  (bottom curve) on the surface of immobilized lactoside **42**. (right) The inhibitory curve for the compound **22**.



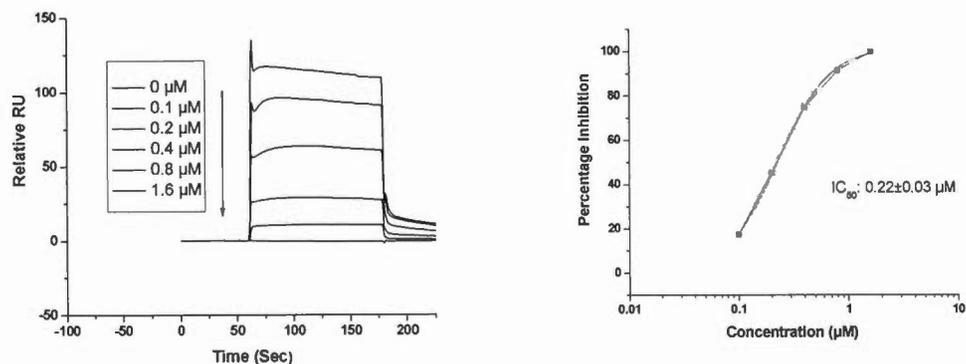
**Figure S246.** (left) Sensorgrams obtained by injection of truncated hGal-3 (7.5  $\mu\text{M}$ ) lectin incubated with different concentrations of pentadecaivalent **27** varying from 0.1  $\mu\text{M}$  (top curve) to 3.2  $\mu\text{M}$  (bottom curve) on the surface of immobilized lactoside **42**. (right) The inhibitory curve for the compound **27**.



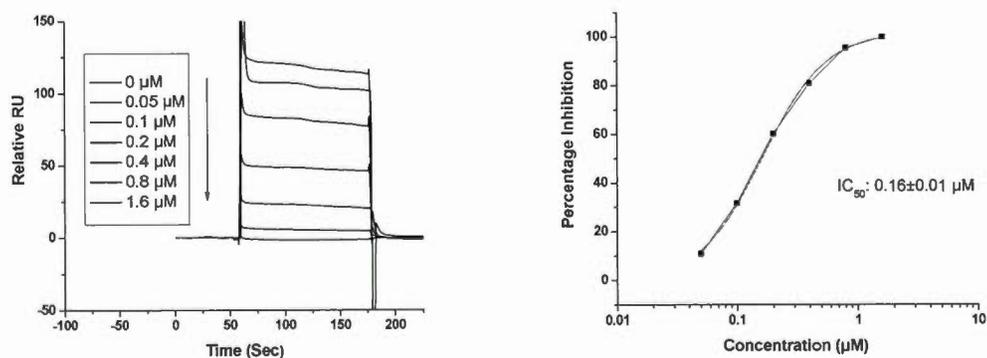
**Figure S247.** (left) Sensorgrams obtained by injection of truncated hGal-3 (7.5  $\mu\text{M}$ ) lectin incubated with different concentrations of octadecavalent **19** varying from 0.1  $\mu\text{M}$  (top curve) to 3.2  $\mu\text{M}$  (bottom curve) on the surface of immobilized lactoside **42**. (right) The inhibitory curve for the compound **19**.



**Figure S248.** (left) Sensorgrams obtained by injection of truncated hGal-3 (7.5  $\mu\text{M}$ ) lectin incubated with different concentrations of trivalent **28** varying from 0.1  $\mu\text{M}$  (top curve) to 3.2  $\mu\text{M}$  (bottom curve) on the surface of immobilized lactoside **42**. (right) The inhibitory curve for the compound **28**.

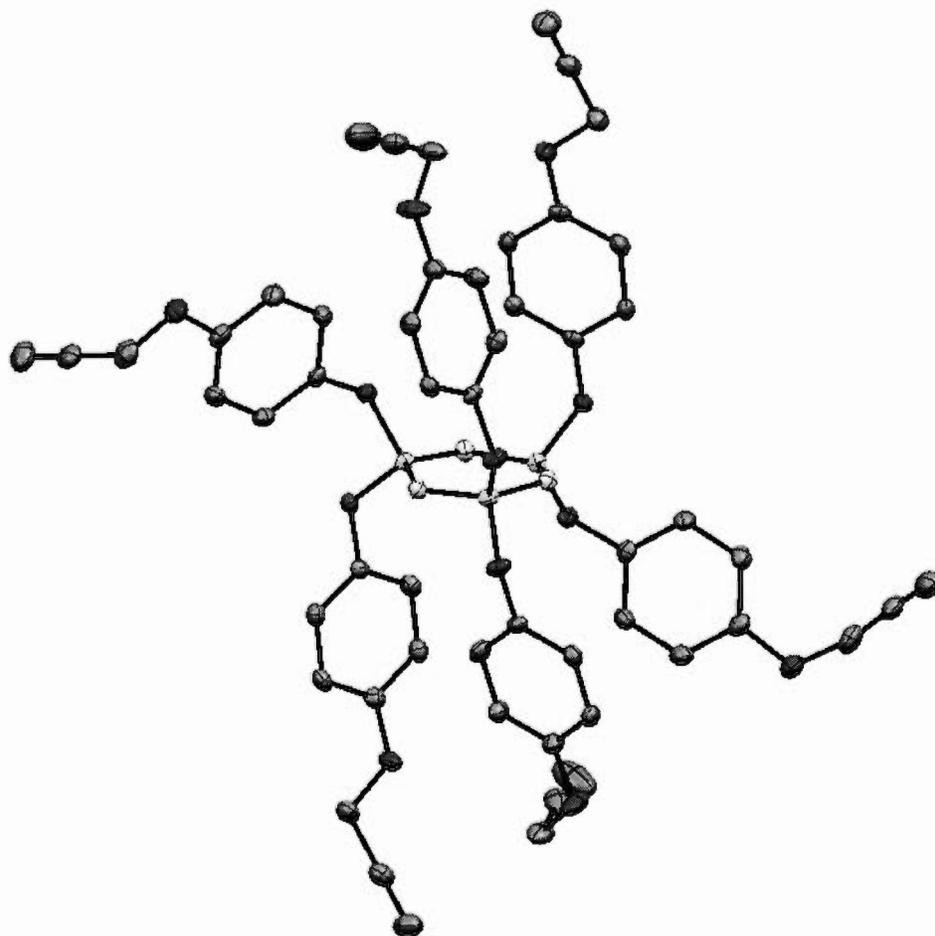


**Figure S249.** (left) Sensorgrams obtained by injection of truncated hGal-3 ( $7.5 \mu\text{M}$ ) lectin incubated with different concentrations of trivalent **38** varying from  $0.1 \mu\text{M}$  (top curve) to  $1.6 \mu\text{M}$  (bottom curve) on the surface of immobilized lactoside **42**. (right) The inhibitory curve for the compound **38**.



**Figure S250.** (left) Sensorgrams obtained by injection of truncated hGal-3 ( $7.5 \mu\text{M}$ ) lectin incubated with different concentrations of nonacontavalent **41** varying from  $0.05 \mu\text{M}$  (top curve) to  $1.6 \mu\text{M}$  (bottom curve) on the surface of immobilized lactoside **42**. (right) The inhibitory curve for the compound **41**.

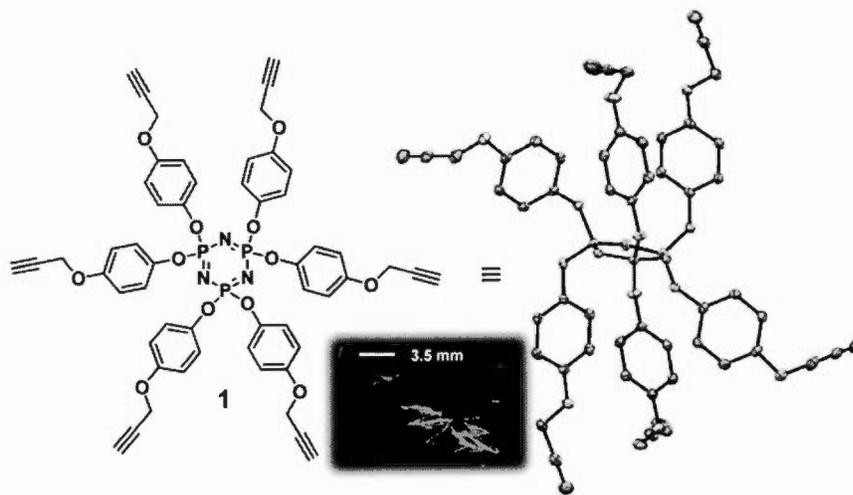
## B.5 X-Ray crystallographic analysis



**Figure S251.** ORTEP at 50% thermal ellipsoid probability of the elementary unit cell of **1**. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

## Crystal Structure Report for 1

A colorless plate-like specimen of  $C_{27}H_{21}N_{1.50}O_6P_{1.50}$ , approximate dimensions 0.120 mm  $\times$  0.418 mm  $\times$  0.583 mm, was used for X-ray crystallographic analysis on a Bruker APEX DUO using Molybdenum radiation (0.71073 Å wavelength) at 150 K. A total of 1464 frames were collected. The total exposure time was 4.07 hours. The frames were integrated with the Bruker SAINT software package using a narrow-frame algorithm. The integration of the data using a monoclinic unit cell yielded a total of 14096 reflections to a maximum  $\theta$  angle of 27.67° (0.77 Å resolution), of which 5478 were independent (average redundancy 2.573, completeness = 99.3%,  $R_{int} = 2.64\%$ ) and 5004 (91.35%) were greater than  $2\sigma(F^2)$ . The final cell constants of  $a = 18.901(2)$  Å,  $b = 7.5595(9)$  Å,  $c = 17.833(2)$  Å,  $\beta = 111.235(2)$  Å, volume = 2375.0(5) Å<sup>3</sup>, are based upon the refinement of the XYZ-centroids of 5832 reflections above  $20 \sigma(I)$  with  $4.624^\circ < 2\theta < 55.03^\circ$ . Data were corrected for absorption effects using the multi-scan method (SADABS). The ratio of minimum to maximum apparent transmission was 0.948. The calculated minimum and maximum transmission coefficients (based on crystal size) are 0.7066 and 0.7456. The structure was solved and refined using the Bruker SHELXTL Software Package, using the space group  $C 1 2 1$  ( $C2$ , #5), with  $Z = 4$  for the formula unit,  $C_{27}H_{21}N_{1.50}O_6P_{1.50}$ . The final anisotropic full-matrix least-squares refinement on  $F^2$  with 326 variables converged at  $R1 = 3.10\%$ , for the observed data and  $wR2 = 6.93\%$  for all data. The goodness-of-fit was 1.022. The largest peak in the final difference electron density synthesis was 0.213 e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup> and the largest hole was -0.296 e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup> with an RMS deviation of 0.041 e<sup>-</sup>/Å<sup>3</sup>. On the basis of the final model, the calculated density was 1.423 g/cm<sup>3</sup> and  $F(000)$ , 1056 e<sup>-</sup>.




---

Bond precision:	C-C = 0.0038 Å	Wavelength=0.71073	
Cell:	a=18.901(2)	b=7.5595(9)	c=17.833(2)
	alpha=90	beta=111.235(2)	gamma=90
Temperature:	150 K		
	Calculated	Reported	
Volume	2375.0(5)	2374.9(5)	
Space group	C 2	C 2	
Hall group	C 2y	C 2y	
Moiety formula	C54 H42 N3 O12 P3	C27 H21 N1.50 O6 P1.50	
Sum formula	C54 H42 N3 O12 P3	C27 H21 N1.50 O6 P1.50	
Mr	1017.82	508.91	
Dx, g cm <sup>-3</sup>	1.423	1.423	
Z	2	4	
Mu (mm <sup>-1</sup> )	0.196	0.196	
F000	1056.0	1056.0	
F000'	1057.12		
h, k, lmax	24, 9, 23	24, 9, 23	
Nref	5572 [ 2998]	5478	
Tmin, Tmax	0.906, 0.977	0.707, 0.746	
Tmin'	0.892		
Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.707 Tmax=0.746			
AbsCorr = MULTI-SCAN			
Data completeness=	1.83/0.98	Theta(max)= 27.669	
R(reflections)=	0.0310( 5004)	wR2(reflections)= 0.0693( 5478)	
S =	1.022	Npar= 326	

---

Table 1. Information on sample, data collection and structure refinement for 1.

Chemical formula	$C_{27}H_{21}N_{1.50}O_9P_{1.50}$	
Formula weight	508.91 g/mol	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal size	0.120 x 0.418 x 0.583 mm	
Crystal habit	colorless plate	
Crystal system	monoclinic	
Space group	C 1 2 1	
Unit cell dimensions	a = 18.901(2) Å b = 7.5595(9) Å c = 17.833(2) Å	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 111.235(2)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	2375.0(5) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.423 g/cm <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.196 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1056	
Theta range for data collection	1.23 to 27.67°	
Index ranges	-24 ≤ h ≤ 24, -9 ≤ k ≤ 9, -23 ≤ l ≤ 23	
Reflections collected	14096	
Independent reflections	5478 [R(int) = 0.0264]	
Coverage of independent reflections	99.3%	
Absorption correction	multi-scan	
Max. and min. transmission	0.7456 and 0.7066	
Structure solution technique	direct methods	
Structure solution program	SHELXS-97 (Sheldrick, 2008)	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Refinement program	SHELXL-2013 (Sheldrick, 2013)	
Function minimized	$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$	
Data / restraints / parameters	5478 / 1 / 326	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.022	
$\Delta/\sigma_{max}$	0.001	
Final R indices	5004 data; I > 2σ(I) all data	R1 = 0.0310, wR2 = 0.0667 R1 = 0.0366, wR2 = 0.0693
Weighting scheme	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0329P)^2 + 0.6412P]$	
Absolute structure parameter	0.1(0)	
Largest diff. peak and hole	0.213 and -0.296 eÅ <sup>-3</sup>	
R.M.S. deviation from mean	0.041 eÅ <sup>-3</sup>	

Table 2. Atomic coordinates and equivalent isotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for 1.  
 $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x/a	y/b	z/c	$U(\text{eq})$
P1	0.5	0.44796(10)	0.5	0.01529(18)
P2	0.56920(3)	0.12904(8)	0.56291(3)	0.01511(13)
O1	0.43407(11)	0.5366(3)	0.84159(11)	0.0392(5)
O2	0.47457(9)	0.5908(2)	0.55014(9)	0.0208(4)
O3	0.57376(9)	0.0657(2)	0.64912(9)	0.0189(4)
O4	0.73128(10)	0.3698(3)	0.94575(10)	0.0307(4)
O5	0.64702(9)	0.0459(2)	0.56383(9)	0.0185(3)
O6	0.73530(9)	0.0805(2)	0.30021(10)	0.0250(4)
N1	0.57058(11)	0.3380(2)	0.55677(12)	0.0173(4)
N2	0.5	0.0275(4)	0.5	0.0176(6)
C1	0.4482(2)	0.0901(7)	0.8859(2)	0.0698(13)
C2	0.41918(16)	0.2305(5)	0.87093(18)	0.0413(7)
C3	0.38492(17)	0.4062(4)	0.85576(17)	0.0353(7)
C4	0.44249(14)	0.5345(4)	0.76777(15)	0.0241(5)
C5	0.49528(13)	0.6538(3)	0.75968(14)	0.0230(5)
C6	0.50670(13)	0.6666(3)	0.68761(14)	0.0196(5)
C7	0.46537(13)	0.5594(3)	0.62387(13)	0.0173(5)
C8	0.61731(12)	0.1472(3)	0.72243(13)	0.0185(5)
C9	0.58092(13)	0.1761(3)	0.77627(14)	0.0232(5)
C10	0.62149(14)	0.2494(4)	0.85069(15)	0.0275(6)
C11	0.69723(15)	0.2937(3)	0.87079(14)	0.0228(5)
C12	0.80545(16)	0.4430(4)	0.96475(16)	0.0323(6)
C13	0.86563(16)	0.3102(4)	0.99559(15)	0.0304(6)
C14	0.91374(17)	0.2044(5)	0.02319(16)	0.0406(7)
C15	0.66949(13)	0.0541(3)	0.49653(14)	0.0173(5)
C16	0.62500(13)	0.9803(3)	0.42358(14)	0.0195(5)
C17	0.65023(13)	0.9886(3)	0.35964(15)	0.0209(5)
C18	0.71914(13)	0.0683(3)	0.36929(14)	0.0199(5)
C19	0.80514(14)	0.1635(4)	0.30645(15)	0.0263(6)
C20	0.80208(14)	0.2071(3)	0.22548(15)	0.0258(6)
C21	0.80047(16)	0.2484(4)	0.16158(17)	0.0362(7)
C22	0.76514(12)	0.1327(4)	0.44404(13)	0.0218(5)
C23	0.73919(12)	0.1275(4)	0.50782(14)	0.0204(5)
C24	0.73338(14)	0.2623(3)	0.81697(14)	0.0241(5)
C25	0.69281(14)	0.1885(3)	0.74190(14)	0.0231(5)
C26	0.40214(14)	0.4266(3)	0.70432(14)	0.0237(5)
C27	0.41313(14)	0.4403(3)	0.63109(14)	0.0225(5)

Table 3. Bond lengths (Å) for 1.

P1-O2	1.5839(16)	P1-O2	1.5839(16)
P1-N1	1.587(2)	P1-N1	1.587(2)
P2-N2	1.5799(14)	P2-O3	1.5825(16)
P2-N1	1.584(2)	P2-O5	1.5943(16)
O1-C4	1.382(3)	O1-C3	1.438(3)
O2-C7	1.407(3)	O3-C8	1.410(3)
O4-C11	1.382(3)	O4-C12	1.429(3)
O5-C15	1.412(3)	O6-C18	1.375(3)
O6-C19	1.429(3)	N2-P2	1.5798(14)
C1-C2	1.180(5)	C1-H1	0.95
C2-C3	1.459(5)	C3-H19	0.99
C3-H18	0.99	C4-C26	1.379(3)
C4-C5	1.391(3)	C5-C6	1.382(3)
C5-H3	0.95	C6-C7	1.384(3)
C6-H4	0.95	C7-C27	1.376(3)
C8-C25	1.377(3)	C8-C9	1.386(3)
C9-C10	1.385(3)	C9-H12	0.95
C10-C11	1.385(4)	C10-H17	0.95
C11-C24	1.385(3)	C12-C13	1.466(4)
C12-H15	0.99	C12-H16	0.99
C13-C14	1.177(4)	C14-H2	0.95
C15-C23	1.375(3)	C15-C16	1.385(3)
C16-C17	1.387(3)	C16-H5	0.95
C17-C18	1.388(3)	C17-H6	0.95
C18-C22	1.389(3)	C19-C20	1.462(3)
C19-H9	0.99	C19-H8	0.99
C20-C21	1.171(4)	C21-H7	0.95
C22-C23	1.393(3)	C22-H11	0.95
C23-H10	0.95	C24-C25	1.396(3)
C24-H13	0.95	C25-H14	0.95
C26-C27	1.398(3)	C26-H20	0.95
C27-H21	0.95		

Table S4. Bond angles (°) for 1.

O2-P1-O2	94.00(12)	O2-P1-N1	111.14(9)
O2-P1-N1	110.74(9)	O2-P1-N1	110.74(9)
O2-P1-N1	111.14(9)	N1-P1-N1	116.79(15)
N2-P2-O3	106.41(8)	N2-P2-N1	117.75(12)
O3-P2-N1	111.87(10)	N2-P2-O5	109.82(9)
O3-P2-O5	98.35(9)	N1-P2-O5	110.84(10)
C4-O1-C3	117.7(2)	C7-O2-P1	125.28(14)
C8-O3-P2	125.21(14)	C11-O4-C12	117.6(2)
C15-O5-P2	122.29(14)	C18-O8-C19	117.27(18)
P2-N1-P1	122.38(13)	P2-N2-P2	121.84(18)
C2-C1-H1	180.0	C1-C2-C3	177.7(4)
O1-C3-C2	112.6(2)	O1-C3-H19	109.1
C2-C3-H19	109.1	O1-C3-H18	109.1
C2-C3-H18	109.1	H19-C3-H18	107.8
C28-C4-O1	124.8(2)	C28-C4-C5	120.2(2)
O1-C4-C5	115.2(2)	C8-C5-C4	120.1(2)
O6-C5-H3	120.0	C4-C5-H3	120.0
C5-C8-C7	119.4(2)	C5-C8-H4	120.3
C7-C8-H4	120.3	C27-C7-C6	121.1(2)
C27-C7-O2	122.2(2)	C8-C7-O2	118.4(2)
C25-C8-C9	121.2(2)	C25-C8-O3	122.5(2)
O9-C8-O3	116.2(2)	C10-C9-C8	119.0(2)
C10-C9-H12	120.5	C8-C9-H12	120.5
C11-C10-C9	120.4(2)	C11-C10-H17	119.8
O9-C10-H17	119.8	O4-C11-C10	115.3(2)
O4-C11-C24	124.6(2)	C10-C11-C24	120.1(2)
O4-C12-C13	112.7(2)	O4-C12-H15	109.1
C13-C12-H15	109.1	O4-C12-H16	109.1
C13-C12-H16	109.1	H15-C12-H16	107.8
C14-C13-C12	177.4(3)	C13-C14-H2	180.0
C23-C15-C16	121.6(2)	C23-C15-O5	117.4(2)
C16-C15-O5	120.9(2)	C15-C16-C17	118.8(2)
C15-C16-H5	120.6	C17-C16-H5	120.6
C16-C17-C18	120.3(2)	C16-C17-H6	119.9
C18-C17-H6	119.9	O8-C18-C17	114.9(2)
O8-C18-C22	124.8(2)	C17-C18-C22	120.3(2)
O8-C19-C20	108.5(2)	O8-C19-H9	110.0
C20-C19-H9	110.0	O6-C19-H8	110.0
C20-C19-H8	110.0	H9-C19-H8	108.4
C21-C20-C19	177.5(3)	C20-C21-H7	180.0
C18-C22-C23	119.4(2)	C18-C22-H11	120.3
C23-C22-H11	120.3	C15-C23-C22	119.6(2)
C15-C23-H10	120.2	C22-C23-H10	120.2
C11-C24-C25	119.7(2)	C11-C24-H13	120.1
C25-C24-H13	120.1	C8-C25-C24	119.5(2)
C8-C25-H14	120.3	C24-C25-H14	120.3
O4-C26-C27	119.8(2)	C4-C26-H20	120.1
C27-C26-H20	120.1	C7-C27-C26	119.3(2)
C7-C27-H21	120.3	C26-C27-H21	120.3

Table 5. Torsion angles (°) for 1.

O2-P1-O2-C7	-160.5(2)	N1-P1-O2-C7	-46.1(2)
N1-P1-O2-C7	85.43(19)	N2-P2-O3-C8	-166.90(17)
N1-P2-O3-C8	-37.0(2)	O5-P2-O3-C8	79.50(18)
N2-P2-O5-C15	64.96(18)	O3-P2-O5-C15	175.84(17)
N1-P2-O5-C15	-66.86(19)	N2-P2-N1-P1	9.92(18)
O3-P2-N1-P1	-113.81(14)	O5-P2-N1-P1	137.52(13)
O2-P1-N1-P2	-133.46(13)	O2-P1-N1-P2	123.45(14)
N1-P1-N1-P2	-5.10(9)	O3-P2-N2-P2	121.66(7)
N1-P2-N2-P2	-4.76(9)	O5-P2-N2-P2	-132.85(7)
C4-O1-C3-C2	75.2(3)	C3-O1-C4-C26	5.9(4)
C3-O1-C4-C5	-175.0(2)	C26-C4-C5-C6	1.0(4)
O1-C4-C5-C6	-178.2(2)	C4-C5-C6-C7	-0.2(4)
C5-C6-C7-C27	0.0(3)	C5-C6-C7-O2	174.2(2)
P1-O2-C7-C27	-61.8(3)	P1-O2-C7-C6	124.1(2)
P2-O3-C8-C25	-49.7(3)	P2-O3-C8-C9	133.50(19)
C25-C8-C9-C10	0.6(4)	O3-C8-C9-C10	177.5(2)
C8-C9-C10-C11	0.2(4)	C12-O4-C11-C10	-170.6(2)
C12-O4-C11-C24	8.9(4)	C9-C10-C11-O4	178.5(2)
C9-C10-C11-C24	-1.1(4)	C11-O4-C12-C13	-84.8(3)
P2-O5-C15-C23	124.8(2)	P2-O5-C15-C16	-59.4(3)
C23-C15-C16-C17	-3.1(3)	O5-C15-C16-C17	-178.7(2)
C15-C16-C17-C18	0.5(3)	C19-O6-C18-C17	179.2(2)
C19-O6-C18-C22	0.9(3)	C16-C17-C18-O6	-175.2(2)
C16-C17-C18-C22	3.2(4)	C18-O6-C19-C20	-164.5(2)
O6-C18-C22-C23	173.9(2)	C17-C18-C22-C23	-4.3(4)
C16-C15-C23-C22	1.9(4)	O5-C15-C23-C22	177.6(2)
C18-C22-C23-C15	1.9(4)	O4-C11-C24-C25	-178.4(2)
C10-C11-C24-C25	1.1(4)	C9-C8-C25-C24	-0.6(4)
O3-C8-C25-C24	-177.3(2)	C11-C24-C25-C8	-0.3(4)
O1-C4-C26-C27	177.5(2)	C5-C4-C26-C27	-1.5(4)
C6-C7-C27-C26	-0.5(4)	O2-C7-C27-C26	-174.4(2)
C4-C26-C27-C7	1.2(4)		

Table 6. Anisotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for 1.

The anisotropic atomic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [h^2 a^2 U_{11} + \dots + 2 h k a b U_{12}]$

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
P1	0.0195(4)	0.0119(4)	0.0153(4)	0	0.0074(3)	0
P2	0.0151(3)	0.0138(3)	0.0161(3)	0.0011(2)	0.0052(2)	0.0002(2)
O1	0.0473(12)	0.0541(14)	0.0242(10)	-0.0145(9)	0.0224(9)	-0.0265(11)
O2	0.0321(9)	0.0151(9)	0.0181(8)	0.0014(6)	0.0125(7)	0.0047(7)
O3	0.0202(8)	0.0186(8)	0.0176(8)	0.0012(7)	0.0064(7)	-0.0032(7)
O4	0.0303(10)	0.0401(11)	0.0205(9)	-0.0051(9)	0.0076(8)	-0.0025(9)
O5	0.0157(8)	0.0205(9)	0.0195(8)	0.0015(7)	0.0065(6)	0.0026(7)
O6	0.0216(8)	0.0328(11)	0.0236(9)	-0.0052(7)	0.0118(7)	-0.0064(7)
N1	0.0175(10)	0.0168(10)	0.0173(10)	0.0003(8)	0.0059(8)	-0.0019(8)
N2	0.0163(14)	0.0144(14)	0.0203(15)	0	0.0043(11)	0
C1	0.056(2)	0.090(3)	0.077(3)	0.046(3)	0.040(2)	0.025(2)
C2	0.0310(15)	0.063(2)	0.0332(15)	0.0135(17)	0.0159(12)	-0.0039(17)
C3	0.0364(15)	0.0485(19)	0.0286(15)	-0.0052(13)	0.0210(13)	-0.0161(14)
C4	0.0236(13)	0.0301(14)	0.0202(12)	-0.0033(11)	0.0098(10)	-0.0053(11)
C5	0.0219(12)	0.0262(14)	0.0191(11)	-0.0057(10)	0.0053(9)	-0.0062(10)
C6	0.0176(11)	0.0174(12)	0.0232(12)	0.0000(9)	0.0066(9)	-0.0010(9)
C7	0.0225(12)	0.0157(11)	0.0141(11)	0.0019(9)	0.0072(9)	0.0059(10)
C8	0.0210(11)	0.0160(12)	0.0163(11)	0.0031(9)	0.0041(9)	0.0010(10)
C9	0.0176(11)	0.0300(14)	0.0219(12)	0.0042(10)	0.0071(9)	0.0040(10)
C10	0.0264(13)	0.0362(15)	0.0220(12)	0.0007(12)	0.0112(10)	0.0064(12)
C11	0.0276(13)	0.0225(13)	0.0161(12)	0.0016(9)	0.0052(10)	0.0015(10)
C12	0.0362(15)	0.0326(15)	0.0221(13)	-0.0056(12)	0.0033(11)	-0.0064(13)
C13	0.0323(15)	0.0400(16)	0.0168(13)	-0.0047(12)	0.0063(12)	-0.0070(13)
C14	0.0386(16)	0.054(2)	0.0251(14)	-0.0030(14)	0.0068(12)	0.0074(16)
C15	0.0175(11)	0.0155(11)	0.0204(12)	0.0026(9)	0.0086(9)	0.0050(9)
C16	0.0182(12)	0.0161(12)	0.0245(13)	-0.0015(10)	0.0081(10)	-0.0006(9)
C17	0.0187(12)	0.0200(12)	0.0221(12)	-0.0039(10)	0.0052(10)	-0.0004(9)
C18	0.0212(12)	0.0174(12)	0.0230(12)	-0.0006(9)	0.0104(10)	0.0031(9)
C19	0.0218(12)	0.0298(15)	0.0277(13)	0.0001(11)	0.0096(10)	-0.0054(10)
C20	0.0236(13)	0.0239(14)	0.0323(14)	-0.0018(11)	0.0131(11)	-0.0016(11)
C21	0.0400(16)	0.0404(17)	0.0323(15)	0.0003(14)	0.0180(13)	-0.0071(14)
C22	0.0160(11)	0.0218(12)	0.0276(12)	-0.0013(11)	0.0080(9)	-0.0015(11)
C23	0.0175(11)	0.0210(12)	0.0197(11)	-0.0017(11)	0.0033(9)	-0.0001(11)
C24	0.0207(12)	0.0295(14)	0.0219(12)	0.0010(11)	0.0075(10)	-0.0059(11)
C25	0.0242(12)	0.0295(14)	0.0179(11)	0.0004(10)	0.0105(10)	-0.0016(10)
C26	0.0244(12)	0.0242(13)	0.0244(13)	-0.0050(10)	0.0111(10)	-0.0092(11)
C27	0.0261(13)	0.0197(12)	0.0200(12)	-0.0045(10)	0.0063(10)	-0.0011(11)

**Table 7.** Hydrogen atomic coordinates and isotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for 1.

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
H1	0.4715	-0.0230	0.8979	0.084
H19	0.3371	0.4007	0.8083	0.042
H18	0.3721	0.4430	0.9026	0.042
H3	0.5235	0.7266	0.8038	0.028
H4	0.5426	0.7482	0.6819	0.024
H12	0.5289	0.1460	0.7624	0.028
H17	0.5972	0.2694	0.8882	0.033
H15	0.8134	0.5372	1.0055	0.039
H16	0.8090	0.4978	0.9158	0.039
H2	0.9526	0.1190	1.0455	0.049
H5	0.5781	-0.0750	0.4174	0.023
H6	0.8202	-0.0605	0.3091	0.025
H9	0.8482	0.0825	0.3329	0.032
H8	0.8127	0.2724	0.3392	0.032
H7	0.7992	0.2820	0.1098	0.043
H11	0.8138	0.1799	0.4516	0.026
H10	0.7695	0.1743	0.5588	0.024
H13	0.7856	0.2908	0.8311	0.029
H14	0.7171	0.1669	0.7045	0.028
H20	0.3670	0.3433	0.7103	0.028
H21	0.3848	0.3881	0.5868	0.027